

PERAN ASAM LEMAK OMEGA 3 TERHADAP HIPERTRIGLISERIDEMIA PADA PENDERITA HIV/AIDS

oleh:
Sari Dewi Rosady¹

ABSTRACT

Role of Omega-3 Fatty Acids to Hypertriglyceridemia among HIV/AIDS Patients

Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/AIDS) patients experience various abnormal biological processes in their bodies as a result of virus infecting the CD4⁺ Lymphocyte T cell which causes impairment in their body immune system. One of the effects of HIV/AIDS infection and anti-retro viral therapy (HAART) is disturbance in fat metabolism which resulted in subcutaneous lipoatrophy, central accumulation of fat and increase in visceral fat in absolute terms as well as relative. Results from observing HIV patients found an increase of triglycerides and a decrease of total cholesterol. However, results from AIDS patients found a decrease of High Density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C), a decrease of Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C), a decrease clearance of plasma triglycerides and an increase of Free Fatty Acids (FFA). Abnormal body composition is reported to occur among 40-50 patients infected with HIV. Omega-3 fatty acid is regarded of having very important role in cardiovascular diseases especially in managing dyslipidemia. The mechanism in which level of triglycerides is lowered by omega-3 among HIV patients is not clear but is thought due to the effect of Eicosa Pentaenoic Acid (EPA) and Docosa Hexanoic Acid (DHA) in lowering synthesis of Very Low Density Lipoprotein (VLDL) – triglycerides, increased clearance of triglycerides from VLDL particles, and / or increased conversion of VLDL remnants to LDL.

Keywords: HIV-AIDS, HAART, hypertriglyceridemia, omega-3 fatty acids

ABSTRAK

Peran Asam Lemak Omega 3 terhadap Hipertrigliseridemia pada penderita HIV/AIDS

Penderita *Human Immunodeficiency Virus/acquired immune deficiency syndrome* (HIV/AIDS) mengalami berbagai kelainan proses biologis dalam tubuh karena infeksi virus yang menyerang sel limfosit T CD4⁺ sehingga menyebabkan gangguan sistem kekebalan tubuh. Salah satu akibat dari proses infeksi HIV/AIDS dan pengobatan anti retrovirus *highly active antiretroviral therapy* (HAART) adalah gangguan metabolisme lemak yang menyebabkan terjadinya lipoatrofi subkutan, penumpukan lemak di bagian central dan peningkatan lemak viseral baik absolut maupun relatif. Pada hasil pengamatan yang dilakukan pada penderita HIV ditemukan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kolesterol total, sedangkan pasien AIDS didapatkan terjadi penurunan kadar kolesterol-lipoprotein berkerapatan tinggi

(*high density lipoprotein-cholesterol*/HDL-C), dan kolesterol-lipoprotein berkepadatan rendah (*low density lipoprotein-cholesterol*/LDL-C), penurunan clearance trigliserida plasma dan peningkatan kadar asam lemak bebas (ALB). Komposisi tubuh yang tidak normal ini dilaporkan terjadi pada sekitar 40-50 pasien yang terinfeksi HIV. Asam lemak omega 3 dinilai sangat berperan penting dalam penyakit kardiovaskular terutama dalam mengatasi dislipidemia. Mekanisme penurunan kadar trigliserida oleh omega 3 pada pasien HIV belum diketahui dengan jelas tetapi diduga bahwa asam eikosa-pentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) dapat menurunkan sintesis lipoprotein berkepadatan sangat rendah (*very low density lipoprotein*/VLDL) - trigliserida, meningkatkan clearance trigliserida dari partikel VLDL, dan atau meningkatkan konversi VLDL remnants menjadi LDL.

Kata kunci : HIV-AIDS, HAART, hiperlipidemia, asam lemak omega 3.

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1983 setelah ditemukannya pasien yang mengalami infeksi oportunistik berkepanjangan disebabkan penurunan sistem imunitas yang berat yang dikenal dengan istilah *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) pada tahun 1981.¹ *National center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD dan TB prevention* mencatat infeksi HIV pada remaja dan dewasa tahun 2007 sampai 2010 terutama terjadi pada laki-laki dan 60,7% penularan melalui hubungan seksual sesama jenis (*homosexual*) sedangkan 8,3% melalui pemakaian jarum suntik (*injecting drug user, IDU*).² Di Indonesia, Ditjen PP dan PL Kemenkes RI melaporkan jumlah kasus yang terjadi sampai dengan 31

Desember 2011 yaitu 76.897 orang pasien HIV, 29.879 orang pasien AIDS, dan kematian sebanyak 5430 orang. Sebagian besar penderita HIV/AIDS tersebut berusia 20-49 tahun.³

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus RNA yang menyerang sistem kekebalan tubuh sehingga menyebabkan pertahanan tubuh menjadi lemah. Infeksi akut oleh HIV terjadi pada sebagian besar kasus secara asimtomatik, namun kadang dapat timbul gejala umum penyakit infeksi mononukleosis. Dalam perjalanan penyakitnya dapat pula terjadi kelainan metabolisme lemak berupa peningkatan serum trigliserida dan penurunan kolesterol total, rendahnya kadar lipoprotein berkepadatan tinggi (*high density lipoprotein cholesterol*/HDL-C) dan lipoprotein

¹ **Clinic Manager Viva Medika Diabetes Care Center,**
Jl Kalimantan X blok F4 No.17
Nusaloka – BSD
(dr. Sari Dewi Rosady, M. Gizi)
Correspondence to:
dr. Sari Dewi Rosady, M. Gizi
Clinic Manager Viva Medika
Diabetes Care Center
Jl Kalimantan X blok F4 No.17
Nusaloka – BSD
email:sari.rosady@yahoo.com
Hp : 081291684452

berkerapatan rendah (*low density lipoprotein cholesterol*/LDL-C).⁴ Keadaan ini dapat disebabkan karena pada HIV terjadi gangguan yang disebut "*HIV lipodystrophy syndrome*" yaitu *wasting* lemak perifer, adipositas sentral, dislipidemia dan resistensi insulin.⁵

