

Efek Asam Lemak Tak Jenuh Omega-3 Terhadap Agregasi Platelet pada Orang Dewasa Sehat

Meilani Kumala,*Carmen M.Siagian**

*Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanegara, Jakarta

**Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstrak

Platelet mempunyai peran penting dalam pembentukan aterosklerosis yang menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskuler. Asupan asam lemak tak jenuh omega-3 (ALTJ ω -3) dapat mempengaruhi agregasi platelet. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi efek suplementasi ALTJ ω -3 terhadap agregasi platelet pada laki-laki dewasa sehat. Subyek penelitian adalah 11 laki-laki dewasa sehat, berusia 30-55 tahun dan tidak merokok. Penelitian dilakukan dalam tiga periode yaitu periode *run in*, periode suplementasi dan periode paska suplementasi dengan masing-masing periode 21 hari lamanya. Selama periode suplementasi, setiap subyek penelitian mendapat enam kapsul omega-3 yang setara dengan enam gram ALTJ ω -3 yang mengandung 1080 mg eksoapentaenoat (EPA) dan 720 mg dokosaheksaenoat (DHA). Penelitian agregasi platelet dilakukan setiap awal periode dan akhir periode penelitian. Selama masa penelitian juga di analisis asupan makanan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata agregasi platelet pada awal periode *run in*, awal periode suplementasi, pada hari pertama periode suplementasi dan pada hari ke 21 paska periode suplementasi adalah $57,1 \pm 7,9$; $56,6 \pm 10,1$; $49,9 \pm 10,2$; $61,1 \pm 7,8$. Hasil uji t berpasangan menunjukkan rerata agregasi platelet pada awal periode suplementasi terhadap awal periode *run in* tidak berbeda bermakna ($P < 0,05$). Nilai rerata agregasi platelet pada hari pertama paska periode suplementasi lebih rendah bermakna dibandingkan dengan awal periode suplementasi dan pada hari ke 22 paska periode suplementasi didapatkan rerata agregasi platelet lebih tinggi bermakna dibandingkan awal paska periode suplementasi ($p > 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan ALTJ ω -3 dapat menurunkan agregasi platelet pada dewasa sehat.

Kata kunci: Asam lemak tak jenuh omega-3, agregasi platelet, penyakit kardiovaskular

The Effect of Unsaturated OMEGA-3 Fatty Acid to Platelet Aggregation in Healthy Male

Abstract

Platelet has a role in atherosclerosis formation leading to cardiovascular disease. Dietary intake of omega-3 poly-unsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) can influence platelet function including the decrease of platelet aggregation. The purpose of this study is to evaluate the effect of ω -3 PUFA supplementation on platelet aggregation in healthy men. The subjects were 11 healthy male, 30-55 years of age and non smokers. The study was conducted in three periods: *run in* period, supplementation period and post supplementation period, by each lasted for 21 days. During the supplementation period, each subject was administered 6 omega-3 capsules which equal to 6 grams of ω -3 PUFA and containing 1080 mg EPA and 720 mg DHA. Platelet aggregation measurement were conducted at the begining of each period and at the end of the study. At the corresponding point of time, dietary intake analysis were also carried out. The result showed the mean value of platelet aggregation at of those three period, as is the first and the twenty second day of post supplementation period were $57,1 \pm 7,9$; $56,6 \pm 10,1$; $49,9 \pm 10,2$; $61,1 \pm 7,8$, respectively. T test dependent statistical analysis on platelet aggregation in the beginning of supplementation period against at the beginning of *run in* period showed no significant change ($p > 0,05$). Mean value of aggregation platelet at the first day of ost supplementation period significantly lower than the beginning of supplementation period. At the twenty second day mean value of aggregation platelet significantly higher than the first day of post supplementation period ($p < 0,05$). It can be concluded that in healthy men supplementation ω -3 PUFA decreased platelet aggregation.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, platelet aggregation, cardiovascular disease

