

## Studi *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids* dan *Variant* Genetik Enzim *Fatty Acid Desaturase* pada Masa Kehamilan di Asia Masih Langka

Dudung Angkasa<sup>1,2</sup>, Mira Dewi<sup>3</sup>, Tyas Putri Utami<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Gizi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität, University of Munich, 80337 Munich, Germany

<sup>3</sup>Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Ekologi Manusia, IPB University, Indonesia

<sup>4</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

Jalan Arjuna Utara 9, Kebon Jeruk, Jakarta Barat, Indonesia

Korespondensi E-mail:dudung.angkasa@esaunggul.ac.id

*Submitted:* 20 Februari 2023, *Revised:* 11 April 2023 *Accepted:* 28 April 2023

### Abstract

*Enourmos body of literatures reported pregnant mother with inadequacy of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) are at an increased risk of premature birth and low birth weight. LCPUFAs may modified pregnancy outcome by modulating blood fatty acid, lipid profile and apo-lipoprotein. Current study reviewed literatures that investigate the association between maternal LCPUFAs and genetic variant of FADS (fatty acid desaturases), which act on endogenous synthesis of omega 3 precursors, and birth outcome in Asian countries particularly Indonesia. Using accessed PUBMED and Google Scholar database during January 2015 to December 2022 with a query of LCPUFAs, FADS, pregnancy and birth outcome, there were nine peer-reviewed literatures in English and two national literatures. Current finding confirmed the scarcity of literatures that associating LCPUFAs, FADS during pregnancy and birth outcome in Asian countries particularly in Indonesia. The finding also highlighted the role of LCPUFAs in prolonged gestation and desirable birth outcome. Genetic variant of FADS was indicated to modify the association of maternal LCPUFAs and birth outcome. The scarcity of literatures encourages another researcher to conduct further investigation on this topic.*

**Keyword:** LCPUFAs, FADS, Pregnancy, Birth Outcome, Asia

### Abstrak

Banyak penelitian menyatakan kekurangan LCPUFAs (*long chain polyunsaturated fatty acids*) berkaitan erat dengan kelahiran prematur dan bayi berat lahir rendah yang merupakan determinan kejadian *stunting*. Cukup LCPUFAs dapat memodifikasi luaran kehamilan dengan memperbaiki asam lemak darah, profil lipid dan apo-lipoprotein. Studi ini bertujuan untuk mengulas literature terkait hubungan LCPUFAs dan varian FADS (*fatty acid desaturate*), yang berperan dalam sintesis endogen omega 3 dari prekursoranya, selama kehamilan dengan luaran lahir di negara Asia khususnya Indonesia. Literature dicari pada basis data PUBMED dan *Google Scholar* terakses dari rentang Januari 2015 – Desember 2022. Studi yang dilibatkan ialah studi yang mengamati hubungan LCPUFA selama kehamilan dengan luaran lahir (berat, panjang, lingkaran kepala) dan juga peran varian genetik FADS dalam memodifikasi hubungan tersebut. Ditemukan sebanyak sembilan literature dalam jurnal *peer-reviewed* berbahasa inggris dan hanya dua studi berbahasa Indonesia yang terakses sesuai kata pencarian. Studi yang mengamati hubungan LCPUFA selama kehamilan dengan luaran lahir di Negara Asia khususnya di Indonesia amat jarang. Studi menunjukkan peran LCPUFA dalam memperbaiki usia gestasi, sehingga mencegah prematur, dan mencapai ukuran lahir yang diharapkan. Varian genetik FADS terindikasi juga turut memodifikasi luaran kehamilan. Kelangkaan literatur dapat mendorong peneliti lain untuk mendalami topik studi ini.

**Kata Kunci:** LCPUFAs, FADS, Kehamilan, Luaran lahir, Asia

### Pendahuluan

Indonesia merupakan penyedia ikan terbesar di Asia Tenggara(1) tetapi berbanding terbalik dengan tingkat konsumsi ikan penduduknya(2,3). Secara nasional di tahun 2021, menunjukkan produksi ikan mencapai 55.37 kg/kapita/tahun dengan variasi yang mencolok antar provinsi (34.82 - 77.49 per kapita/tahun) (1). Variasi ini lebih rendah dibandingkan negara tetangga seperti Malaysia (70 kg/kapita/tahun), Singapura (80 kg/kapita/tahun), Filipina dan Vietnam (1–3). Diperkirakan konsumsi ikan yang kurang di tingkat populasi umum, membuat kelompok rentan seperti ibu hamil beresiko tinggi

mengalami kekurangan asam lemak rantai panjang ganda (*long chain polyunsaturated fatty acids*, LCPUFAs) (4,5). Banyak studi menunjukkan kekurangan LCPUFAs selama kehamilan berkaitan erat dengan luaran lahir yang buruk seperti kelahiran prematur dan bayi berat lahir rendah (BBLR) (6–8) yang merupakan determinan kejadian *stunting*. LCPUFAs dapat memodifikasi luaran kehamilan melalui perubahan pada asam lemak darah, profil lipid dan apo-lipoprotein(5,9,10).

