

Review Artikel

Potensi Manfaat Kardioprotektif dari Asam Lemak Omega-3

Jeditya Shalom¹, Rini Noviyani^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, jedityashalom039@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, rini.noviyani@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Asupan makanan memiliki peran yang besar dalam memelihara kesehatan dan pencegahan penyakit. Minyak ikan khususnya asam lemak omega-3 diketahui dapat memberikan efek kardioproteksi. Asam lemak omega-3 diteliti memiliki efek proteksi terhadap sistem kardiovaskular, memberikan pengaruh baik terhadap tekanan darah, trigliserida, inflamasi, dan trombosis. Tujuan dari studi literatur ini adalah untuk meringkas beberapa artikel penelitian terbaru mengenai bagaimana peran dan mekanisme asam lemak omega-3 sebagai pelindung kardiovaskular. Metode yang digunakan adalah *literature review* dari menggunakan jurnal internasional dan jurnal nasional yang didapatkan dari 2 database di internet, seperti Google Scholar dan Pubmed. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dianalisis dan dideskripsikan. Hasil dari studi literatur ini menunjukkan bahwa mengonsumsi omega-3 berpotensi dapat memberikan efek kardioprotektif sebagai pencegahan penyakit kardiovaskular. Studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui efek samping dan toksisitas dari suplementasi omega-3.

Kata Kunci– docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, kardioprotektif, omega-3, penyakit kardiovaskular

1. PENDAHULUAN

Sistem kardiovaskular terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Penyakit kardiovaskular merupakan semua penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Ada berbagai macam penyakit yang dapat terjadi pada sistem kardiovaskular, misalnya endokarditis, penyakit jantung rematik, kelainan pada sistem konduksi, jantung koroner, stroke, gagal jantung kongestif, dan kondisi lainnya [1]. Berdasarkan data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2020 diperkirakan sekitar 523 juta orang menderita penyakit kardiovaskular, dan sekitar 19 juta kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular [2]. Di Indonesia, berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, lebih dari 1 juta penduduk Indonesia didiagnosis penyakit jantung, lebih dari 658 ribu didiagnosis penyakit hipertensi, dan lebih dari 700 ribu didiagnosis penyakit stroke [3]. Jumlah penderita penyakit kardiovaskular terus meningkat beberapa dekade terakhir ini, hal ini dapat disebabkan oleh pergeseran dari pekerjaan yang membutuhkan aktivitas fisik ke pekerjaan yang tidak banyak bergerak, waktu kerja dan perjalanan yang lebih lama, dan sedikitnya waktu luang untuk rekreasi dan aktivitas fisik. Asupan makanan yang tinggi kalori, lemak jenuh, dan gula juga mempengaruhi peningkatan risiko terkena penyakit kardiovaskular [1]. Gaya hidup sehat seperti diet yang

seimbang dan penggunaan suplemen dapat dilakukan sebagai upaya pencegahan penyakit kardiovaskular.

Istilah *nutraceutical* atau nutrasetikal, yang berasal dari gabungan kata “*nutrition*” dan “*pharmaceutical*” diciptakan oleh Dr Stephen DeFelice, Ketua Yayasan Inovasi dalam Kedokteran. Nutrasetikal bermakna segala bentuk makanan yang mempunyai efek bagi kesehatan baik sebagai upaya pencegahan ataupun membantu menyembuhkan berbagai penyakit [4]. Studi terdahulu menunjukkan hubungan antara pola makan tertentu dan kesehatan jantung. Nutrasetikal dalam bentuk antioksidan, serat makanan, asam lemak omega-3, vitamin, dan mineral bersamaan dengan latihan fisik direkomendasikan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular [4]. Oleh karena itu, tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengetahui potensi manfaat kardioprotektif dari omega-3, karena omega-3 mudah didapat baik dari sumber nabati, hewani, maupun dalam bentuk suplemen yang tersedia di pasaran, sehingga dapat memberikan informasi bermanfaat bagi masyarakat luas.