Pendahuluan

Aterosklerosis merupakan penyebab penyakit kardiovaskular.¹ Dalam patogenesis aterosklerosis diketahui platelet berperan penting.^{2,3} Platelet melekat pada lapisan endotel dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan, akibat trauma mekanik, trauma kimiawi ataupun agen. Setelah terjadi perlekatan, membran platelet akan melepaskan asam arakidonat (AA) yang selanjutnya diubah menjadi tromboksan A₂ (TXA₂). Tromboksan A₂ yang terbentuk dapat menginduksi perlekatan platelet lebih lanjut sehingga terjadi agregasi platelet. Bila kerusakan terjadi berulang-ulang atau berlangsung dalam waktu lama maka dinding pembuluh darah akan menebal dan terbentuklah bercak aterosklerosis.^{2,4} Tromboksan A₂ merupakan produk metabolit AA dalam membran platelet. Konsentrasi AA dalam membran platelet dipengaruhi oleh konsentrasi asam lemak tak jenuh omega-6 (ALTJ ω -6) dan omega-3 (ALTJ ω -3) dalam plasma sedangkan konsentrasinya dalam plasma dipengaruhi oleh asupan ALTJ ω -6 dan ALTJ ω -3 dalam makanan sehari-hari.⁵⁻⁷

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan ALTJ ω -3 berperan dalam pencegahan penyakit kardiovaskular karena ALTJ ω -3 dapat menurunkan agregasi platelet.⁸ Masyarakat Eskimo yang relatif kebal terhadap penyakit kardiovaskular^{9,10} memiliki kandungan ALTJ ω -3, asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) yang tinggi pada membran platelet, sebaliknya konsentrasi TXA₂ yang rendah pada membran platelet serta agregasi platelet yang rendah.¹⁰⁻¹² Konsumsi makanan sehari-hari pada masyarakat itu mempunyai kandungan ALTJ ω -3 yang tinggi dan rendah ALTJ ω -6.¹³ Penelitian lain menunjukkan bahwa suplementasi 2-3 g ALTJ ω -3 per hari dalam waktu 3-5 minggu dapat meningkatkan konsentrasi ALTJ ω -3 dalam membran platelet.¹⁴

Pola konsumsi masyarakat Indonesia sebagian besar masih bercirikan pola agraris yang umumnya rendah kandungan ALTJ ω -3. Masyarakat Indonesia belum memanfaatkan dengan optimal sumber daya ikan laut yang ada di Indonesia dalam makanan sehari-harinya.¹⁸

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ALTJ ω -3 dalam bentuk suplementasi pada orang sehat masyarakat Indonesia dengan pola makanan yang berbeda dengan masyarakat penelitian yang telah dilakukan.

Bahan dan Cara

Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah karyawan laki-laki Universitas Tarumanagara dengan usia berkisar 30-55 tahun dan tidak merokok. Subyek penelitian tidak menderita diabetes melitus, hipertensi ataupun penyakit lainnya. Penentuan status kesehatan subyek penelitian dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium meliputi fungsi hati, fungsi ginjal, profil lemak darah dan gula darah dalam batas normal. Kepada subyek penelitian juga dimintakan persetujuan mengikuti penelitian (*informed consent*).

Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental berseri, perbandingan sebelum dan setelah mendapat suplemen pada subyek penelitian yang sama. Penelitian dilakukan dalam tiga periode yaitu periode pengamatan (*run in period*), periode suplementasi dan periode setelah suplementasi dengan masing-masing periode 21 hari lamanya. Selama periode suplementasi setiap subyek mendapat enam kapsul omega-3 per hari. Pemeriksaan/ penilaian agregasi platelet dilakukan pada awal periode pengamatan, awal periode suplementasi dan akhir periode setelah suplementasi. Selama penelitian setiap subyek penelitian dianjurkan tidak mengubah pola makanan sehari-harinya.

Bahan Suplementasi

Setiap subyek penelitian selama periode suplementasi, mengkonsumsi enam kapsul omega-3 per hari. Setiap kapsul ALTJ ω -3 setara dengan 1000 mg ALTJ ω -3 yang mengandung 180 mg EPA dan 120 mg DHA.

Metode dan Prosedur Penilaian Asupan Makanan

Kuantitas.

Data kuantitas asupan makanan subyek penelitian diperoleh dengan *estimated records*.