LCPUFAs dapat diperoleh dari diet dan juga dapat disintesis secara endogen dari prekursor omega 3 yaitu asam alfa-linonelat (ALA) dan asam linoleat (LA) dengan proses elongasi dan desaturasi (11). Tetapi, sintesis tersebut diantaranya dipengaruhi oleh enzim *delta-5 desaturase* ( $\Delta 5D$ ) dan *delta-6 desaturase* ( $\Delta 6D$ ) yang dikodekan oleh gen FADS (*fatty acid desaturase*) – utamanya FADS1 dan FADS2, yang terletak pada kromosom 11q12-q13.1(12). Studi menunjukkan *variant* enzim FADS berperan dalam memodifikasi asam lemak darah dimana ibu dengan *minor allele* FADS tidak efisien dalam konversi substrat omega 3 (ALA) menjadi omega 3 rantai panjang ganda (13–15) sehingga ibu sangat beresiko kekurangan LCPUFAs. Kondisi ini dikhawatirkan juga ditransfer placenta ke janin. Studi menunjukkan bahwa konsentrasi asam lemak ibu menentukan transfer placenta yang kemudian memprogram kadar dan komposisi asam lemak pada janin dan bayi (16), tingkat kognitif (9), dan respon alergi bayi(17).

Hanya saja studi di atas banyak dilakukan di Negara maju sedangkan studi di Negara Asia terutama di Indonesia masih amat langka. Selain itu, ada indikasi adanya hubungan yang berbeda karena etnis atau suku menjadi salah satu faktor yang berkaitan dengan konsentrasi asam lemak tubuh (18). Oleh karena itu, review ini disusun untuk menyediakan ulasan mengenai studi LCPUFAs di masa kehamilan dan kaitannya dengan luaran lahir (*birth outcome*) di Indonesia serta hubungannya dengan variant genetik FADS serta menilai sejauh mana perkembangan studi topic ini di Asia.

## Metode Penelitian

Pencarian literature dilakukan pada basis data *PUBMED* dan *Google Scholar* terakses dari rentang Januari 2015 – Desember 2022. Literatur yang dilibatkan ialah studi yang mengamati hubungan asam lemak omega 3 terutama ALA, DHA (*docosahexaenoic acid*), dan EPA (*eicosapentaenoic acid*) selama kehamilan sehat dan luaran lahir (berat, panjang, lingkaran kepala, atau komposisi tubuh) bayi. Selain itu, studi yang melibatkan FADS dan varian genetiknya juga turut diulas. Studi yang melibatkan ibu hamil dengan kondisi khusus (preklampsia, janin kembar) dan penyakit kronis seperti TBC dan HIV-AIDS tidak dimasukkan dalam ulasan termasuk studi yang tidak *open access*.

Kata kunci yang digunakan pada basis data *PUBMED* ialah FADS, omega 3, *pregnancy*, *birth weight*, *birth outcome* dan Asia. Pada *google scholar* digunakan kata kunci asam lemak, ibu hamil dan berat lahir. Sebanyak 14 literatur terekam pada database *PUBMED* dimana lima diantaranya tidak mengamati atau menilai FADS. Hanya empat studi mengamati FADS yang memenuhi kriteria yang ditentukan. Pencarian pada *Google scholar* menunjukkan 15900 artikel tetapi penelusuran pada lebih dari tiga halaman pertama sudah tidak relevan dengan kata pencarian. Rancangan studi, ukuran sampel, paparan dan luaran yang diamati serta asal negara dari tiap artikel yang memenuhi kriteria disajikan dalam bentuk tabel. Analisis yang dilakukan dilakukan secara naratif dari temuan literatur yang dikumpulkan.

