E-ISSN: 3031-8629
P-ISSN: 3032-3258

Halaman 1642 - 1652
Volume 3 Nomor 3 Tahun 2026

Peran Asam Lemak Omega-3 (EPA versus DHA) dalam Tata Laksana Gangguan Mood: Sebuah Tinjauan Naratif

The Role of Omega-3 Fatty Acids (EPA versus DHA) in Mood Disorders: A Narrative Review

Jasmine Syabania Noviantri[1*], Alexander Halim Santoso[2]

[1]Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

[2]Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*Korespondensi: alexanders@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Gangguan mood, terutama gangguan depresi mayor *(major depressive disorder/MDD)* dan gangguan bipolar, merupakan penyumbang utama beban disabilitas global, sementara farmakoterapi konvensional masih dibatasi oleh respons parsial, awitan lambat, dan efek samping. Asam lemak tidak jenuh ganda rantai panjang omega-3 (n-3 PUFA), khususnya asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA), telah lama diteliti sebagai terapi tambahan, namun peran diferensial keduanya masih diperdebatkan. **Tujuan:** Merangkum dan menyintesis bukti mekanistik dan klinis terkini mengenai peran EPA versus DHA pada gangguan mood serta implikasinya terhadap praktik. **Metode:** Tinjauan naratif terhadap meta-analisis, uji acak terkontrol *(randomized controlled trial/RCT),* dan pedoman praktik yang ditelusuri dari PubMed, Scopus, dan Google Scholar. **Pembahasan:** Bukti secara konsisten menunjukkan bahwa formulasi dengan proporsi EPA tinggi (≥60% dari total EPA+DHA) pada dosis ≤1–2 g/hari memberikan efek antidepresan, sedangkan formulasi dominan-DHA tidak. Mekanisme yang diusulkan mencakup resolusi inflamasi melalui mediator lipid *pro-resolving,* jalur sitokrom P-450 dan endokanabinoid yang khas EPA, serta modulasi membran, neurotransmisi, dan neuroplastisitas yang lebih terkait DHA. Pada gangguan bipolar, n-3 memperbaiki gejala depresi tetapi tidak gejala mania. Pedoman *International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR)* merekomendasikan 1–2 g EPA netto/hari sebagai terapi adjuvan. **Kesimpulan:**

EPA tampaknya merupakan komponen utama yang bertanggung jawab atas efek antidepresan omega-3, dengan DHA berperan lebih struktural; penggunaannya bersifat tambahan, bukan pengganti terapi standar.
Kata kunci: *asam lemak omega-3; EPA; DHA; gangguan depresi mayor; gangguan bipolar*

ABSTRACT

Background: Mood disorders, particularly major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder, are among the largest contributors to the global burden of disability, while conventional pharmacotherapy remains limited by partial response, delayed onset, and adverse effects. The long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) have long been investigated as adjunctive treatments, yet their differential roles remain debated. Objective: To summarise and synthesise current mechanistic and clinical evidence on the role of EPA versus DHA in mood disorders and its practical implications. Methods: A narrative review of meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), and practice guidelines retrieved from PubMed, Scopus, and Google Scholar. Discussion: Evidence consistently indicates that high-EPA formulations (≥60% of total EPA+DHA) at ≤1–2 g/day exert antidepressant effects, whereas DHA-predominant formulations do not. Proposed mechanisms include inflammation resolution via pro-resolving lipid mediators, EPA-specific cytochrome P-450 and endocannabinoid pathways, and DHA-related modulation of membranes, neurotransmission, and neuroplasticity. In bipolar disorder, n-3 improves depressive but not manic symptoms. The ISNPR guidelines recommend 1–2 g net EPA/day as adjunctive therapy. Conclusion: EPA appears to be the principal component responsible for the antidepressant effects of omega-3, with DHA playing a more structural role; its use is adjunctive rather than a substitute for standard treatment.
Keywords: *omega-3 fatty acids; EPA; DHA; major depressive disorder; bipolar disorder*