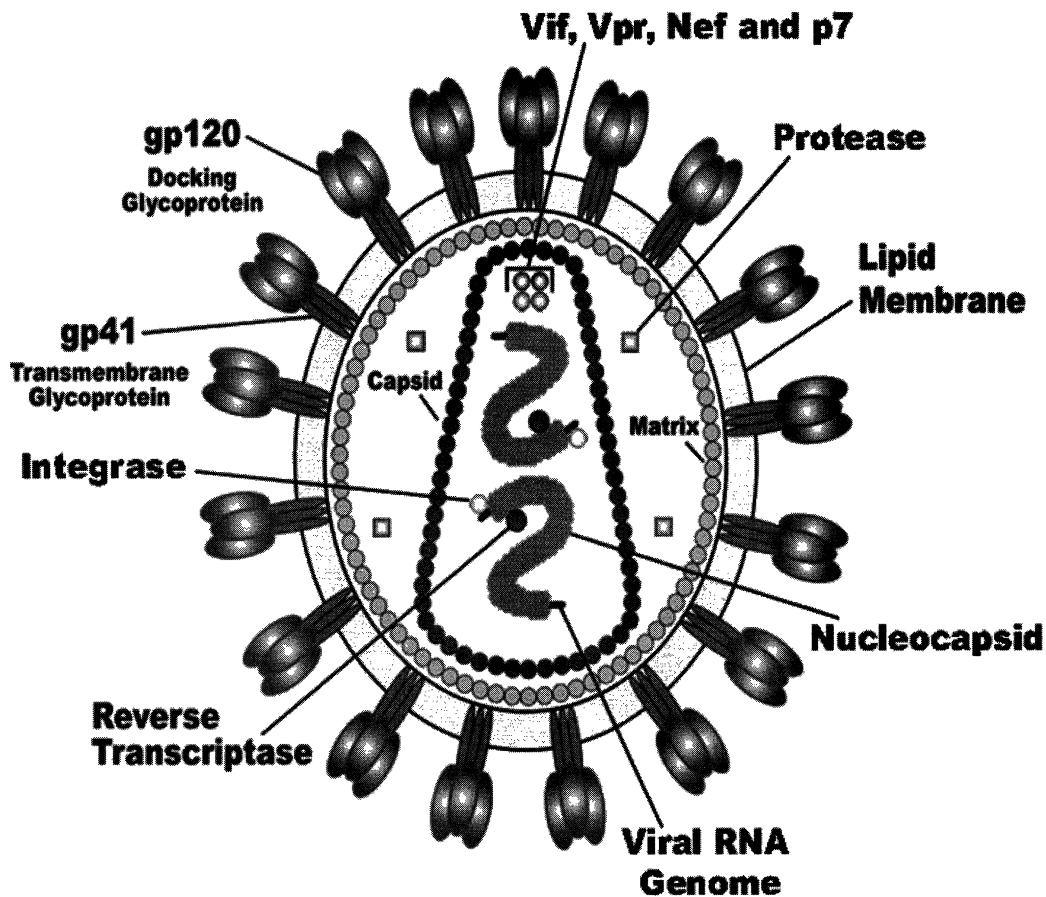
Berbagai upaya penatalaksanaan hipertrigliseridemia pada penderita HIV/AIDS telah dilakukan. Pada prinsipnya penatalaksanaan dislipidemia pada HIV/AIDS sesuai dengan penatalaksanaan dislipidemia pada penyakit kardiovaskuler dan penyakit lain yaitu farmakologik dan non farmakologik yang berupa aktivitas fisik dan pengaturan diet. Berbagai penelitian pengaturan diet pada pasien HIV/AIDS menunjukkan omega-3 mempunyai peran dalam menurunkan trigliserida serum. Dalam makalah ini akan diuraikan perjalanan penyakit HIV/AIDS, mekanisme hipertrigliseridemia, peran dan mekanisme kerja omega-3 dalam penatalaksanaan hipertrigliseridemia dan interaksi omega-3 dengan obat anti hiperlipidemia pada penderita HIV/AIDS.

Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/AIDS)

Human Immunodeficiency Virus merupakan virus RNA yang menyerang sistem kekebalan tubuh dan diklasifikasikan dalam family *Retroviridae*, subfamily *Lentivirinae*, genus *Lentivirus*.⁶ Terdapat dua jenis virus HIV, yaitu HIV-1 yang menimbulkan epidemik hampir di seluruh dunia, sedang-

kan HIV-2 umumnya ditemukan di Afrika Barat dan di beberapa negara lain yang mempunyai hubungan dengan Afrika Barat.^{7,8} Perbedaan antara kedua tipe HIV terletak pada berat molekul proteinnya. Kedua jenis HIV tersebut bereplikasi dalam sel CD4⁺ dan bersifat patogen dalam tubuh manusia, tetapi individu yang terinfeksi HIV-2 mengalami gangguan imunitas yang tidak seberat individu yang terinfeksi HIV-1.⁹ *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) disebabkan oleh infeksi HIV dengan jumlah sel CD4⁺ $\leq$ 200 (atau kurang dari 14%) dan memiliki karakteristik berupa defisiensi imun berat disertai adanya infeksi oportunistik, keganasan seperti *Kaposi's sarcoma* atau *non-Hodgkin's Limfoma*, *wasting*, dan degenerasi sistem saraf pusat.¹

Human Immunodeficiency Virus berbentuk sferis dengan diameter 80-100 nm, dan inti berbentuk silindris. Di dalam inti terdapat genom virus berupa dua untai tunggal RNA yang identik, serta enzim *reverse transcriptase*, integrase dan protease. Inti tersebut diselubungi oleh protein kapsid p24 yang dikelilingi protein matriks p17. Di bagian luar protein matriks p17 terdapat membran fosfolipid sebagai envelop virus. Pada bagian amplop terdapat 100 *spike* berupa glikoprotein (gp) 160 yang terdiri dari gp120 dan gp41. Glikoprotein 120 merupakan glikoprotein permukaan, sedangkan gp41 merupakan glikoprotein transmembran.^{10,11}