## Hasil dan Pembahasan

Ditemukan sebanyak sembilan literature dalam jurnal *peer-reviewed* berbahasa Inggris dan terakses sesuai kata pencarian. Adapun pencarian pada *google scholar* hanya menemukan dua studi salah satunya karya tulis ilmiah setara sarjana. Literatur yang ada kemudian disajikan menjadi dua tabel. Tabel 1 kaitan LCPUFA dengan luaran lahir sedangkan Tabel 2 ialah studi yang mempertimbangkan FADS dan variannya.

### ***Omega 3 selama kehamilan dan luaran lahir***

Terlihat dari Tabel 1, hanya tiga studi saja yang berasal dari Indonesia terkait LCPUFA selama hamil dengan luaran lahir. Walau begitu, sebanyak total sembilan studi di Asia masih terbilang sangat sedikit dibandingkan dengan studi di Negara maju seperti diulas oleh beberapa *systematic review* (8,13). Walau masih ada hasil tidak konklusif (19,20), tetapi sebagian besar studi yang diulas (Tabel 1)

menunjukkan adanya hubungan bermakna antara asupan omega 3 selama kehamilan dengan luaran lahir terutama berat (6,21–23), panjang (21) dan lingkaran kepala bayi (24). Temuan ini sejalan dengan *Systematic review* yang dilakukan oleh Ren dkk tahun 2021 yaitu hubungan LCPUFA selama kehamilan dengan luaran lahir termasuk tidak konsisten terutama karena kendala metodologi pada penelitian observasional. Lain hal dengan studi uji klinis (*Clinical trial*) yang dapat menerangkan hubungan sebab akibat (*causal inference*) menyatakan ada pengaruh positif pemberian LCPUFA selama kehamilan terhadap berat badan lahir (8).

LCPUFA (omega 3 dan 6) merupakan asam lemak esensial yang berkaitan dengan fungsi fisiologi seperti transport oksigen, penyimpanan energi hingga regulasi inflamasi dan proliferasi sel untuk pertumbuhan dan perkembangan sel yang normal (25). Selama kehamilan omega 3 terutama DHA, terakumulasi dengan cepat di pertengahan trimester 2 hingga masa persalinan dan berkaitan dengan bertambahnya usia gestasi dan ukuran lahir. Hal ini yang menjadikan omega 3 diketahui mampu mencegah prematur dan berat lahir rendah (26). Bahkan, studi pada kelompok ibu hamil menunjukkan bahwa kelebihan berat badan dan obesitas yang diberi suplementasi omega 3 menghasilkan bayi dengan komposisi tubuh yang diharapkan (*desirable*) yaitu lebih tinggi massa tubuh bukan lemak (*fat-free mass*)-nya dibandingkan kelompok *control*. Padahal dikhawatirkan suplementasi ini akan mengakibatkan bayi yang lahir mengalami adipositas yang berakibat buruk untuk kesehatannya di masa depan. Walau begitu, peneliti masih memberi catatan terkait metodologi yang digunakan(27).

Selanjutnya yang perlu diperhatikan, studi di Indonesia sendiri masih sedikit yang melibatkan *biomarker* LCPUFA seperti plasma LCPUFA(28) ataupun LCPUFA(21) pada sel darah merah membuat peluang studi pada topik ini terbuka untuk para peneliti. *Biomarker* tersebut dapat mengatasi kesalahan penilaian diet yang biasa terjadi akibat lupa (*memory lapse*), prosedur dan alat bantu yang tidak memadai ataupun instrument yang tidak divalidasi (21,28,29). Walau begitu, beberapa studi di Indonesia sendiri masih sedikit yang menggunakan instrument diet tervalidasi. Hal ini juga dapat menjadi peluang penelitian berikutnya. Apalagi saat ini daftar komposisi bahan makanan yang mengandung omega 3 sudah cukup tersedia (30).