Pencatatan asupan dilakukan empat kali sesuai dengan waktu pemeriksaan darah: awal periode pengamatan, awal dan akhir periode suplementasi serta akhir periode setelah periode suplementasi. Masing-masing pencatatan asupan dilakukan tiga hari berturut-turut oleh subyek penelitian. Sebelum dilakukan pencatatan, subyek penelitian diberi penjelasan mengenai cara pencatatan serta ukuran rumah tangga yang digunakan dengan bantuan peraga makanan.

Kualitas

Data kualitas asupan makanan diperoleh dengan metode *food frequency* berbagai jenis bahan makanan. Penilaian dilakukan berdasarkan pedoman empat sehat lima sempurna. Asupan makanan diklasifikasikan kurang bila subyek hanya 0-1 kali/minggu mempunyai pola makanan sesuai empat sehat, cukup bila subyek 2-4 kali/minggu mempunyai pola makanan sesuai empat sehat, dan baik bila subyek mempunyai pola makanan sehari-hari sesuai anjuran empat sehat. Data asupan makanan kaya ALTJ ω -3 dilakukan dengan menanyakan asupan jenis bahan makanan kaya ALTJ ω -3 seperti sayuran hijau dan ikan laut. Asupan ALTJ ω -3 digolongkan rendah bila hanya 0-1 kali/minggu subyek mengkonsumsi jenis makanan kaya ALTJ ω -3, cukup bila 2-4 kali/minggu dan baik bila mengkonsumsi lebih dari 4 kali/minggu.

Prosedur Pemeriksaan Agregasi Platelet

Sembilan mililiter darah dari vena cubiti anterior subyek penelitian yang telah puasa selama 12 jam ditambah dengan satu mL 3,8% asam sitrat. Darah tersebut selanjutnya dipusing pada 100 G selama 10 menit untuk mendapatkan plasma yang kaya akan platelet. Sisa darah yang ada dipusing 2000 G selama 15 menit untuk mendapatkan plasma dengan kandungan trombosit yang rendah. Pemeriksaan agregasi platelet dilakukan dengan metode Born.¹⁹ Agregasi platelet dinyatakan sebagai persentase maksimum peningkatan transmisi cahaya. Agregator yang digunakan dalam penelitian ini

adalah adenosin difosfat (ADP) dengan konsentrasi 5 mM.

Analisis statistik

Uji statistik dilakukan dengan menggunakan uji t berpasangan dan dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$. Untuk variabel lebih dari dua kelompok, pengujian dilakukan dengan uji *Anova*.

Hasil

Karakteristik Subyek Penelitian

Dari 110 karyawan Universitas Tarumanagara yang dapat didata, hanya 34 karyawan yang memenuhi kriteria usia dan tidak merokok. Dari 34 karyawan tersebut hanya 18 bersedia ikut serta dalam penelitian. Terhadap karyawan tersebut dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium untuk mendapatkan individu sehat sesuai dengan kriteria penerimaan dan penolakan. Ternyata dari 18 karyawan hanya 15 karyawan yang memenuhi kriteria sehat.

Selama mengikuti penelitian empat subyek tidak dapat mengikuti penelitian sampai selesai karena satu orang mengalami reaksi alergi berupa gatal-gatal setelah minum kapsul omega-3, satu subyek mengalami infeksi saluran nafas akut dan dua orang dikeluarkan karena tidak patuh minum kapsul omega-3. Dengan demikian hanya 11 subyek yang mengikuti penelitian sampai selesai.

Usia subyek penelitian adalah 30-55 tahun dan berdasarkan kriteria *World Health Organization* tahun 1995²⁰ mempunyai nilai rata-rata IMT yang termasuk dalam klasifikasi status gizi normal. Hasil pemeriksaan laboratorium gula darah, profil lemak darah dan tekanan darah semua subyek penelitian dalam batas normal. Sebaran data demografi dan karakteristik hasil laboratorium subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Karakteristik Demografik dan Laboratorium Subyek Penelitian

Variabel	Rata-rata dan simpang baku	
	(X)	(SB)
Usia (tahun)	37,7	6,9
Indeks massa tubuh (IMT) (Kg/m ²)	23,1	3,6
Tekanan darah (mmHg):		
Sistolik	121,8	7,5
Diastolik	77,2	4,7
Gula darah puasa (mg/dL)	93,5	1,2
Profil lipid (mg/dL) :		
Kolesterol total	180,1	4,8
HDL kolesterol	46,0	6,3
LDL kolesterol	120,6	15,6
Trigliserid	111,0	42,0

$X \pm SB$ = Nilai rata-rata dan simpang baku

Asupan Makanan

Kuantitas

Hasil uji *anova* terhadap ke-empat variabel tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan antar periode penelitian. Nilai rata-

rata dan simpang baku asupan energi, lemak, protein dan karbohidrat pada awal periode pengamatan, awal periode suplementasi, awal dan akhir periode suplementasi disajikan dalam Tabel II.