2. METODE

Artikel review ini disusun melalui penelusuran literatur dan pengunduhan jurnal nasional dan internasional yang diakses online yang membahas tentang aktivitas kardioprotektif dari omega-3. Jurnal diperoleh dari situs seperti Google Scholar dan Pubmed yang diterbitkan dari tahun 2018 - 2023. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian jurnal adalah kardioprotektif, pelindung kardiovaskular, omega-3. Artikel dipilih dengan meninjau judul, abstrak, dan hasil artikel yang membahas potensi manfaat kardioprotektif dari asam lemak omega-3.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Asam lemak omega-3 banyak terdapat pada minyak ikan. Minyak ikan mengandung antara 30 dan 50% asam lemak omega-3 berdasarkan berat. Daging hewan lainnya seperti sapi, babi, dan unggas, secara alami mengandung asam lemak namun dalam jumlah yang sedikit. Asam lemak omega-3 juga dapat berasal dari sumber nabati, seperti pada minyak flax dan kanola. Ikan mengandung asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA), kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak sayur mengandung asam α -linolenat (ALA), yang dapat dikonversikan menjadi EPA dan kemudian DHA oleh enzim desaturase juga. Pada ikan mengandung asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA), kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak sayur mengandung asam α -linolenat (ALA), yang juga dapat diubah menjadi EPA dan kemudian DHA oleh enzim desaturase. pada Asam lemak omega-3 dapat memberikan efek kardioprotektif dengan menurunkan kolesterol, menurunkan kadar trigliserida plasma, menurunkan tekanan darah, mencegah agregasi platelet, anti-inflamasi, dan memperlancar peredaran darah [5].

Pada tahun 2002, *American Heart Association* (AHA) membuat pernyataan bahwa asam lemak omega-3 dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular. Pada temuan ini AHA merekomendasikan pasien dengan penyakit jantung koroner

(PJK) yang terdokumentasi untuk mengonsumsi ≈ 1 g/hari EPA+DHA, sebaiknya dari ikan berminyak, namun suplemen EPA+DHA dapat dipertimbangkan setelah berkonsultasi dengan ahli kesehatan. Pada tahun berikutnya penelitian mengenai fungsi kardioprotektif dari asam lemak omega-3 terus meningkat [20]. Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelusuran mengenai efek kardioprotektif dari sama lemak omega-3. Hasil penelusuran dapat dilihat pada table 1.

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

Studi	Metode Penelitian	Hasil
Mortazavi et al [6]	Pasien laki-laki dengan penyakit kardiovaskular sebanyak 46 orang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama diberi intervensi berupa suplemen omega-3 4 mg (EPA: 720 mg, DHA: 480 mg) dan kelompok kedua diberi placebo (<i>edible paraffin</i>). Perlakuan dilakukan selama 8 minggu. Dianalisis perbedaan kadar serum, khc-CRP, dan profil lipid sebelum dan sesudah tindakan.	Kelompok yang menerima suplemen asam lemak omega-3 menunjukkan peningkatan kadar apelin serum ($p= 0.018$), menurunkan kadar kolesterol LDL ($p= 0.007$), dan menurunkan konsentrasi hs-CRP serum ($p= 0.011$). Selain itu, konsentrasi VLDL ($p=0,03$), TG (0,037) dan hs-CRP ($p= 0,016$) menurun dibandingkan dengan nilai awal dan akhir pada kelompok asam lemak omega-3. Berdasarkan penelitian Suplementasi asam lemak omega-3 meningkatkan konsentrasi apelin dan HDL serum, sekaligus menurunkan kadar LDL-C dan hs-CRP serum.
Li et al., 2021 [9]	Tikus diinduksi miokarditis. Dibagi menjadi 5 kelompok: satu kelompok kontrol, satu kelompok diberikan lisinopril, satu kelompok diberikan PCM, dan 3 kelompok diberikan omega-3. Tikus dibedah pada hari pada hari ke-21 untuk dianalisis ekspresi sel inflamasinya.	Pemberian asam lemak omega 3 dari ikan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi banyak faktor inflamasi dan meregenerasi jaringan jantung serta mengontrol produksi sel inflamasi.
Stroes et al, 2018 [11]	Pasien dengan <i>severe hypertriglyceridemia</i> (SHTG) sebanyak 162 orang. Dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok 1 diberi 2 g omega-3 setiap hari dan satu kelompok diberikan 2 g minyak zaitun setiap hari. Perlakuan dilakukan selama 12 minggu. Dianalisis penurunan kadar TG	Pasien dengan omega-3 2 g setiap hari menghasilkan penurunan konsentrasi TG yang signifikan (median perbedaan, -14,2% [CI 95%: 226,2%, 22,8%; P 5 0,017]) dan konsentrasi non-HDL-C (median perbedaan, 29,0% [CI95%: 214,8%, 22,8%; P =0,018]) dari awal hingga titik akhir Minggu ke-