Tabel 1 Studi omega 3 ibu hamil dengan luaran lahir di Indonesia dan Asia

Negara	Penulis	Metode	Temuan
Indonesia	Angkasa et al(6)	Cohort, n = 285 ibu hamil sehat usia 28 minggu Paparan: asupan omega 3 (SQ-FFQ, tervalidasi), luaran: ukuran lahir Regresi berganda	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asupan ALA ibu berkaitan secara bermakna dengan berat lahir bayi, tidak bermakna dengan panjang dan lingkaran kepala bayi</li> </ul>
Indonesia	Yustiani(21)	Cohort, n = 34 ibu hamil sehat, usia 32-40 minggu Paparan: kadar PUFA sel darah merah, asupan PUFA, Luaran: ukuran lahir Uji korelasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asupan ALA dan EPA berkaitan positif dengan berat bayi, ALA dan LA berkaitan positif dengan lingkaran kepala bayi</li> <li>Komposisi PUFA darah tidak berkaitan dengan status gizi bayi dan status PUFA ASI</li> </ul>
Indonesia	Cahyani et al(24)	Potong lintang, n= 22 ibu hamil usia 33-36 minggu Paparan: Asupan PUFA (SQ PUFA, tidak tervalidasi) Uji Chi-square	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asupan PUFA tidak berhubungan dengan status gizi bayi</li> <li>Asupan PUFA berkaitan dengan lingkaran kepala bayi</li> </ul>
India	Mani et al(22)	Cohort, n = 1838 ibu hamil (mulai trimester 1) dan bayi Paparan: asupan lemak (SQ FFQ, tervalidasi) Luaran: ukuran lahir berdasarkan AGA dan SGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rendah asupan SFA dan ALA berkaitan secara signifikan dengan bayi lahir SGA dan berat lahir rendah.</li> </ul>
India	Khandelwal et al(19)	Uji klinik random terkontrol, <i>blinding</i> ganda, n= 957 ibu hamil 14-20 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tidak ada perbedaan ukuran lahir dan usia gestasi antara kelompok perlakuan dan</li> </ul>

		Intervensi (n=478): 2 x 200 mg/hr DHA (alga), placebo: minyak kedelai dan jagung. Perlakuan dikonsumsi tiap hari hingga lahiran Luaran: ukuran lahir, usia gestasi dan skor APGAR	control
<b>Korea</b>	Lee et al(20)	Cohort, n = 1407 ibu hamil dan bayi Paparan: asupan omega 6 (Food recall 1x24 jam) Luaran: ukuran lahir dan usia gestasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinggi konsumsi omega 6 berkaitan secara bermakna dengan rendahnya berat dan panjang lahir.</li> <li>• Konsumsi omega 3 tidak berkaitan dengan luaran</li> </ul>
<b>Cina</b>	Kaiyong et al(23)	Kasus-Kontrol, n= 77 pasang ibu dan bayi Case: kenaikan berat badan selama kehamilan (GWG) (3 kelompok) Paparan: profil darah (gula, lipid), asupan (FFQ), PUFA serum ibu dan ari-ari bayi, ukuran lahir bayi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar EPA dan DHA lebih tinggi pada kelompok ibu dengan GWG yang kenaikan gestasi dan berat bayi besar dibandingkan kelompok kenaikan gestasi dan berat lahir normal.</li> <li>• Kadar omega 3 PUFA lebih besar pada bayi yang lahir dari ibu dengan kenaikan gestasi tinggi dan berat lahir normal.</li> </ul>

### ***Omega 3 selama kehamilan, variant genetik FADS dan luaran lahir***

Pada Tabel 2 dapat terlihat sebuah studi di Jepang yang menilai seberapa baik ekspresi enzim  $\Delta 5D$  dan  $\Delta 6D$ . Indeks yang digunakan ialah rasio antara prekursor LCPUFA seperti ALA dan LA dengan produknya seperti EPA, DHA (omega 3) dan ARA (omega 6). Semakin tinggi produk menunjukkan baiknya aktivitas enzim dalam konversi prekursor ke produk. Hal ini dapat mengindikasikan beberapa ibu hamil atau bayi dengan aktivitas enzim yang baik akan mendapat manfaat dari konsumsi prekursor omega 3 yang berasal dari kacang-kacangan. Seperti yang ditunjukkan pada beberapa studi bahwa sumber utama omega 3 yang dikonsumsi ibu hamil ialah olahan kedelai seperti tempeh dan tahu (6) serta kacang tanah (21). Studi Matsumoto tahun 2021 menunjukkan bahwa bayi yang lahir kecil berdasarkan usia gestasi memiliki indeks  $\Delta 5D$  lebih baik tetapi indeks  $\Delta 6D$  lebih rendah daripada bayi yang lahir dengan usia gestasi yang cukup (AGA, *appropriate gestational age*).