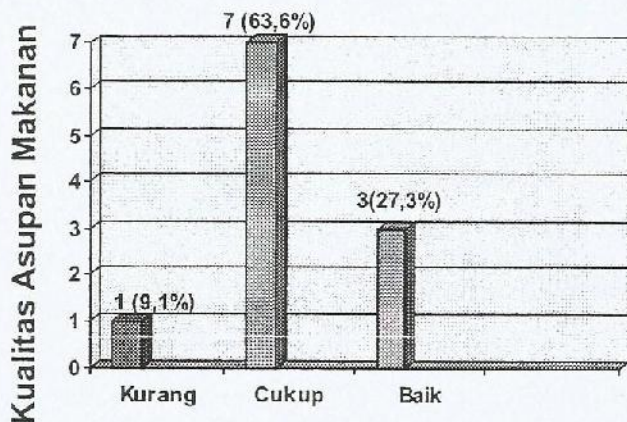
Tabel II. Nilai Rata-Rata dan Simpang Baku Asupan Energi, Protein, Lemak dan Karbohidrat Selama Periode Penelitian

Variabel	Awal periode Pengamatan		Awal periode suplementasi		Periode setelah suplementasi			
	(X SB)		(X SB)		Hari pertama		Hari ke 21	
	n=11		n= 11		(X SB) n=11		(X SB) n = 11	
Energi (Kkal)	2163,8	191,1	2175,9	222,6	2158,3	239,12	2160,8	186,5
Protein (g)	13,9	1,4	14,8	3,6	14,6	1,7	13,7	1,2
Lemak (g)	16,3	2,1	17,4	3,9	16,8	4,2	16,9	5,2
Karbohidrat (g)	69,7	2,6	67,7	6,1	67,8	5,3	68,3	5,0

$X \pm SB$ = Nilai rata-rata dan simpang baku asupan lemak, protein dan karbohidrat dinyatakan dalam persen seluruh energi (%sel.en)

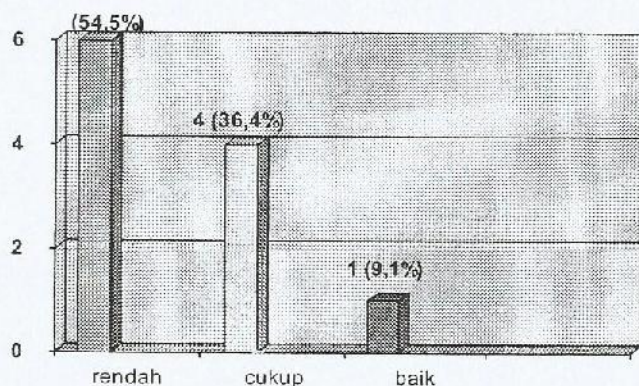
Kualitas

Penilaian kualitas asupan makanan dalam penelitian ini berdasarkan frekuensi asupan makanan per minggu mengikuti pola empat sehat. Dalam penelitian ini didapatkan sebagian besar, tujuh subyek penelitian mempunyai kualitas asupan makanan cukup. Sebaran kualitas asupan makanan subyek penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kualitas asupan makanan subyek penelitian