Gambar 1. Struktur HIV
Sumber: daftar referensi no.11

SIKLUS REPLIKASI HIV

Terdapat beberapa langkah siklus replikasi HIV meliputi ikatan antara gp120 virus dengan reseptor CD4⁺ sel T pada permukaan sel *host*, perubahan konformasi gp120 sehingga dapat berikatan dengan koreseptor kemokin (CCR5 atau CXCR4) kemudian menginduksi gp41 yang selanjutnya berubah bentuk sehingga terjadi insersi peptide hidrofobik gp41 ke dalam membran sel *host*. Terjadi fusi antara membran virus dan sel *host*; nukleokapsid virus masuk ke dalam sitoplasma sel *host* dan mengalami *uncoating* sehingga dua untai RNA

yang identik berada bebas di dalam sitoplasma. Selanjutnya oleh enzim *reverse transcriptase*, kedua untai RNA tersebut diubah menjadi *deoxy-ribonucleic acid* (DNA) yang selanjutnya oleh enzim integrase akan digabungkan dengan DNA *host* menjadi provirus; dan proses transkripsi provirus diatur oleh gen LTR virus, sitokin dan stimulasi fisiologis pada limfosit dan makrofag. Apabila tidak terjadi aktivasi, maka provirus dapat tetap laten di dalam sel yang terinfeksi dan terhindar dari sistem imun bahkan obat antivirus. Provirus HIV yang aktif akan mengalami transkripsi menghasilkan *messenger RNA* (mRNA) yang akan

keluar dari inti sel dan mengalami translasi menjadi materi-materi untuk membentuk virus baru; kemudian kompleks protein dan genom RNA yang baru terbentuk akan bersatu dan bermigrasi ke membran sel *host* untuk

memperoleh envelop lipid dari membran sel *host*. Pematangan virus baru terjadi melalui pelepasan protease. Setelah itu virus keluar dari *host* dengan cara membelah diri (*budding*) dan siap menginfeksi sel lainnya.¹¹

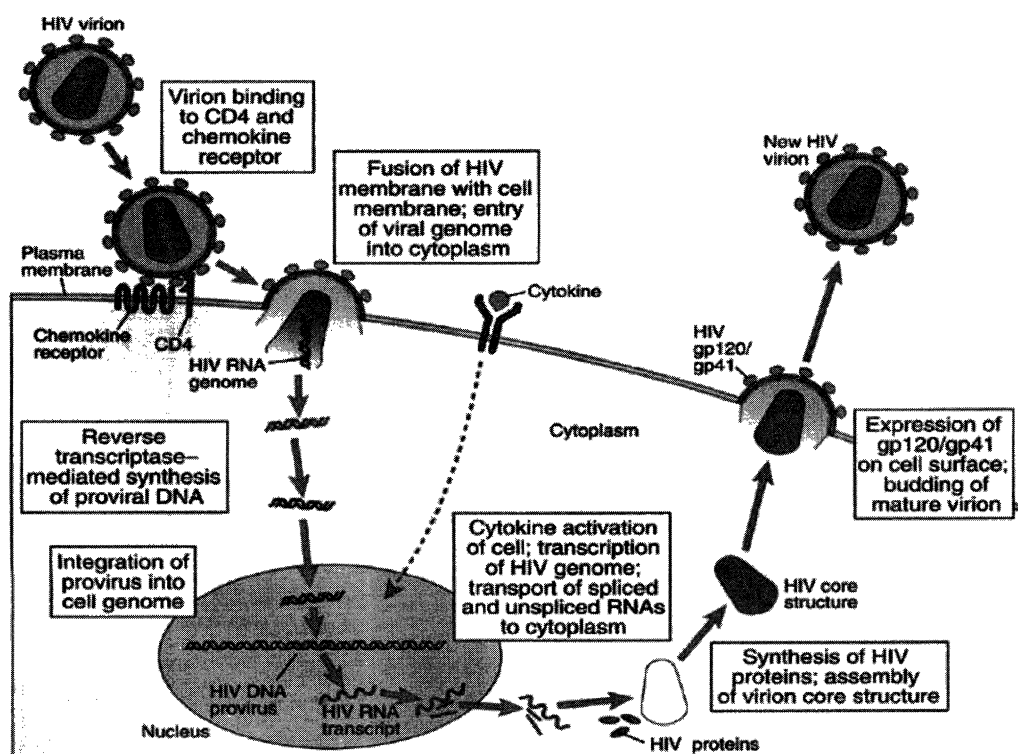


FIGURE 20-5 HIV life cycle. The sequential steps in the life cycle of HIV are shown, from initial infection of a host cell to viral replication and release of a new virion. For the sake of clarity, the production and release of only one new virion are shown. An infected cell actually produces many virions, each capable of infecting cells, thereby amplifying the infectious cycle.

Gambar 2. Siklus replikasi sel HIV
Sumber: daftar Referensi No. 11

PERJALANAN PENYAKIT

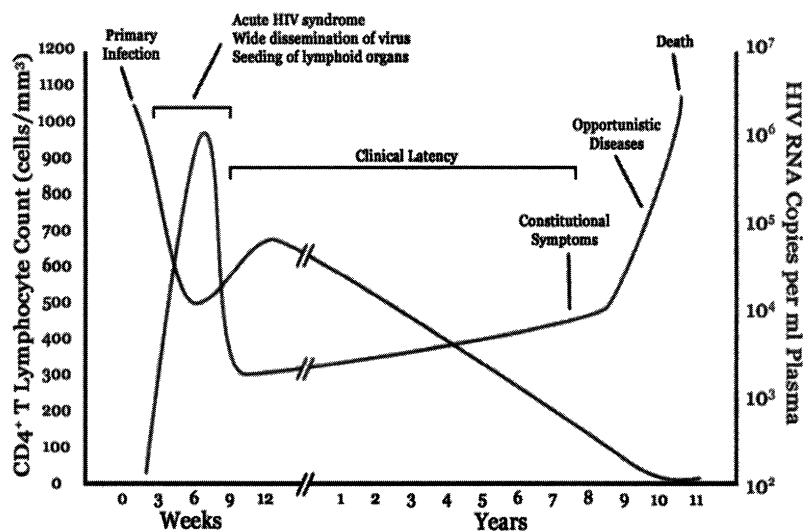
Infeksi akut oleh HIV terjadi pada sebagian besar kasus secara asimtomatik, namun kadang dapat timbul gejala umum penyakit infeksi mononukleosis seperti gejala influenza (*flu-like symptoms*) yaitu demam, kelelahan, fari-ngitis, myalgia, *rush*, limfadenopati, penurunan berat badan, anoreksia. Fase akut ini terjadi tiga sampai enam minggu pertama setelah infeksi. Pada periode ini terjadi peningkatan

jumlah virus (*viral load*) yang sangat tinggi dan penurunan jumlah sel CD4⁺ dalam sirkulasi (masih di atas 500 sel/mm³).¹²