Walau begitu, studi saat ini di negara maju bukan hanya melihat indeks aktivitas enzim FADS, tetapi juga melihat pengaruh dari varian genetiknya. Hingga saat ini, sepengetahuan penulis, belum ada studi di Indonesia yang mengaitkan varian genetik FADS selama kehamilan dengan luaran lahir. Studi yang ada ialah pada kelompok balita dan masih amat langka (hanya dua studi) (31,32). Seperti disajikan di Tabel 2, Bernard dkk tahun 2018 menganalisis data kohort GUSTO dan menemukan adanya pengaruh varian genetik FADS dengan kadar LCPUFA ibu dan juga berkaitan dengan usia gestasi yang baik. Sejalan dengan studi lainnya yang juga menegaskan peran gen FADS (*fatty acid desaturase*) – utamanya FADS1 dan FADS2, yang terletak pada kromosom 11q12-q13.1 (12) yang memprogram enzim  $\Delta 5D$  dan  $\Delta 6D$ . Variant enzim FADS ini dapat memodifikasi asam lemak darah dimana ibu dengan *minor allele* FADS tidak efisien dalam konversi substrat omega 3 (asam linolenat) menjadi omega 3 rantai panjang ganda(13–15) sehingga cenderung rendah kadar asam lemaknya. Studi di India pada kelompok ibu hamil vegetarian juga menunjukkan pengaruh diet terhadap ekspresi varian genetik FADS. Studi dengan sampel kecil ini menunjukkan adanya peningkatan ekspresi genetik enzim FADS pada ibu vegetarian. Walau kadar plasma ALA (sebagai prekursor) lebih rendah pada kelompok ibu vegetarian, tidak ada perbedaan yang bermakna pada produk LC-PUFA yaitu AA dan DHA pada antar kedua kelompok. Juga tidak terdapat perbedaan berat lahir pada kedua kelompok ibu. Studi ini mengindikasikan adanya adaptasi ekspresi FADS pada kelompok ibu vegetarian sehingga kadar LC-PUFA pada bayi tetap dipenuhi (33). Studi di Cina mengindikasikan perubahan ekspresi juga dapat terjadi pada kolostrum air susu ibu (ASI). Studi ini

menunjukkan adanya interaksi varian genetik pada hubungan suplementasi DHA ibu dengan kadar LC-PUFA kolostrum. Ibu dengan varian allele FADS1 dan mendapatkan suplementasi DHA menghasilkan asam lemak DHA yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan peran dari varian enzim *fatty acid desature* dalam memodifikasi kadar asam lemak. Selain itu, suplementasi DHA selama kehamilan trimester pertama dan kedua berkaitan dengan IMT bayi yang lebih rendah dan peningkatan yang bermakna untuk rasio DHA/ALA, DHA/EPA, total omega 6 dan omega 3(34).

**Tabel 2. LCPUFA dan FADS ibu hamil dengan luaran lahir di Asia**

Negara	Penulis	Metode	Temuan
India	Joshi (2019)(33)	dkk Ibu hamil (n= 75, 25-nya vegetarian), Paparan: LCPUFA Dietary intake, plasma FADS1, FADS2, luaran: Berat lahir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alph-linolenat secara bermakna lebih rendah pada kelompok vegetarian</li> <li>• Ekspresi FADS1 lebih besar pada kelompok vegetarian</li> <li>• Ekspresi FADS1 pada bayi dari kelompok vegetarian tidak terganggu</li> <li>• Tidak ada kaitan ekspresi FADS2 dengan luaran lahir</li> </ul>
China	Li (2022)(34)	dkk Kohort n= 1050 ibu dan bayi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementasi DHA pada ibu berkaitan dengan IMT lebih rendah pada bayi baru lahir</li> <li>• Kadar DHA dan rasio DHA/EPA kolostrum lebih rendah dari ibu dengan effective A allele FADS1 (rs174448) dan konsumsi DHA dan PUFA yang tinggi</li> </ul>
Jepang	Matsumoto(35)	Kasus-Kontrol, kasus (SGA n= 55, LGA= 149) Kontrol (AGA n = 204) Paparan: Kadar asam lemak darah ibu dan ari-ari bayi, indeks aktivitas enzim $\Delta 5D$ , $\Delta 6D$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar ALA dan DHA Bayi SGA lebih tinggi dari bayi AGA tetapi rendah DGLA</li> <li>• Bayi SGA tinggi indeks <math>\Delta 5D</math> tetapi rendah indeks <math>\Delta 6D</math> daripada AGA</li> <li>• Kadar ALA dan DGLA tinggi pada bayi LGA daripada AGA tetapi rendah ARA</li> <li>• Tidak ada perbedaan profil asam lemak ibu, indeks <math>\Delta 5D</math> dan <math>\Delta 6D</math> pada kasus dan control.</li> </ul>
Singapore	Bernard al(36)	et Analisis data cohort GUSTO dengan <i>Mendelian randomization</i> , n= 897 ibu hamil sehat dari 3 etnis, n= 1100 bayi Paparan: PUFA darah puasa, Genotip: varian FADS dari darah ibu dan tali ari bayi, 17 variants ditandai oleh 8 varian berikut: rs174546 ( <i>FADS1</i> ), rs2727270, rs174593, rs498793, rs17156506 ( <i>FADS2</i> ), rs174450, rs1000778, rs174455 ( <i>FADS3</i> ) Luaran: kadar LCPUFA ibu, usia gestasi dan ukuran lahir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varian FADS1 ibu rs174546 berkaitan kuat dengan plasma omega 6.</li> <li>• Varian FADS3 ibu dan anak berkaitan dengan usia gestasi spontan.</li> <li>• Allel minor rs174450 berkaitan dengan berkurangnya waktu lahir spontan dibandingkan allel mayor</li> <li>• Varian FADS1 rs174546 ibu dan bayi serta varian FADS3 berkaitan dengan berat dan panjang lahir tetapi hubungannya tidak bermakna ketika dikontrol usia kehamilan</li> </ul>