1. PENDAHULUAN

Gangguan mood, khususnya gangguan depresi mayor (MDD) dan gangguan bipolar, tergolong penyakit dengan kontribusi terbesar terhadap beban disabilitas global dan menimbulkan dampak psikososial serta ekonomi yang luas.[1] Meskipun antidepresan

dan penstabil mood merupakan terapi lini pertama yang efektif untuk gejala sedang hingga berat, penggunaannya dibatasi oleh awitan efek yang lambat, respons parsial, efek samping, dan kenyataan bahwa sebagian pasien tidak mencapai remisi. Keterbatasan ini mendorong pencarian strategi tambahan (adjuvan) yang lebih dapat ditoleransi dan berbasis bukti, termasuk pendekatan psikiatri nutrisi.[2]

Dalam kerangka tersebut, asam lemak tidak jenuh ganda rantai panjang omega-3 (n-3 PUFA) menjadi salah satu kandidat yang paling banyak diteliti. Dua bentuk yang paling penting secara biologis adalah asam eikosapentaenoat (EPA, C20:5n-3) dan asam dokosaheksaenoat (DHA, C22:6n-3). Manusia hanya mampu mengonversi prekursor asam alfa-linolenat (ALA) menjadi EPA dan DHA dalam jumlah terbatas, sehingga status n-3 tubuh sangat ditentukan oleh asupan makanan, terutama ikan laut.[3,4] Defisiensi n-3 rantai panjang dan tanda inflamasi derajat rendah kerap ditemukan menyertai MDD, yang memperkuat rasional biologis pemberian suplementasi.[3]

Kendati bukti epidemiologis dan intervensi mendukung efek antidepresan n-3 PUFA, terdapat kontroversi yang berlangsung lama mengenai komponen mana yang sesungguhnya bertanggung jawab: EPA, DHA, atau keduanya.[5] EPA dan DHA memiliki aktivitas biologis yang berbeda, saling berkompetisi dalam inkorporasi ke membran fosfolipid, dan menghasilkan metabolit bioaktif yang tidak identik, sehingga pemberian bersamaan berpotensi saling memodulasi hasil.[4] Pertanyaan ini bukan sekadar akademis, melainkan menentukan pemilihan formulasi, rasio, dan dosis dalam praktik klinis.

Tinjauan naratif ini bertujuan merangkum dan menyintesis bukti mekanistik serta klinis terkini mengenai peran diferensial EPA versus DHA pada gangguan mood, dan menerjemahkannya menjadi implikasi praktis bagi klinisi.

2. METODE

Artikel ini merupakan tinjauan naratif *(narrative review).* Penelusuran literatur dilakukan secara non-sistematis pada basis data PubMed, Scopus, dan Google Scholar

untuk artikel berbahasa Inggris yang terbit dalam rentang tahun 2016 hingga 2026 (sekitar sepuluh tahun terakhir), menggunakan kombinasi kata kunci "omega-3", "EPA", "DHA", "n-3 PUFA", "depression", "bipolar", dan "mood disorder". Prioritas diberikan pada meta-analisis, uji acak terkontrol, dan pedoman praktik dari jurnal bereputasi. Rujukan yang relevan dari daftar pustaka artikel terpilih juga ditelaah (penelusuran manual). Bukti kemudian dirangkum dan disajikan secara tematik; mengingat sifat naratifnya, tinjauan ini tidak mengikuti prosedur meta-analisis formal maupun pelaporan PRISMA.

3. PEMBAHASAN

3.1 Biokimia dan Metabolisme EPA dan DHA

EPA dan DHA merupakan komponen fungsional utama minyak ikan. Keduanya berbeda tidak hanya dalam panjang rantai dan jumlah ikatan rangkap, tetapi juga dalam distribusi jaringan dan peran fisiologisnya. EPA lebih cepat diinkorporasi ke membran fosfolipid sel mononuklear yang bersirkulasi dan berperan menonjol dalam resolusi inflamasi, sedangkan DHA terakumulasi secara selektif pada membran sinaptik neuron dan sangat menentukan sifat biofisik membran otak.[3,6] Karena EPA dan DHA berkompetisi untuk inkorporasi ke membran gliserofosfolipid, pemberian keduanya secara bersamaan dapat saling mengaburkan efek masing-masing, sebuah pertimbangan penting dalam menafsirkan hasil uji klinis dengan formulasi campuran.[4]