Setelah enam minggu respon imun terhadap HIV akan diinduksi sehingga terjadi penurunan jumlah virus dalam darah, namun respon imun tersebut tidak mampu menekan seluruh proses replikasi virus sehingga virus tetap bereplikasi.¹³ Turunnya jumlah virus dalam darah menandakan

awal periode laten infeksi HIV (*clinical latency*).¹² Periode laten berlangsung selama beberapa tahun (8-10 tahun) dimana terjadi keseimbangan antara replikasi virus dan sistem imun *host* dan banyak individu tidak mengalami manifestasi klinis. Pada tahap ini, jumlah limfosit CD4⁺ umumnya berkisar 200-500 sel/mm³ dan cenderung terus turun walaupun jumlah virus yang ditemukan dalam darah sangat rendah.^{9,14} Penurunan jumlah limfosit CD4⁺ dalam darah digunakan untuk mengetahui progresivitas infeksi HIV.¹³

Tahap selanjutnya merupakan tahap simtomatis dengan gejala konstitusional akibat infeksi virus yang akan dialami individu berupa penurunan berat badan, sariawan berulang di rongga mulut, diare serta infeksi saluran nafas. Pada tahap ini jumlah limfosit CD4⁺ sekitar 200 sel/mm³, yang merupakan nilai ambang (*cut-off point*) jumlah limfosit CD4⁺. Selanjutnya, ketika jumlah limfosit CD4⁺ sangat rendah (<200 sel/mm³) terjadi defisiensi imun yang sangat berat dan infeksi oportunistik maupun keganasan. Pada kondisi ini individu sudah masuk dalam keadaan AIDS.^{13,14}



Gambar 3. Perjalanan penyakit HIV/AIDS
Sumber: daftar referensi no. 14

KLASIFIKASI DAN DIAGNOSIS

Sistem klasifikasi infeksi HIV pertama kali dipublikasikan oleh CDC Amerika Serikat pada tahun 1986. Klasifikasi yang beredar saat ini mengklasifikasikan seseorang berdasarkan

kondisi klinisnya dan jumlah sel T limfosit CD4⁺. Terdapat tiga kategori klinis yaitu A, B, dan C dan tiga kategori sel T limfosit CD4⁺ 1, 2, dan 3.⁹

Pada kategori A terdapat satu atau lebih gejala pada remaja atau dewasa dengan infeksi HIV berupa

HIV asimtomatik, limfadenopati umum persisten atau infeksi HIV primer/akut dengan penyakit yang menyertainya atau riwayat serangan HIV akut. Keadaan ini tanpa disertai keadaan pada kategori B dan C dapat

Kategori B yaitu kondisi simptomatik pada HIV remaja atau dewasa yang tidak termasuk dalam kategori C, tetapi memenuhi setidaknya satu dari dua kriteria yaitu pertama kondisi yang dikaitkan dengan infeksi HIV atau ada indikasi kelainan/defek imunitas seluler, kedua keadaan yang dicurigai oleh medis yang telah memiliki pengalaman klinis adanya komplikasi infeksi HIV. Keadaan tersebut antara lain adalah endokarditis bakterial, meningitis, pneumonia, atau sepsis, kandidiasis vulvovaginal persisten atau tidak responsif terhadap terapi, kandidiasis orofaringeal, displasia servikal (sedang dan berat), kanker serviks *in situ*, gejala yang khas berupa demam (38.5°C), diare > dari 1 bulan, leukoplakia berambut (oral), herpes zoster, idiopatik trombositopeni purpura, listeriosis, *Mycobacterium tuberculosis* paru, *pelvic inflammatory disease*, nokardiosis, neuropati perifer.

Kategori C yaitu keadaan yang masuk dalam tahap AIDS dan berhubungan erat dengan terjadinya imunodefisiensi berat pada penderita HIV dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Keadaan tersebut antara lain: kandidiasis bronkus, trakea dan paru, kandidiasis esophagus, jumlah limfosit $\text{CD4}^{+} < 200 \text{ sel/mm}^3$ atau total limfosit $\text{CD4}^{+} < 14\%$, kanker serviks yang invasif, *coccidioidomycosis*, kriptokokus ekstrapulmoner, kriptosporidiosis intestinal kronis (> 1 bulan),

penyakit sitomegalovirus (di luar liver, kelenjar limfe dan limpa), sitomegalovirus retinitis (pengelihan hilang), ensefalopati terkait dengan HIV, herpes simpleks (> 1 bulan), bronchitis, pneumonitis, esophagitis, histoplasmosis, luas/ ekstra paru, isopsoriasis intestinal kronis (>1 bulan), sarkoma Kaposi, limfoma burkit, limfoma imunoblastik, limfoma otak (primer), *Mycobacterium* TBC (pulmonal dan ekstrapulmonal), *Pneumocystis pneumonia*, salmonela septikemi, toksoplasmosis otak, *wasting syndrome*, pneumonia, bakterial, berulang (>2 kali dalam setahun).

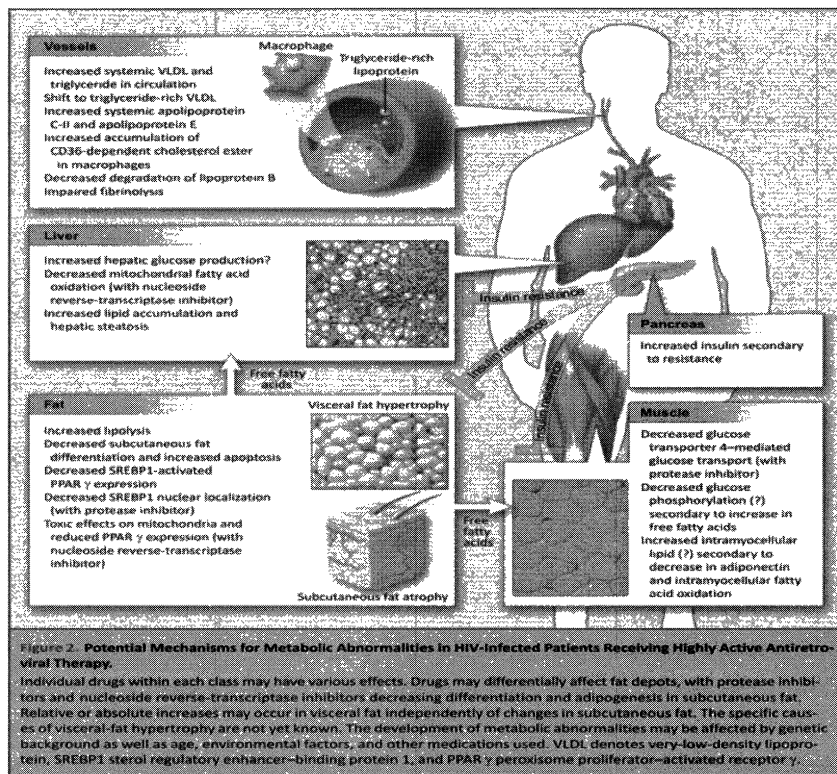
Diagnosis HIV ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan darah yang positif mengandung HIV disertai dengan tanda-tanda sebagai berikut pertama kadar sel T CD4^{+} kurang dari 200 sel/mm^3 (nilai normal adalah 1000 sel/mm^3), kedua dijumpainya satu dari berbagai penyakit antara lain: kandidiasis bronkus, *kaposi's sarcoma*, limfoma tipe Burkitt, mikobakterium avium kompleks, *wasting syndrome* karena HIV; dan sebagainya.¹ Tes darah merupakan cara yang paling umum untuk diagnosa HIV yaitu dengan ditemukannya antibodi spesifik terhadap virus tersebut pada penderita yang terinfeksi.⁷ Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan teknik *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay* (ELISA), aglutinasi, atau *dot-blot immunobinding assay*.¹