		12, jika dibandingkan dengan minyak zaitun 2 g setiap hari.
Felau et al 2018 [15]	Pasien perempuan usia dengan antiphospholipid syndrome (APS) sebanyak 22 orang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok omega-3 menerima 1,8 g EPA dan 1.3 g DHA dikonsumsi 1x1 dan kelompok plasebo menerima minyak kedelai. Perlakuan dilakukan selama 16 minggu. Dianalisis fungsi endotel.	Setelah 16 minggu kelompok omega-3 menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam estimasi fungsi endotel indeks hiperemia reaktif (RHI) dan transformasi logaritmik RHI (LnRHI) bila dibandingkan dengan PL (+13 vs. -12%, p = 0.06, ES = 0.9; dan +23 vs. -22% , p = 0,02, ES = 1,0). Hasil ini mendukung peran suplementasi asam lemak omega-3 sebagai terapi tambahan pada APS yang berfokus pada pengurangan faktor risiko kardiovaskular
Barak et al 2011 [21]	Penelitian dilakukan pada 32 pasien dengan hiperkolesterolemia. Penelitian dilakukan selama 3 bulan. Pada 3 minggu pertama pasien diberikan plasebo 1 ml lalu dilanjutkan dengan diberikan 950 mg suplemen omega-3 (542 mg EPA dan 408 mg DHA). Parameter yang dianalisis adalah fungsi platelet, tekanan darah, dan faktor analisis.	Suplementasi asam lemak omega-3 dalam dosis sedang sebagai terapi tambahan pada pasien hiperkolesterolemia menghambat agregasi trombosit, mengubah status inflamasi, dan secara efektif menurunkan tekanan darah di siang hari.

Mortazavi *et al.* [6] melakukan penelitian mengenai pengaruh mengonsumsi suplemen asam lemak omega-3 dibandingkan dengan plasebo. Sebanyak 46 pasien laki-laki dengan penyakit kardiovaskular dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama menerima intervensi berupa suplemen omega-3 4 mg (EPA: 720 mg, DHA: 480 mg) dan kelompok kedua diberikan plasebo berupa *edible paraffin* selama 8 minggu. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi asam lemak omega-3 menghasilkan peningkatan kadar serum apelin dan penurunan nilai hs-CRP (*High sensitivity C-Reactive Protein*) yang signifikan [6]. Kadar serum apelin diteliti memiliki keterkaitan dengan penyakit kardiovaskular. Kadars serum apelin yang rendah diamati terjadi pada beberapa kasus penyakit kronis seperti diabetes, lupus eritematosus,

rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, gangguan autoimun dan penyakit menular [7]. Penelitian lain menjelaskan tentang hubungan kadar serum apelin dan nilai hs-CRP dengan tingkat keparahan kalsifikasi stenosis aorta. Pada pasien dengan kalsifikasi stenosis aorta berat terjadi penurunan kadar apelin dan peningkatan konsentrasi hsCRP [8].