3.2 Mekanisme Neurobiologis

Modulasi membran dan neurotransmisi. DHA yang kaya di membran sinaptik memengaruhi fluiditas membran, interaksi lipid-protein, ekspresi reseptor, serta neurotransmisi, termasuk jalur dopaminergik dan serotonergik, yang seluruhnya relevan bagi regulasi mood.[4,6]

Neuroinflamasi dan mediator pro-resolving. Melalui enzim siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX), dan sitokrom P-450 monooksigenase (CYP), EPA dan DHA

dimetabolisme menjadi mediator lipid anti-inflamasi dan *pro-resolving* (antara lain resolvin dan protektin). MDD maupun gangguan bipolar dikaitkan dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF-α; EPA secara khusus meningkatkan resolusi inflamasi dan menekan produksi sitokin tersebut, sehingga sebagian efek antidepresannya diduga bersifat imunomodulatorik.[3]

Jalur pembeda yang menonjolkan EPA. Kalkman dkk. mengidentifikasi tiga jalur molekular yang dapat menjelaskan mengapa efek antidepresan lebih dominan pada EPA: (1) pola integrasi dan pelepasan EPA dari membran melalui fosfolipase A2 sitosolik (cPLA2); (2) pengayaan metabolom turunan CYP yang khas EPA setelah suplementasi; dan (3) afinitas reseptor kanabinoid tipe-2 (CB2) yang lebih tinggi dari endokanabinoid turunan EPA (EPEA dan metabolit epoksinya, 17,18-EEQ-EA) dibandingkan turunan DHA.[3]

Neuroplastisitas dan aksis HPA. n-3 PUFA turut memodulasi neurogenesis, faktor neurotrofik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), serta reaktivitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), yang semuanya berkaitan dengan patofisiologi gangguan mood.[3,6]

Rangkuman perbandingan karakteristik utama EPA dan DHA yang relevan dengan gangguan mood disajikan pada Tabel 1.

3.3 Bukti Klinis pada Gangguan Depresi Mayor

Rangkaian meta-analisis besar secara konsisten menyimpulkan efek antidepresan yang bersumber terutama dari EPA. Martins (2009) menemukan efek keseluruhan yang sederhana namun signifikan *(standardized mean difference/SMD* $\approx -0{,}29$) dan, melalui meta-regresi, menunjukkan bahwa rasio DHA:EPA yang lebih rendah dikaitkan dengan efikasi yang lebih baik; suplemen dengan kandungan EPA >50% menghasilkan SMD $\approx -0{,}45$.[5] Sublette dkk. (2011) menegaskan adanya ambang, yakni proporsi EPA ≥60% dari total EPA+DHA sebagai prediktor efikasi.[7] Grosso dkk. (2014) dan Hallahan dkk. (2016) memperkuat superioritas formulasi EPA-predominan pada gangguan afektif,[6,8]

sementara Mocking dkk. (2016) menyoroti manfaat yang lebih jelas pada pasien MDD yang mendapat antidepresan.[9]

Meta-analisis terkini oleh Liao dkk. (2019), yang menganalisis 26 studi dengan 2.160 subjek, menemukan efek keseluruhan yang bermanfaat (SMD $\approx -0{,}28$). Yang lebih penting, hanya formulasi EPA-murni dan EPA-mayor (≥60% EPA) pada dosis EPA ≤1 g/hari yang menunjukkan manfaat klinis, sedangkan formulasi DHA-murni dan DHA-mayor tidak.[10] Bukti dari uji langsung *(head-to-head)* mendukung pola ini: Mozaffari-Khosravi dkk. (2013) melaporkan EPA lebih unggul dibanding DHA pada depresi ringan-sedang,[11] dan Mischoulon dkk. (2015) menemukan sinyal keunggulan EPA meskipun tidak seluruh luaran mencapai signifikansi.[12]