MEKANISME HIPERTRIGLISERIDEMIA PADA PENDERITA HIV/AIDS

Hipertrigliseridemia pada HIV diduga terjadi karena peran berbagai faktor antara lain peningkatan kadar apoli-

poprotein E, peningkatan sintesis VLDL hepatic, dan penurunan bersihan/*clearance* trigliserida. Faktor lain yang berperan serta dalam proses ini yaitu efek dari infeksi virus tersebut, terbentuknya protein fase akut (*acute phase reactants*) dan adanya sitokin

interferon- α di sirkulasi darah.¹⁵ Pada penderita HIV ditemukan hubungan antara kadar interferon- α di sirkulasi dengan kadar serum trigliserida yang diduga karena adanya peningkatan rasio kortisol-dehidroepiandrosteron.⁵



Gambar 4. Mekanisme abnormalitas metabolisme pada HIV yang mendapatkan terapi HAART

Sumber: daftar referensi no. 7

Penggunaan obat antiretroviral yang termasuk HAART dapat memperberat keadaan dislipidemia penderita HIV. Pada berbagai penelitian yang telah dilakukan terhadap efek hipertrigliseridemia berbagai jenis obat antiretroviral ditemukan bahwa penggunaan antiretroviral golongan *protease inhibitor* (PI) menyebabkan peningkatan kadar trigliserida lebih berat dibandingkan obat antiretroviral golongan lain. Penelitian

kohort yang dilakukan di Swiss menyatakan bahwa kejadian hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia 1,7 – 2,3 kali pada penderita HIV yang mendapatkan pengobatan golongan PI. Sedangkan pada penelitian lain juga didapatkan hiperkolesterolemia (kadar kolesterol total >240 mg/dL) dan hipertrigliseridemia berat (kadar trigliserida >500 mg/dL) terjadi pada 60-75% subyek yang mendapatkan pengobatan PI, dengan angka risiko

kejadian sebesar 2,8 sampai 6,1 kali.⁴

Mekanisme terjadinya hipertrigliseridemia oleh HAART golongan PI sangat kompleks, multifaktorial, dan berhubungan dengan abnormalitas enzim hepatosit, adiposit dan endotel. *Protease inhibitor* (PI) menyebabkan dislipidemia melalui jalur langsung (induksi biosintesis kolesterol atau asam lemak) maupun jalur tidak langsung (melalui resistensi insulin).⁵ Mekanisme potensial terjadinya dislipidemia dengan mempengaruhi proses adipogenesis dan lipolisis, peningkatan sintesis trigliserida hepatic, peningkatan kadar trigliserida plasma, peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar lipoprotein Apo CIII dan ApoE, penurunan degradasi proteosomal dari *nascent* ApoB pada penelitian *in vitro*.^{14,15} *Protease inhibitor* (PI) mempengaruhi ekspresi gen apolipoprotein C-III yang menjadi mediator terjadinya proses dislipidemia.⁴

Pada tikus percobaan, pemberian ritonavir menginduksi akumulasi bentuk aktif dari *sterol-regulatory enhancer-binding protein* (SREBP) 1-c di nukleus/inti sel hati dan jaringan adipose yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang berperan dalam metabolisme lipid sehingga menyebabkan peningkatan biosintesis lipid di hati dan jaringan adiposa yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol. Pada percobaan *in vitro*, *protease inhibitor* menginduksi terjadinya lipoatrofi/lipodistrofi jaringan perifer karena penurunan secara besar ekspresi gen SREBP1-c di perifer.¹⁶ Mekanisme lain yang meningkatkan kadar SREBP1-c hepatic pada pen-

derita HIV yang mendapatkan pengobatan PI adalah peningkatan status nutrisi, hiperinsulinemia, hipoleptinemia, kerusakan fungsi *cytoplasmic retinolic acid-binding protein-1* (CRABP-1).⁴

PENATALAKSANAAN HIPERTRIGLISERIDEMIA PADA PENDERITA HIV/AIDS

Penatalaksanaan dislipidemia maupun hipertrigliseridemia pada penderita HIV pada dasarnya sama seperti dislipidemia yang terjadi pada penyakit lain. Pada awalnya dicoba dengan pengaturan diet dan aktifitas fisik, tetapi jika dinilai belum optimal dapat diberikan terapi farmakologik.¹⁷ Prinsip utama dalam penatalaksanaan dislipidemia adalah menilai semua faktor risiko kardiovaskular berdasarkan gambaran total faktor risiko yang terdapat pada pasien, kadar lipid puasa, target dasar pengobatan berdasarkan profil lipid, dan monitoring respon terapi. Panduan penatalaksanaan dislipidemia pada penderita HIV berdasarkan pada *National Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III* (NCEP ATP III) dengan beberapa perhatian pada potensial interaksi obat dengan agen antiretroviral dan pemeliharaan kontrol virus pada penderita HIV.⁴ Target utama dari NCEP ATP III adalah mengatasi peningkatan kadar LDL kolesterol serum. Pada panduan ini, peningkatan kadar trigliserida dianggap berkaitan dengan faktor risiko kardiovaskuler dengan berbagai gangguan metabolik seperti obesitas/berat badan lebih, diabetes dan penggunaan obat antiretroviral.⁵

Tabel 1. *Panduan National Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III (NCEP ATP III) berdasarkan kadar LDL kolesterol.*

LDL kolesterol level (mg/dL) Faktor risiko	Sasaran terapi	Terapi awal dengan modifikasi gaya hidup	Farmakologik
CHD atau faktor risiko lain >2 faktor risiko dan 10thn risiko ≤20%	<100	≥100	≥130a
10 thn risiko 10-20%	<130	≥130	≥130
10 thn risiko <10%	<130	≥130	≥160
0-1 faktor risiko	<160	≥160	≥190b

Catatan: terapi modifikasi gaya hidup termasuk intervensi diet dan aktifitas fisik.
Penurunan kadar LDL kolesterol merupakan target utama terapi. penurunan kadar non-HDL kolesterol adalah target sekunder terapi jika kadar trigliserida >200 mg/dL. Target Non-HDL kolesterol 20 mg/dL lebih tinggi daripada target kadar LDL-kolesterol.
^a untuk kadar LDL kolesterol 100-129 mg/dL, terapi farmakologik adalah pilihan, mempertimbangkan untuk terapi gangguan HDL kolesterol dan trigliserida
^b untuk kadar LDL kolesterol 160-189 mg/dL, terapi farmakologik adalah pilihan.