Pada penelitian Li *et al.* (2021) didapatkan aktivitas antiinflamasi terhadap tikus yang diberikan asam lemak omega-3 setelah diinduksi miokarditis. Penelitian dilakukan dilakukan dengan membagi tikus ke 5 kelompok. Kelompok pertama diberi 0.1 mL *Freund's complete adjuvant* (FCA) sebagai kontrol, dan kelompok kedua diberikan 1 mL of Isinopril (15 mg/kg/orally) tiap hari sebagai standar, kelompok ketiga diberikan 0,1 mL *porcine cardiac myosin* (PCM), dan kelompok ke 4, 5, dan 6 diberikan asam lemak omega-3 per hari sebanyak masing- masing 200, 300, dan 500 mg/kg melalui oral. Pada hari ke-21 tikus eksekusi untuk dianalisis jantungnya. Hasil penelitian menunjukkan menunjukkan tingkat sitokin inflamasi, seperti TNF, IL-1 β , IFN- γ , IL-2, dan IL-6, yang tinggi pada kelompok yang diinduksi miokarditis. Namun, kelompok yang diberi asam lemak omega 3 menunjukkan tingkat produksi sitokin inflamasi yang lebih rendah. Sehingga hasil ini menunjukkan bahwa asam lemak omega 3 dapat mengatur sitokin inflamasi berdasarkan dosis yang diberikan. Efek antiinflamasi ini membantu mengurangi peradangan di jantung dan mencegah perkembangan penyakit kardiovaskular [9]. Asam lemak omega-3 dapat menghambat jalur sinyal proinflamasi di dalam sel. Salah satu jalur tersebut melibatkan *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), yang mengatur ekspresi gen yang terkait dengan peradangan. Omega-3 dapat menghambat aktivasi NF-kB, sehingga mengurangi produksi molekul proinflamasi [10].

Stroes *et al.* [11] pada penelitian mengamati potensi asam lemak omega-3 dalam menurunkan kadar trigliserida TG. Beberapa studi menyatakan bahwa TG yang tinggi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular [12]. Dilakukan penelitian pada 162 pasien dewasa dengan *severe hypertriglyceridemia* (SHTG) dibagi menjadi kelompok omega-3 2 gram per hari dan kelompok plasebo 2 gram per hari. Percobaan dilakukan selama 12 minggu dan pada akhir dibandingkan perubahan kadar serum trigliserida sebelum dan sesudah perlakuan. Pada studi ini didapatkan bahwa suplementasi omega-3 pada pasien dengan hipertrigliseridemia dapat menurunkan kadar serum TG, dimana pada kelompok omega-3 menunjukkan penurunan kadar serum T[^] sebesar 28,1% dan 10,2 persen pada kelompok plasebo. Mekanisme asam lemak omega-3 dalam menurunkan TG belum dapat diketahui secara jelas, namun hal ini terjadi karena asam lemak omega-3 meningkatkan oksidasi asam lemak, yang menekan lipogenesis hati dan produksi TG [13]. Penelitian Grevengoed *et al.* menyatakan salah satu mekanisme penurunan kadar TG dimediasikan oleh N-asil taurin (NAT) yang berasal dari asam lemak omega-3. NAT terakumulasi dalam empedu dan juga dalam plasma setelah suplementasi omega-3. Para penulis lebih lanjut menunjukkan bahwa salah satu dari NAT ini (C22:6 NAT) menghambat hidrolisis trigliserida usus dan penyerapan lipid, sehingga trigliserida plasma lebih rendah dan mengurangi risiko terjadinya akumulasi triasilgliserol pada tikus yang diberi diet tinggi lemak [14].