Studi baru-baru ini pada 1236 ibu hamil di Negara Seychelles menunjukkan bayi dari ibu dengan homozygote minor allele FADS2 berkaitan dengan berat badan bayi yang lebih besar. Sebaliknya ibu dengan heterozygote FADS1 (rs174537, rs174561) dan FADS1-FADS2 (rs3834458) minor allele berkaitan dengan lingkaran kepala yang lebih besar. Hal ini diduga karena ibu dengan heterozygote cenderung kurang efisien dalam konversi LC-PUFA dibandingkan pada ibu dengan homozigot dan mayor allele. Lebih menarik lagi, walau tidak bermakna, terdapat kecenderungan status LC-PUFA ibu memodifikasi hubungan FADS dengan lingkaran kepala bayi. Dimana pada ibu dengan homozigot minor allele rs3834458 cenderung memiliki lingkaran kepala bayi yang lebih rendah pada status serum EPA dan DHA nya tinggi.

Walau begitu, beberapa studi mengungkapkan bahwa hubungan varian FADS, status LCPUFA selama kehamilan dan luaran kelahiran juga mungkin dipengaruhi oleh etnis (37–39) dan kondisi lainnya seperti sosio-ekonomi dan keadaan lingkungan (14). Artinya temuan bisa berbanding terbalik pada etnis yang berbeda karena variant FADS yang berbeda sedangkan studi di Negara maju sebagian besar dilakukan pada ras kaukasian. Selain itu, jenis kelamin, dosis/porsi sumber omega 3, durasi perlakuan (untuk studi eksperimen), struktur kimia LCPUFA(18,40) turut dipertimbangkan dalam interpretasi hubungan yang diamati.

Kelebihan review ini ialah studi pertama yang diketahui penulis merangkum penelitian omega 3 pada masa kehamilan di Asia khususnya di Indonesia pada rentang tujuh tahun terakhir. Kelemahan review yang disajikan ini ialah studi yang diulas berasal dari database yang *open access* sehingga dapat bias ‘sampel’ literatur. Walau begitu, penulis sudah sedapat mungkin membandingkan dengan *systematic review* lainnya di negara maju di mana temuan review ini sejalan dengan temuan pada studi lainnya (8,13). Catatan tetap penulis berikan terkait variasi hubungan dapat dipengaruhi oleh faktor lainnya seperti etnik dan lingkungan (37-39).

## Kesimpulan

LCPUFA berperan dalam memperpanjang masa gestasi kehamilan dan berkaitan dengan ukuran lahir terutama berat lahir yang baik. Variant genetic FADS juga memiliki peran dalam memodifikasi hubungan status LC-PUFA selama kehamilan dengan luaran kehamilan seperti gestasi dan ukuran lahir bayi. Temuan ini mengindikasikan perlunya studi serupa di Indonesia. Masih jaranganya studi LCPUFA terutama yang menggunakan instrument tervalidasi, *biomarker* dan varian genetik enzim FADS ini dapat menjadi inspirasi peneliti lain di Indonesia.

## Ucapan Terimakasih

Studi ini dibiayai oleh LPPM Universitas Esa Unggul melalui skema hibah internal dengan nomor kontrak No. 033/LPPM/KONTRAK-INT/PEN/VIII/2022.