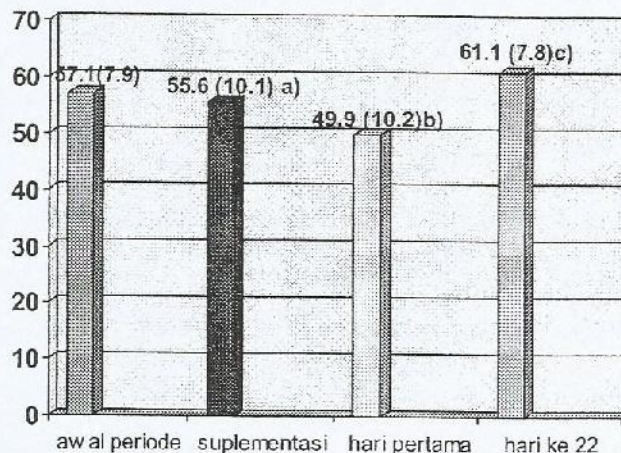
Gambar 2 memperlihatkan asupan asam lemak tak jenuh omega-3 (ALTJ ω -3) dari 11 subyek penelitian. Penilaian asupan ALTJ ω -3 dilakukan berdasarkan frekuensi asupan jenis bahan makanan yang kaya akan ALTJ ω -3 seperti sayuran berdaun hijau (bayam, brokoli dll), dan ikan laut per minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar (54,5%) subyek penelitian mempunyai asupan jenis bahan makanan kaya ALTJ ω -3 yang masih rendah.



Gambar 2. Asupan jenis bahan makanan kaya asam lemak tak jenuh omega-3

Agregasi platelet

Nilai rata-rata agregasi platelet pada awal periode suplementasi menunjukkan nilai yang lebih rendah dibandingkan awal periode pengamatan, namun dengan uji t berpasangan ternyata tidak berbeda bermakna. Hasil uji t berpasangan menunjukkan nilai rata-rata agregasi platelet setelah mendapat suplementasi ALTJ ω -3 menurun secara bermakna dibandingkan dengan nilai rata-rata agregasi platelet pada awal periode suplementasi. Gambar 3 memperlihatkan bahwa terdapat penurunan agregasi sebesar 5,65 atau sekitar 10% dari $55,6 \pm 10,1$ (%) pada awal periode suplementasi menurun menjadi $49,9 \pm 10,2$ (%) pada periode awal setelah suplementasi. Setelah 21 hari bebas suplementasi omega-3, agregasi platelet meningkat secara bermakna mencapai $61,1 \pm 7,8$ (%).



Nilai rata-rata (simpang baku), a) $p > 0,05$ vs awal periode pengamatan, b) $p < 0,05$ vs awal periode suplementasi, c) $p < 0,05$ vs hari pertama periode setelah suplementasi

Gambar 3. Nilai rata-rata dan simpang baku agregasi platelet periode penelitian

Diskusi

Subyek penelitian dipilih laki-laki yang tidak merokok, hal itu untuk menyingkirkan pengaruh jenis kelamin^{21,22} serta efek nikotin rokok^{23,24} yang dapat mempengaruhi agregasi platelet. Selain itu juga diketahui bahwa tekanan darah, profil lemak darah dan gula darah dapat mempengaruhi agregasi platelet. Karena itu, kriteria inklusi subyek penelitian ini tidak

menderita hipertensi dan mempunyai profil lemak serta gula darah dalam batas normal.

Jumlah asupan energi, protein, lemak dan karbohidrat pada ke-empat periode penelitian ini tidak mengalami perubahan. Hal itu menunjukkan bahwa subyek penelitian tidak mengalami perubahan pola makanan selama periode penelitian. Rata-rata asupan energi subyek penelitian sebesar 2164,7 kkal. Bila nilai rata-rata asupan energi dibandingkan dengan angka anjuran kecukupan untuk laki-laki dewasa sebesar 2800 Kkal maka, didapatkan asupan energi subyek penelitian masih di bawah angka kecukupan yaitu hanya mencapai 77,3%. Hal yang sama juga untuk asupan lemak dalam persen lemak terhadap energi (% asupan L/E) didapatkan sebesar 16,9%, hanya mencapai 85% dari anjuran kecukupan.²⁶ Berdasarkan kualitas asupan makanan didapatkan sebagian besar subyek penelitian tergolong cukup, yang berarti mempunyai pola makanan 2-4 kali/minggu sesuai dengan pola empat sehat.