Pada penelitian Felau *et al* [15] dilakukan penelitian mengenai penggunaan suplemen asam lemak omega tiga sebagai terapi adjuvan untuk meningkatkan fungsi endotel pada pasien sindrom antiphospholipid (*antiphospholipid syndrome/ APS*). APS adalah penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan episode trombotik berulang dan/atau morbiditas obstetri dan antibodi antifosfolipid serum (aPL) yang persisten. APS dapat diklasifikasikan sebagai primer atau sekunder jika terjadi

bersamaan dengan penyakit autoimun, tumor, atau kelainan hematologi lainnya [16]. APS dapat menyebabkan trombotik arteri maupun vaskular, manifestasi APS pada arteri yang paling umum adalah stroke iskemik [17]. Subjek penelitian adalah 22 wanita usia 27-45 tahun yang didiagnosis dengan sindrom antiphospholipid primer. Meskipun pengobatan antikoagulan memadai, APS primer (PAPS) secara signifikan dikaitkan dengan tingginya morbiditas dan mortalitas akibat kejadian trombotik vaskular dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular [18]. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok omega-3 menerima suplemen dengan kandungan 1.8 g of EPA and 1.3 g of DHA dan kelompok placebo mendapat kapsul yang berisi minyak kedelai. Setelah 16 minggu didapatkan hasil berupa peningkatan fungsi endotel pada kelompok yang menerima suplemen omega-3. Peningkatan fungsi endotel juga dapat mencegah morbiditas aterosklerotik. Disfungsi endotel ditandai dengan penurunan vasodilatasi dan keadaan proinflamasi dan protrombotik, dan merupakan peristiwa patologis awal dalam perkembangan aterosklerosis [19].

Pada penelitian Barak *et al.* [21] dilakukan penelitian mengenai pengaruh asam omega-3 terhadap fungsi trombosit, tekanan darah siang hari, dan faktor inflamasi pada pasien hiperkolesterolemia yang menerima terapi statin. Pada 3 minggu pertama seluruh pasien, sejumlah 32 orang, diberikan plasebo berupa kapsul berisi 1 ml minyak kedelai. Setelah itu dilanjutkan dengan diberikan 950 mg suplemen omega-3 (542 mg EPA dan 408 mg DHA). Kemudian dibandingkan fungsi trombosit, tekanan darah siang hari, dan faktor inflamasi sebelum dan sesudah menerima suplemen omega-3. Setelah masa pengobatan 6 minggu, fungsi trombosit trombosit menurun secara signifikan dibandingkan dengan awal. Penurunan ini berlanjut dari minggu ke 6 hingga minggu ke 20. Asam lemak omega-3 juga memiliki efek anti inflamasi yang ditunjukkan dengan menurunnya kadar protein sitokin pro inflamasi IL-6. Penurunan signifikan dari $1,68 \pm 0,197$ pg/ml menjadi $1,50 \pm 0,30$ pg/ml setelah 20 minggu ($p=0,048$). Asam lemak omega-3 juga menunjukkan efek penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada siang hari.

3.1 KESIMPULAN

Nutrasetikal adalah makanan obat yang berperan dalam menjaga kesejahteraan, meningkatkan kesehatan, mengatur kekebalan tubuh dan dengan demikian mencegah serta mengobati penyakit tertentu. Peran nutraceuticals dalam penyakit kardiovaskular telah ditemukan aktif dan cukup efektif dalam sejumlah besar penelitian. Sejumlah penelitian menunjukkan konsumsi nutrasetikal asam lemak omega-3, baik dalam bentuk makanan yang mengandung omega-3 maupun suplemen, memiliki efek kardioprotektif. Efek kardioprotektif ini dicapai dari berbagai mekanisme seperti menurunkan tekanan darah, menurunkan kadar trigliserida, menekan faktor inflamasi, dan menekan fungsi trombosis