Sumber: telah diolah kembali dari daftar referensi no. 4

Penatalaksanaan non farmakologik pada hipertrigliseridemia berupa pengaturan diet dan aktifitas fisik dapat menurunkan 21-27% kadar trigliserida penderita HIV. Penurunan berat badan pada obesitas, pengendalian gula darah pada diabetes, pengurangan asupan lemak dan karbohidrat sangat diperhatikan dalam penatalaksanaan dislipidemia. Pemilihan jenis lemak juga perlu diperhatikan, yaitu mengganti asupan lemak jenuh (Saturated fatty acid= SFA) dengan lemak tidak jenuh yaitu asam lemak rantai sedang atau panjang. Hipertrigliseridemia berat dan hiperkilomikronemia memerlukan asupan lemak yang sangat rendah, menghindari

asupan gula dan alkohol. Pemberian omega 3 atau minyak ikan (*fish oil*) terbukti dapat menurunkan sintesis trigliserida dan dapat diberikan untuk menurunkan kadar trigliserida pada penderita HIV maupun AIDS yang mengalami *wasting*. Jika diperlukan obat anti hiperlipidemia maka yang direkomendasikan untuk penderita HIV adalah pravastatin atau atorvastatin untuk meningkatkan kadar LDL kolesterol dan gemfibrozil atau fenofibrat jika kadar serum trigliserida lebih dari 500 mg/dL. Statin tidak direkomendasikan secara umum sebagai terapi lini utama untuk mengatasi hipertrigliseridemia terutama jika kadar trigliserida >500 mg/dL.

Tabel 2. Rekomendasi pilihan terapi obat dislipidemia pada penderita HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral

Penatalaksanaan			
Kadar Lipid	Pilihan utama	Alternatif	Keterangan
↑ kadar LDL-C atau ↑ kadar non-HDL-C dengan kadar TG 200-500 mg/dl	Statin	Fibrate atau Niasin	Mulai dengan dosis rendah statin dan naikkan bertahap. Pravastatin 20-40mg/hr, atorvastatin 10mg/hr, fluvastatin 20-40mg/hr. Fibrate dapat ↑ kadar LDL-C jika kadar TG ↑. Niasin dapat memperburuk resistensi insulin. kombinasi fibrate dan statin ↑ risiko rhabdomyolisis.
Kadar TG >500 mg/Dl	Fibrate	Niasin atau Minyak ikan (fish oil)	Target utama adl ↓ kadar TG. Gemfibrozil 600mg/hr dan fenofibrate 54-160 mg/hr. niasin dapat memperburuk resistensi insulin.

TG= trigliserida

Sumber: Modifikasi dari daftar referensi no. 4

ASAM LEMAK OMEGA 3

Omega 3 tersimpan di jaringan terutama pada membran sel dan jaringan adiposa. Pada membran sel, omega 3 akan bergabung dengan fosfolipid bersama-sama dengan sphingolipid dan plasmalogen. Asam lemak omega 3 dapat mempengaruhi sifat biofisik membran (misalnya, fluiditas, ketebalan, dan deformabilitas) sehingga juga akan mempengaruhi aktivitas protein transmembran. Asam dokosa-heksaenoat (DHA) sebagai asam lemak tak jenuh ganda (ALTJ) yang paling tidak jenuh di membran sel, bersifat sangat fleksibel dan efektif, khususnya dalam aktivitas protein transmembran. Asam dokosa-heksaenoat merupakan omega 3 yang terdapat dalam membran di semua organ dengan jumlah yang bervariasi, na-

mun jaringan yang memiliki DHA paling melimpah adalah jaringan saraf, seperti otak dan retina. Hanya sedikit jumlah asam α linolenat (ALA) dan asam eikosa-pentaenoat (EPA) pada jaringan, umumnya jumlah DHA melebihi jumlah EPA sebanyak 5 sampai 30 kali lipat pada sebagian besar organ. Dalam jaringan adiposa, di mana asam lemak disimpan sebagai triasilgliserol, asam linoleat (LA) dari kelompok omega 6 adalah lemak tak jenuh ganda paling banyak yaitu sekitar 12-16% dari seluruh asam lemak, sedangkan ALA hanya sebesar 1%. Pada jaringan adiposa DHA atau EPA terdapat dalam jumlah yang sangat kecil, hal ini menunjukkan kapasitas penyimpanan omega 3 yang terbatas dan membutuhkan asupan melalui diet yang berkelanjutan.¹⁸

Omega 3 dan eikosanoat juga berperan dalam transkripsi gen melalui *peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs). PPARs berperan penting dalam pengaturan oksidasi dan lipogenesis asam lemak. Terdapat 4 tipe PPARs yaitu α , β , γ dan δ . PPAR α berperan dalam meningkatkan oksidasi asam lemak pada keadaan katabolisme lemak contohnya pada saat puasa. PPAR β berperan dalam mengatur ekspresi dari asil-Koa sintetase pada jaringan otak. PPAR γ berperan dalam meningkatkan lipogenesis di jaringan adiposa dalam kondisi anabolik lemak. Dan yang terakhir adalah PPAR δ yang diduga berperan sebagai mediator untuk memberi sinyal pada lipoprotein dalam makrofag.¹⁹