## Daftar Pustaka

1. HUMAS P. Peringkat Indonesia Sebagai Eksporir Produk Perikanan Dunia Meningkat di Masa Pandemi. Agustus. 2021 Aug 16;1.
2. PPN S. GEMARIKAN (Gemar Memasyarakatkan Makan Ikan) : Upaya Peningkatan Gizi Sejak Dini. 2018 Sep 10 [cited 2022 Jun 11]; Available from: <https://kkp.go.id/djpt/ppnsungailiat/artikel/6676-gemarikan-gemar-memasyarakatkan-makan-ikan->
3. Anton A, Moeng M, Ulfa U. Konsumsi ikan terus meningkat. Antaranews. 2019 Jan 10;
4. Yeates AJ, Zavez A, Thurston SW, McSorley EM, Mulhern MS, Alhamdow A, et al. Maternal Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Status, Methylmercury Exposure, and Birth Outcomes in a High-Fish-Eating Mother–Child Cohort. *J Nutr.* 2020 Jul 1;150(7):1749–56.
5. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Spence T, Wijngaarden E van, Watson GE, et al. The influence of fish consumption on serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) concentrations in women of childbearing age: a randomised controlled trial (the iFish Study). *Eur J Nutr.* 2021 Apr;60(3):1415–27.

6. Angkasa D, Tambunan V, Khusun H, Witjaksono F, Agustina R. Inadequate dietary alpha-linolenic acid intake among Indonesian pregnant women is associated with lower newborn weights in urban Jakarta. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(Supplement):S9.
7. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11).
8. Ren X, Vilhjálmsdóttir BL, Rohde JF, Walker KC, Runstedt SE, Lauritzen L, et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Relationship Between Polyunsaturated and Trans Fatty Acids During Pregnancy and Offspring Weight Development. *Front Nutr.* 2021 Mar 25;8:625596.
9. Melo MFFT, Pereira DE, Sousa MM, Medeiros DMF, Lemos LTM, Madruga MS, et al. Maternal intake of cashew nuts accelerates reflex maturation and facilitates memory in the offspring. *Int J Dev Neurosci.* 2017 Oct;61(1):58–67.
10. Altamimi M, Zidan S, Badrasawi M. Effect of Tree Nuts Consumption on Serum Lipid Profile in Hyperlipidemic Individuals: A Systematic Review. *Nutr Metab Insights.* 2020 Jan;13:117863882092652.
11. Bousquet M, Calon F, Cicchetti F. Impact of omega-3 fatty acids in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2011 Sep;10(4):453–63.
12. Marquardt A, Stöhr H, White K, Weber BHF. cDNA Cloning, Genomic Structure, and Chromosomal Localization of Three Members of the Human Fatty Acid Desaturase Family. *Genomics.* 2000 Jun;66(2):175–83.
13. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Strain JJ, van Wijngaarden E, Yeates AJ. Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020 Aug 1;78(8):627–46.
14. de la Garza Puentes A, Montes Goyanes R, Chisaguano Tonato AM, Torres-Espínola FJ, Arias García M, de Almeida L, et al. Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels- The PREOBE follow-up. Rosenfeld CS, editor. *PLOS ONE.* 2017 Jun 9;12(6):e0179135.
15. Koletzko B, Lattka E, Zeilinger S, Illig T, Steer C. Genetic variants of the fatty acid desaturase gene cluster predict amounts of red blood cell docosahexaenoic and other polyunsaturated fatty acids in pregnant women: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan 1;93(1):211–9.
16. Shrestha N, Holland OJ, Kent NL, Perkins AV, McAinch AJ, Cuffe JSM, et al. Maternal High Linoleic Acid Alters Placental Fatty Acid Composition. *Nutrients.* 2020 Jul 23;12(8):2183.
17. Hoppenbrouwers T, Cvejić Hogervorst JH, Garssen J, Wichers HJ, Willemsen LEM. Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) in the Prevention of Food Allergy. *Front Immunol.* 2019 May 22;10:1118.
18. de Groot RHM, Emmett R, Meyer BJ. Non-dietary factors associated with *n*-3 long-chain PUFA levels in humans – a systematic literature review. *Br J Nutr.* 2019 Apr 14;121(7):793–808.
19. Khandelwal S, Kondal D, Chaudhry M, Patil K, Swamy MK, Pujeri G, et al. Prenatal Maternal Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation and Newborn Anthropometry in India: Findings from DHANI. *Nutrients.* 2021 Feb 25;13(3):730.
20. Lee E, Kim H, Kim H, Ha EH, Chang N. Association of maternal omega-6 fatty acid intake with infant birth outcomes: Korean Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH). *Nutr J.* 2018 Dec;17(1):47.
21. Yustiani Y, Anwar F, Dewi M. Asupan dan Status Asam Lemak Tak Jenuh Ganda pada Ibu Hamil Kaitannya dengan Status Gizi Bayi dan ASI di Kota Bogor [Internet]. IPB University; Available from: <https://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/97764>
22. Mani I, Dwarkanath P, Thomas T, Thomas A, Kurpad AV. Maternal fat and fatty acid intake and birth outcomes in a South Indian population. *Int J Epidemiol.* 2016 Apr;45(2):523–31.
23. Kaiyong Liu, Kui Ye, Yanping Han, Jie Sheng, Zhongxiu Jin, Qinli Bo, et al. Maternal and cord blood fatty acid patterns with excessive gestational weight gain and neonatal macrosomia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017 Mar 1;26(2).
24. Mega Cahyani PNLS, Yuni Gumala S, Made N, Suarjana S, Made I. Hubungan Konsumsi PUFA Dengan Status Gizi Dan Lingkar Kepala Bayi Baru Lahir Di Klinik Bersalin Yayasan Bumi Sehat [Internet]. Jurusan Gizi; 2020. Available from: <http://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/4083/>

25. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3(4):163–71.
26. Vinding RK, Stokholm J, Sevelsted A, Chawes BL, Bønnelykke K, Barman M, et al. Fish Oil Supplementation in Pregnancy Increases Gestational Age, Size for Gestational Age, and Birth Weight in Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2019 Apr;149(4):628–34.
27. Monthé-Drèze C, Sen S, Hauguel-de Mouzon S, Catalano PM. Effect of Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with Obesity on Newborn Body Composition, Growth and Length of Gestation: A Randomized Controlled Pilot Study. *Nutrients.* 2021 Feb 9;13(2):578.
28. ~~Wibowo N, Irwinda R, Bardosono S, Prameswari N, Putri AS, Syafitri I Long-chain polyunsaturated fatty acid status in first-trimester pregnant women. *Med J Indones.* 2018;27(3):155–60.~~
29. Angkasa D, Agustina R, Khusun H, Prafiantini E. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire for estimating dietary omega-3 fatty acids intake among urban Indonesian pregnant women. *Peer-Rev J Nutr Soc Malays.* 2019;25(2):321.
30. Sulaeman A, Hardinsyah H, Setiawan B, Mulyani RI. Kandungan asam lemak pangan Indonesia. 2015.
31. Tanjung C, Rzehak P, Sudoyo H, Mansyur M, Munasir Z, Immanuel S, et al. The association of fatty acid desaturase gene polymorphisms on long-chain polyunsaturated fatty acid composition in Indonesian infants. *Am J Clin Nutr.* 2018 Nov 1;108(5):1135–44.
32. Fahmida U, Htet MK, Adhiyanto C, Kolopaking R, Yudisti MA, Maududi A, et al. Genetic Variants of FADS Gene Cluster, Plasma LC-PUFA Levels and the Association with Cognitive Function of Under-two-year-old Sasaknese Indonesian Children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015 Jun;24(2):323–8.
33. Joshi K, Gadgil M, Pandit A, Otiv S, Kothapalli KSD, Brenna JT. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels. *Mol Biol Rep.* 2019 Feb;46(1):687–93.
34. Li P, Chen Y, Song J, Yan L, Tang T, Wang R, et al. Maternal DHA-rich n-3 PUFAs supplementation interacts with FADS genotypes to influence the profiles of PUFAs in the colostrum among Chinese Han population: a birth cohort study. *Nutr Metab.* 2022 Dec;19(1):48.
35. Matsumoto A, Kawabata T, Kagawa Y, Shoji K, Kimura F, Miyazawa T, et al. Associations of umbilical cord fatty acid profiles and desaturase enzyme indices with birth weight for gestational age in Japanese infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2021 Feb;165:102233.
36. Bernard JY, Pan H, Aris IM, Moreno-Betancur M, Soh SE, Yap F, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids, gestation duration, and birth size: a Mendelian randomization study using fatty acid desaturase variants. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jul;108(1):92–100.
37. Liu K, Hui S, Wang B, Kaliannan K, Guo X, Liang L. Comparative effects of different types of tree nut consumption on blood lipids: a network meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2020 Jan 1;111(1):219–27.
38. Jalali M, Karamizadeh M, Ferns GA, Zare M, Moosavian SP, Akbarzadeh M. The effects of cashew nut intake on lipid profile and blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020 May;50:102387.
39. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JI, Giménez-Alba IM, et al. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2020 Jan 24;12(2):310.
40. Miliku K, Duan QL, Moraes TJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILD Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2019 Dec 1;110(6):1370–83.