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Tuhan Yang Maha Esa, Papa dan keluarga, teman-teman, dosen pembimbing, dan diri saya sendiri atas dukungannya sehingga saya dapat menyelesaikan tulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] E. Olvera Lopez, B. D. Ballard, and A. Jan, "Cardiovascular Disease," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Sep. 16, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
- [2] F. Coronado, "Global Responses to Prevent, Manage, and Control Cardiovascular Diseases," *Prev. Chronic. Dis.*, vol. 19, 2022, doi: 10.5888/pcd19.220347.
- [3] Kementerian Kesehatan RI, *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019.
- [4] M. Choudhary and V. Tomer, "Cardioprotective Effect of Nutraceuticals-The Emerging Evidences," *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.*, vol. 79, Mar. 2018.
- [5] G. Setiawan and M. C. Halim, "Pengaruh Asam Lemak Omega-3 terhadap Penyakit Kardiovaskular," *Contin. Prof. Dev.*, vol. 49, no. 3, 2022.
- [6] A. Mortazavi *et al.*, "The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Serum Apelin Levels in Cardiovascular Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial," *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 7, no. 1, pp. 59–66, Oct. 2018.
- [7] S. Balta, C. Ozturk, M. Demir, and A. O. Yildirim, "Apelin Levels in Patients with Coronary Artery Ectasia," *Korean Circ. J.*, vol. 46, no. 3, p. 431, May 2016, doi: 10.4070/kcj.2016.46.3.431.
- [8] H. Duman *et al.*, "The Relationship between Serum Apelin Levels and the Severity of Calcific Aortic Stenosis," *Acta Cardiol. Sin.*, vol. 34, no. 3, pp. 259–266, May 2018, doi: 10.6515/ACS.201805_34(3).20180207A.
- [9] L.-Y. Li, X. Wang, T.-C. Zhang, Z.-J. Liu, and J.-Q. Gao, "Cardioprotective effects of omega 3 fatty acids from fish oil and it enhances autoimmunity in porcine cardiac myosin-induced myocarditis in the rat model," *Z. Naturforschung C J. Biosci.*, vol. 76, no. 9–10, pp. 407–415, Sep. 2021, doi: 10.1515/znc-2021-0057.
- [10] P. C. Calder, "Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 45, no. 5, pp. 1105–1115, Sep. 2017, doi: 10.1042/BST20160474.
- [11] E. S. G. Stroes, A. V. Susekov, T. W. A. De Bruin, M. Kvarnström, H. Yang, and M. H. Davidson, "Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial," *J. Clin. Lipidol.*, vol. 12, no. 2, pp. 321–330, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.012.
- [12] H. Karanchi, V. Muppidi, and K. Wyne, "Hypertriglyceridemia," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Sep. 18, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459368/>
- [13] K. E. Bornfeldt, "Triglyceride lowering by omega-3 fatty acids: a mechanism mediated by N-acyl taurines," *J. Clin. Invest.*, vol. 131, no. 6, p. e147558, doi: 10.1172/JCI147558.
- [14] T. J. Grevengeod *et al.*, "An abundant biliary metabolite derived from dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids regulates triglycerides," *J. Clin. Invest.*, vol. 131, no. 6, p. e143861, doi: 10.1172/JCI143861.
- [15] S. M. Felau *et al.*, "Omega-3 Fatty Acid Supplementation Improves Endothelial Function in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Small-Scale Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial," *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 336, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00336.
- [16] "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) - ScienceDirect." <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622121422> (accessed Sep. 17, 2023).

- [17] J. G. Bustamante, A. Goyal, and M. Singhal, "Antiphospholipid Syndrome," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Sep. 17, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>
- [18] P. Soltész, Z. Szekanecz, E. Kiss, and Y. Shoenfeld, "Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome," *Autoimmun. Rev.*, vol. 6, no. 6, pp. 379–386, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.003.
- [19] K. R. Zehr and M. K. Walker, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review," *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 134, pp. 131–140, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
- [20] D. S. Siscovick *et al.*, "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease," *Circulation*, vol. 135, no. 15, pp. e867–e884, Apr. 2017, doi: 10.1161/CIR.0000000000000482.
- [21] K. Doeniyas-Barak, S. Berman, R. Abu-Hamad, A. Golik, N. Rahimi-Levene, and S. Efrati, "N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 68, no. 8, pp. 1139–1146, Aug. 2012, doi: 10.1007/s00228-012-1235-4.