Kuantitas asupan ALTJ ω -3 ataupun perbandingan asupan ALTJ ω -3/ALTJ ω -6 dalam makanan sehari-hari subyek penelitian ini tidak dapat diperlihatkan. Hal itu disebabkan kandungan ALTJ ω -3 dan ALTJ ω -6 dalam bahan makanan belum tercantum dalam daftar komposisi bahan makanan Indonesia. Asupan ALTJ ω -3 subyek penelitian diperkirakan dengan memperhitungkan asupan jenis bahan makanan yang kaya akan ALTJ ω -3 dalam makanan sehari-hari per minggu. Dari 11 subyek sebagian besar mempunyai asupan bahan makanan kaya ALTJ ω -3 hanya 0-1 kali per minggu dan hanya satu subyek yang mempunyai asupan bahan makanan kaya ALTJ ω -3 lebih dari 4 kali per minggu. Keadaan itu menunjukkan asupan bahan makanan kaya ALTJ ω -3 masih sangat rendah.

Nilai rata-rata agregasi platelet pada awal periode pengamatan, awal periode suplementasi dan hari ke 22 setelah bebas suplementasi pada penelitian didapatkan lebih tinggi dari 40-50% yang merupakan nilai normal untuk masyarakat Indonesia (Tambunan, komunikasi pribadi). Hal itu diperkirakan disebabkan rendahnya asupan ALTJ ω -3 dalam makanan sehari-hari. Sebagian besar subyek penelitian mengkonsumsi bahan makanan yang kaya ALTJ ω -3 hanya 0-1 kali per minggu. Penelitian yang telah dilakukan

menunjukkan agregasi platelet dipengaruhi asupan ALTJ ω -6 dan ALTJ ω -3 dalam makanan sehari-hari. Asupan ALTJ ω -6 yang tinggi dalam makanan sehari-hari akan meningkatkan kandungan AA dalam plasma dan selanjutnya terjadi peningkatan AA dalam membran platelet dan akhirnya meningkatkan pembentukan tromboksan A₂ (TXA₂) yang merupakan agregator kuat.^{10,26}

Setelah selama 21 hari subyek penelitian mendapat suplemen kapsul omega-3, didapatkan nilai rata-rata agregasi platelet lebih rendah dan secara statistik berbeda bermakna dibandingkan dengan awal periode setelah suplementasi. Hasil penelitian ini sesuai dengan sebagian besar penelitian yang telah dilakukan,^{14,15,17,27,28} namun penurunan yang diperoleh dalam penelitian ini tidak sebesar hasil penelitian yang pernah dilaporkan. Penurunan agregasi platelet pada penelitian ini didapatkan hanya mencapai 10 % sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Goodnight *et al.*,¹⁴ penurunan agregasi platelet mencapai 20-30 %. Hal itu mungkin disebabkan penggunaan dosis ALTJ ω -3 jauh lebih rendah dalam penelitian ini yaitu hanya 6 g per hari dengan 1080 mg EPA dan 720 mg DHA dibandingkan pada penelitian Goodnight *et al.*¹⁴ sebesar 10 g per hari. Selain itu, lama waktu konsumsi kapsul ALTJ ω -3 juga lebih singkat hanya tiga minggu dibandingkan dengan penelitian Goodnight *et al.*¹⁴ yang mencapai empat minggu. Supari²⁷ melaporkan bahwa penurunan agregasi platelet dapat mencapai 16% setelah mendapat 5,8 g ALTJ ω -3 dengan kandungan 3,4 g EPA dan 1,2 g DHA per hari selama 3 minggu. Penurunan agregasi platelet yang lebih besar dapat diterangkan karena dosis ALTJ ω -3 yang digunakan dalam penelitian ini tidak sebesar dosis yang digunakan oleh Supari,²⁷ sehingga tidak cukup untuk menurunkan agregasi platelet sebesar hasil penelitiannya walaupun lama konsumsi kapsul ALTJ ω -3 sama yaitu 3 minggu.

Penurunan agregasi platelet tampaknya dipengaruhi dosis dan lama waktu pemberian suplementasi ALTJ ω -3. Sicss *et al.*²⁸ melaporkan bahwa pemberian 7-11g EPA/hari dalam waktu hanya satu minggu tidak menunjukkan penurunan agregasi platelet yang bermakna, walaupun didapatkan peningkatan kandungan EPA dan

penurunan AA dalam membran platelet. Keadaan tersebut mungkin disebabkan waktu pemberian suplementasi AL TJ ω -3 yang singkat hanya satu minggu sehingga walaupun dosis EPA lebih tinggi dari penelitian lain, tidak didapatkan penurunan agregasi platelet.