Dalam ekspresi gen, aktivasi PPARs adalah melalui ikatan dengan ligan sehingga membentuk suatu kompleks dengan protein yaitu *retinoid X receptor* (RXR), kemudian mengikat *peroxisome proliferative response element* (PPRE) dan selanjutnya melakukan perannya dalam regulasi transkripsi gen, metabolisme asam lemak, glukosa dan insulin homeostasis, dan fungsi macrophage.²⁰ PPARs memberikan respon terhadap PUFA lebih baik daripada terhadap SFA dan asam lemak tak jenuh tunggal (*mono unsaturated fatty acids*=MUFA). Tetapi PPARs memberikan respon jauh lebih baik terhadap turunan PUFA yaitu eikosanoid yang terbentuk (leukotrien dan prostaglandin) daripada PUFA itu sendiri. Target PPAR terhadap gen spesifik bergantung kepada jenis dan jumlah PPAR dalam sel, jenis sinyal ligand,

seberapa jauh perubahan fosforilasi PPAR, kompetisi antara golongan steroid.^{20,21}

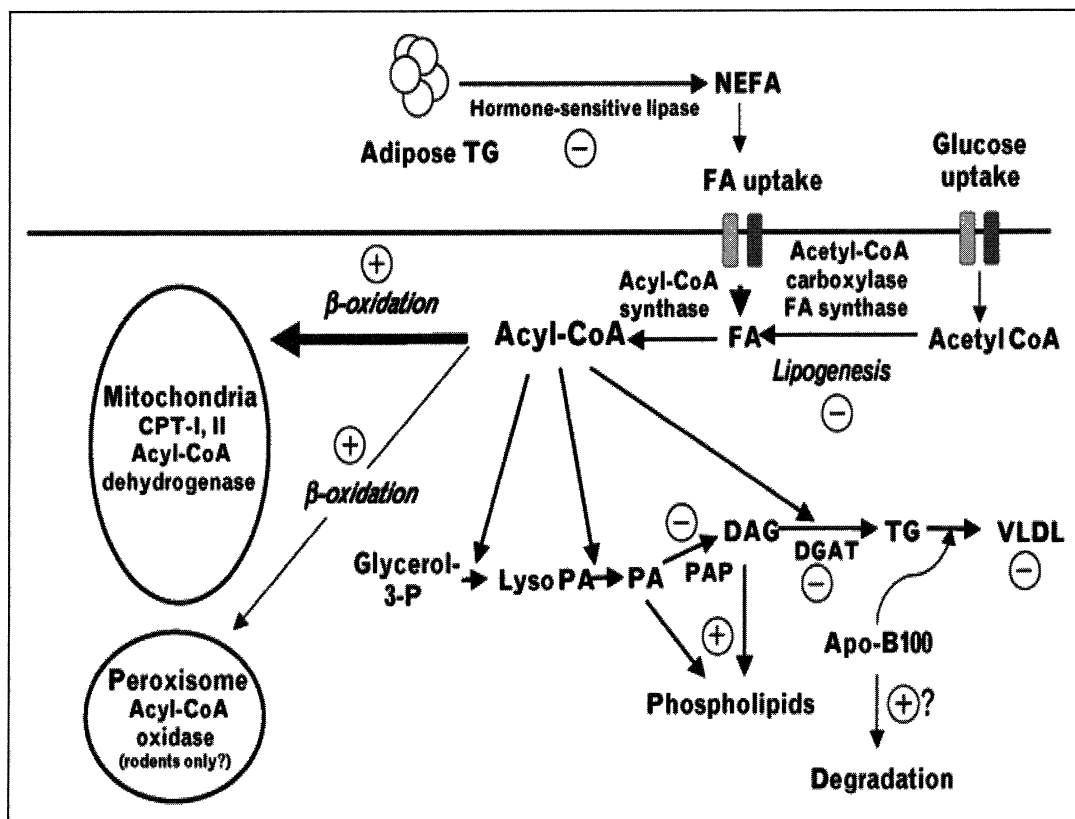
MEKANISME KERJA OMEGA 3 TERHADAP HIPERTRIGLISERIDEMIA PENDERITA HIV/AIDS

Peran asam lemak omega 3 pada hiperlipidemia yaitu dengan menghambat sintesis triasilgliserol dan VLDL di hati, menurunkan produksi apolipoprotein B, menurunkan sintesis dan konsentrasasi LDL plasma, stimulasi sintesis membran fosfolipid. Minyak ikan yang mengandung omega 3 ditemukan tidak memberikan efek penurunan konsentrasasi HDL.⁵ Banyak bukti dan penelitian yang menunjukkan hasil positif pemberian omega 3 untuk menurunkan kadar trigliserida dan kejadian penyakit kardiovaskular.²² Kombinasi EPA dan DHA yang terdapat dalam minyak ikan (*fish oil*) bekerja terhadap hiperlipidemia melalui mekanisme penghambatan sintesis triasilgliserol/trigliserida dan VLDL di hati, penurunan produksi apolipoprotein B dan stimulasi sintesis membran fosfolipid sehingga menyebabkan penurunan kadar kolesterol plasma dan penurunan kadar trigliserida. Efek serupa dapat juga ditemukan pada penderita hiperlipidemia yang diberikan terapi gemfibrozil. Konsumsi minyak ikan dalam dosis besar dapat menurunkan sintesis LDL dan konsentrasasi LDL plasma, tetapi tidak menurunkan konsentrasasi HDL.²³

Mekanisme lain diduga bahwa omega 3 dapat meningkatkan *bersihan/clearance* trigliserida dari partikel

VLDL dan atau meningkatkan konversi VLDL remnants ke LDL. Pada percobaan pada hewan didapatkan mekanisme omega 3 dalam menurunkan sintesis trigliserida melalui 3 cara meliputi pertama adalah menurunkan avabilitas substrat (asam lemak) yang secara sekunder dapat meningkatkan oksidasi beta asam lemak, menu-

runkan transport asam lemak bebas ke hati, menurunkan sintesis asam lemak hepatic, kedua meningkatkan sintesis fosfolipid atau ketiga dengan menurunkan aktivitas enzim yang mensintesis trigliserida (*diacylglycerol acyltransferase* atau *phosphatidic acid phosphohydrolase*).²⁴



Gambar 5. Mekanisme omega 3 terhadap hipertrigliseridemia
Sumber: daftar referensi no. 24

Wohl, et al²⁵ melakukan penelitian uji klinis open label pada tahun 2005 randomisasi terhadap 52 subyek dewasa dengan serum trigliserida puasa >200 mg/dL yang mendapatkan ≥ 3 jenis anti retroviral untuk menilai efektivitas minyak ikan (*fish oil*) yang mengandung 1750 mg EPA dan

1150mg DHA dalam bentuk cair (*liquid*) yang diberikan sehari sekali bersamaan waktu makan terhadap kadar trigliserida subyek tersebut. Studi ini membagi subyek menjadi dua kelompok yaitu kontrol yang diberikan intervensi diet dan aktifitas fisik tanpa *fish oil* dibandingkan kelompok inter-

vensi yang diberikan diet dan aktifitas fisik disertai *fish oil*. Penelitian ini dilakukan selama 16 minggu dan menunjukkan hasil pada minggu keempat terjadi penurunan rata-rata kadar trigliserida dan peningkatan rata-rata kadar insulin yang signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol. Didapatkan pada kelompok intervensi mengalami penurunan rata-rata indeks masa tubuh (IMT). Pada minggu ke-16 didapatkan penurunan kadar trigliserida tetapi tidak bermakna secara statistik dan tidak terjadi peningkatan kadar insulin plasma, sedangkan IMT menurun pada kelompok kontrol. Pada akhir penelitian didapatkan pula tidak adanya perubahan nilai kolesterol total, HDL kolesterol, dan lipoprotein A.