Meskipun demikian, interpretasi perlu disertai kehati-hatian. Tinjauan Cochrane oleh Appleton dkk. (2021) menyimpulkan bahwa manfaat n-3 PUFA pada depresi dewasa berukuran kecil hingga sedang dengan tingkat kepastian bukti yang rendah, sehingga belum cukup untuk dijadikan terapi tunggal.[13] Selain itu, dalam konteks pencegahan, uji jangka panjang VITAL-DEP oleh Okereke dkk. (2021) tidak menunjukkan manfaat suplementasi n-3 dalam mencegah depresi pada populasi dewasa umum.[14] Dengan kata lain, manfaat paling nyata tampak pada terapi (bukan pencegahan) dan pada populasi dengan depresi klinis. Ringkasan bukti utama dari studi-studi kunci tersebut disajikan pada Tabel 2.

3.4 Bukti pada Gangguan Bipolar

Pada gangguan bipolar, meta-analisis oleh Sarris dkk. (2012) menunjukkan bahwa penambahan n-3 PUFA pada terapi standar memperbaiki gejala depresi bipolar, tetapi tidak berpengaruh terhadap gejala mania.[15] Temuan ini selaras dengan gagasan bahwa manfaat omega-3 terutama terletak pada kutub depresif gangguan mood, dan menegaskan posisinya sebagai terapi tambahan di samping penstabil mood.

3.5 Rekomendasi Praktik: Pedoman ISNPR

International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) menerbitkan pedoman praktik pertama untuk penggunaan n-3 PUFA pada MDD melalui proses Delphi berbasis konsensus pakar.[2] Rekomendasi inti mencakup penggunaan 1–2 g EPA netto per hari, baik dari EPA murni maupun formula dengan rasio EPA/DHA >2:1, sebagai terapi adjuvan dan bukan pengganti terapi standar. Pedoman ini menekankan pentingnya diagnosis yang akurat dan *measurement-based care*, mempertimbangkan penggunaan pada populasi khusus (ibu hamil, anak, dan lansia), serta menaruh perhatian pada kualitas produk, termasuk anjuran mempertimbangkan produk asam lemak omega-3 resep bila klinisi tidak familier dengan sediaan bermutu tinggi di pasaran.[2]

3.6 Dosis, Rasio EPA:DHA, dan Keamanan

Secara ringkas, bukti mendukung dosis EPA sekitar 1–2 g/hari dengan proporsi EPA yang tinggi terhadap DHA sebagai penentu utama efikasi, bukan sekadar dosis total omega-3.[2,7,10] Profil keamanannya umumnya baik; efek samping yang dilaporkan bersifat ringan dan terutama gastrointestinal (rasa amis, bersendawa, gangguan lambung ringan), dengan kehati-hatian pada dosis tinggi bagi pasien yang menggunakan antikoagulan. Perlu ditegaskan bahwa suplementasi diposisikan sebagai adjuvan pada terapi farmakologis dan psikoterapi standar.[2]

3.7 Keterbatasan Bukti dan Arah Penelitian

Sejumlah keterbatasan mewarnai literatur ini: heterogenitas antarstudi yang tinggi, indikasi bias publikasi, variasi definisi dan tingkat keparahan depresi, serta minimnya diskriminasi eksplisit antara efek EPA dan DHA pada banyak uji dengan formulasi campuran.[5,13] Ke depan, dibutuhkan RCT berkualitas tinggi yang terstratifikasi berdasarkan biomarker inflamasi, pemanfaatan *Omega-3 Index* sebagai penanda status,

serta pendekatan personalisasi *(precision nutrition)* untuk mengidentifikasi subkelompok pasien yang paling mungkin memperoleh manfaat.[2,9]

Tabel 1. Perbandingan karakteristik EPA dan DHA yang relevan dengan gangguan mood