Kesimpulan: Hasil penelitian yang telah dilakukan ini menunjukkan bahwa pemberian AL TJ ω -3 sebesar 6 g per hari selama 21 hari dapat menurunkan agregasi platelet pada orang sehat. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil sebagian besar penelitian efek AL TJ ω -3 terhadap agregasi platelet yang pernah dilakukan.

Daftar Pustaka

1. Sokolow M, Mellray MB, Cheitin MD. Coronary heart disease. Clinical Cardiology 5th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1990.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-An update. N Eng J Med 1986; 314: 488-500
3. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JJ, Badimon L. Coronary atherosclerosis: A multifactorial disease. Circulation 1993; Suppl II, 87:3-6
4. Ross R. Atherosclerosis coronary heart disease: Coronary heart disease factors influencing atherogenesis, In: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenheick FH, dan Wenger NK, eds. The heart arteries and veins. 7th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 1990. p.877-892
5. McKean ML, Smith JB, Silver MJ. Phospholipid biosynthesis in human platelets. J Biol Chem 1982; 257: 11278-83
6. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. Am J Clin Nutr 1999; 70 (Suppl): 560S-9S
7. Whelan J. Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 poly-unsaturated fatty acids. J Nutr 1996; 126: 1086S-91S
8. Breslow J.L. n3 Fatty acids and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2006; 83: S1477-1482S
9. Bang HO, Dyeberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper HH. ed. Advances in nutrition research. New York: Plenum Publishing; 1980. P.1-22
10. Holub BJ. Clinical nutrition:4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. CMAJ 2002; 166(5): 608-15
11. Dyeberg J, Bang HO, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. Lancet 1978; 117-9
12. Dyeberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. Lancet 1979; 433-35
13. Bang HO, Dyeberg J, Sinclair IIM. The composition of the eskimos food in north western greenland. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2657-61
14. Goodnight SH, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary w-3 fatty acids on platelet composition and function in man: A prospective, controlled study. Blood 1981; 58: 880-5
15. Thongren M, Gustafon A. Effects of 11 week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation. Lancet 1982; 1190-3
16. Mori TA, Codde JP, Vandinger R, Beilin LJ. New findings in the fatty acids composition of individual platelet phospholipids in man after dietary fish and fish oil supplementation. Lipids 1987; 22: 744-50
17. Nelson GJ, Schmidt PC, dan Corash L. The effect of a salmon diet on blood clotting, platelet aggregation and fatty acids in normal adult men. Lipids 1991; 26: 87-96
18. Karyadi D, Susilowati dan Sudiman H. Potensi gizi hasil laut untuk menghadapi masalah gizi ganda, dalam Risalah Widyakarya pangan dan gizi V (Rivai MA., Nontji A, Erwidodo, Jalal F, Pardiast D, Fallah TS, Penyunting) Jakarta: LIPI; 1994.
19. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 194: 4832-927-9
20. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. 1995 WHO Technical Report Series 854, Geneva, Switzerland.
21. Johnson M, Ramey E, dan Ramwell PW. Sex and age difference in human platelet aggregation. Nature 1975; 252: 355-7
22. Hansen JB, Berge LN, Svensson B, Iyngmo V, Nordoy A. Effects of cod liver oils on lipids and platelets in males and females. Eur J Clin Nutr 1993; 47: 123-31
23. Hawkins RI. Biological sciences, smoking, platelets and thrombosis. Nature 1972; 28: 450-2
24. Levine PH. An accute effects of cigarette smoking on platelet function. A possible link between smoking an arterial thrombus. Circulation 1973; XI.VIII: 619-21
25. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia. Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi. Jakarta: LIPI; 1994.
26. Hornstra G. Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency. J Nutr Hlth Aging 2001; 5: 1606
27. Supari F. Pengaruh diet minyak ikan lemuru terhadap kadar lipid plasma dan agregasi platelet pada orang sehat. Laporan untuk mencapai sebutan spesialis I. Bidang Ilmu Penyakit Jantung, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta; 1987.
28. Siess W, Scherer B, Bohlig B, Roth P, Kurzman I, Weber PC. Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation and thromboxane formation during a mackerel diet. Lancet 1980; i: 441-4