Karakteristik	EPA (C20:5n-3)	DHA (C22:6n-3)
Lokalisasi utama	Fosfolipid sel imun; cepat diinkorporasi	Membran sinaptik neuron; terakumulasi selektif
Peran mekanistik dominan	Resolusi inflamasi, imunomodulasi, mediator pro-resolving	Struktur & fluiditas membran, neurotransmisi, neuroplastisitas
Jalur pembeda	cPLA2, metabolom CYP, afinitas CB2 (EPEA)	Komponen struktural membran, prekursor protektin
Efek antidepresan (meta-analisis)	Konsisten bermanfaat pada proporsi ≥60% EPA	Formulasi dominan-DHA tidak menunjukkan manfaat

Tabel 2. Ringkasan bukti utama peran omega-3 pada gangguan mood

Studi	Desain	Temuan inti
Martins 2009 [5]	Meta-analisis	EPA, bukan DHA, mendasari efikasi; rasio DHA:EPA rendah lebih baik
Sublette 2011 [7]	Meta-analisis	Ambang proporsi EPA ≥60% memprediksi efikasi
Hallahan 2016 [6]	Meta-analisis	Formulasi EPA-predominan superior pada gangguan afektif
Liao 2019 [10]	Meta-analisis (26 studi)	EPA ≥60% pada ≤1 g/hari bermanfaat; DHA-mayor tidak
Appleton (Cochrane) 2021 [13]	Tinjauan sistematis	Efek kecil-sedang, kepastian bukti rendah; bukan terapi tunggal
Sarris 2012 [15]	Meta-analisis	Perbaikan depresi bipolar, bukan mania

Guu/ISNPR 2019 [2]	Pedoman konsensus	1–2 g EPA neto/hari; EPA murni atau EPA/DHA >2:1; adjuvan

4. KESIMPULAN

Bukti mekanistik dan klinis konvergen menunjukkan bahwa EPA, dan bukan DHA, merupakan komponen utama yang bertanggung jawab atas efek antidepresan asam lemak omega-3, dengan proporsi EPA yang tinggi (≥60%) dan dosis sekitar 1–2 g/hari sebagai penentu efikasi. DHA berperan lebih struktural pada membran neuron dan neurotransmisi. Pada gangguan bipolar, manfaat terbatas pada gejala depresif. Dalam praktik, suplementasi omega-3 kaya-EPA layak dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan berbasis bukti, bukan pengganti terapi standar, dengan memperhatikan diagnosis yang akurat, kualitas produk, dan pemantauan luaran. Penelitian mendatang perlu diarahkan pada stratifikasi biomarker dan pendekatan personalisasi untuk mempertajam indikasi klinisnya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan. (Sesuaikan bila diperlukan.)

PENDANAAN

Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga mana pun. (Sesuaikan bila diperlukan.)

DAFTAR PUSTAKA

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. 2022;9(2):137–50.

2. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, dkk. International Society for Nutritional Psychiatry Research practice guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder. Psychother Psychosom. 2019;88(5):263–73.
3. Kalkman HO, Hersberger M, Walitza S, Berger GE. Disentangling the molecular mechanisms of the antidepressant activity of omega-3 polyunsaturated fatty acid: a comprehensive review of the literature. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4393.
4. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data. J Clin Med. 2016;5(8):67.
5. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Nutr. 2009;28(5):525–42.
6. Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, dkk. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. Br J Psychiatry. 2016;209(3):192–201.
7. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. J Clin Psychiatry. 2011;72(12):1577–84.
8. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, dkk. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2014;9(5):e96905.
9. Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2016;6(3):e756.
10. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, dkk. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. Transl Psychiatry. 2019;9(1):190.

11. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi SE. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(7):636–44.
12. Mischoulon D, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead BL, Fehling K, Martinson MA, dkk. A double-blind, randomized controlled clinical trial comparing eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid for depression. J Clin Psychiatry. 2015;76(1):54–61.
13. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, Dawson S, Ness AR, Churchill R, dkk. Omega-3 fatty acids for depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11(11):CD004692.
14. Okereke OI, Vyas CM, Mischoulon D, Chang G, Cook NR, Weinberg A, dkk. Effect of long-term supplementation with marine omega-3 fatty acids vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;326(23):2385–94.
15. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. J Clin Psychiatry. 2012;73(1):81–6.