Truchis, et al²⁶ melakukan uji klinis pada tahun 2007 untuk menilai penurunan kadar trigliserida setelah pemberian asam lemak omega 3 pada penderita HIV positif yang mendapatkan terapi antiretroviral minimal 2 bulan. Penelitian dilakukan secara tertutup ganda dengan randomisasi paralel 2 grup terhadap 122 subyek yang mempunyai kadar trigliserida dasar >2 g/L dan <10 g/L. Kelompok kontrol sebanyak 62 orang mendapatkan plasebo (kapsul gelatin yang berisi 1 gram minyak paraffin) dan diet, sedangkan kelompok intervensi sebanyak 60 orang mendapatkan 2 kapsul yang masing-masing berisi 1 gram omega 3 dan di minum 3 kali sehari (total omega 3 yang di minum adalah 6 gram/hari) disertai diet. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa ter-

jadinya penurunan kadar trigliserida pada kelompok intervensi pada minggu ke-16, penurunan kadar kolesterol total pada minggu ke-8, peningkatan ringan kolesterol HDL tetapi tidak menunjukkan nilai bermakna secara statistik yang diduga terjadi karena pengaruh penurunan kadar VLDL. Jumlah CD4⁺, CD8⁺ dan jumlah virus (*viral load*) stabil selama penelitian, dan disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian omega 3 terhadap penyakit HIV itu sendiri.

Peters, et al²² melakukan penelitian uji klinis tertutup ganda paralel dengan placebo kontrol terhadap 48 subyek HIV dewasa yang mendapat HAART ≥3 bulan, kadar trigliserida puasa 300-1000 mg/dL, mendapatkan terapi fibrat atau niacin ≥3 bulan (tidak mendapat terapi statin) untuk menilai efek dari PUFA yang mengandung 460mg DHA dan 380mg EPA terhadap kadar trigliserida penderita HIV. Penelitian ini merupakan uji coba pertama (*pilot study*) yang dilakukan selama 12 minggu. Kelompok kontrol mendapatkan plasebo yang mengandung 2 gram kapsul BID. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan bermakna kadar trigliserida puasa dan VLDL plasma pada kelompok EPA/DHA dibandingkan kelompok placebo. Tidak ada perubahan yang bermakna pada kedua kelompok terhadap kadar HDL-C ataupun kolesterol total. Terjadi peningkatan bermakna kadar LDL-C dan apoB antara kelompok kontrol dan intervensi, sedangkan Apo A1 tidak menunjukkan perubahan bermakna.

INTERAKSI OMEGA 3 DENGAN OBAT ANTIHIPERLIPIDEMIA PADA PENDERITA HIV/AIDS YANG MENDAPATKAN HAART

Berat ringannya dislipidemia dan tipe perubahan profil lipid berbeda pada setiap jenis golongan obat anti retroviral yang diberikan pada penderita HIV. Dislipidemia pada penderita HIV merupakan multifaktorial, karena tidak semua penderita yang mengkonsumsi obat antiretroviral mengalami dislipidemia. Ritonavir merupakan obat antiretroviral yang paling besar hubungannya dengan peningkatan trigliserida plasma dibandingkan obat lainnya.¹⁷

Food and Drug Administration (FDA) merekomendasikan pemberian kombinasi penggunaan fibrat, niasin (*nicotinic acid*) dan omega 3 diberikan pada individu yang hiperlipidemia dengan kadar trigliserida ≥ 500 mg/dL. Uji klinis melaporkan bahwa kombinasi EPA dan DHA dalam *fish oil* menurunkan kadar trigliserida sebanyak 30-50%.²⁷ Terapi fibrat, terutama fenofibrat merupakan obat antihiperlipidemia yang paling sedikit menyebabkan efek samping seperti nyeri perut, gangguan fungsi hati dan nyeri punggung. Fibrat juga dapat meningkatkan kadar LDL-C. Besarnya penurunan kadar trigliserida pada pemberian omega 3 dosis tinggi dapat dibandingkan dengan pemberian fibrat. Pada pemberian omega 3 tidak ditemukan adanya interaksi obat yang berbahaya dihubungkan dengan penghambatan enzim sitokrom P450 oleh obat antiretroviral, dan jika diberikan bersama dengan fibrat dapat mencegah terjadinya efek berbahaya

seperti pemberian kombinasi fibrat dan statin.²²

AIDS clinical trial group melakukan evaluasi terhadap pemberian suplementasi EPA (1,5 g/hari) dan DHA (0,91 g/hari) dua kali sehari kombinasi dengan fenofibrat (160 mg/hari) pada penderita HIV yang tidak responsif terhadap pemberian tunggal obat tersebut. Selama 8 minggu dilakukan intervensi, didapatkan hasil bahwa omega 3 dan fenofibrat menurunkan serum trigliserida masing-masing sebesar 46% dan 58%. Empat orang yang mendapatkan omega 3 (8,5%) dan 8 orang yang mendapatkan fenofibrat (16,7%) mencapai sasaran pengobatan pada minggu ke 8, 75 orang (90,4%) lainnya mendapatkan terapi kombinasi. Pada akhir penelitian didapatkan kombinasi terapi yang diberikan terbukti bermanfaat bagi individu yang tidak dapat mengalami penurunan kadar trigliserida pada pemberian terapi tunggal fenofibrat ataupun omega 3 saja.⁵ Fibrat mengalami konjugasi oleh glukuronidasi yang akan di ekskresi oleh ginjal, sedangkan obat antiretroviral ritonavir dan nelfinavir diketahui dapat meningkatkan glukuronidasi sehingga terjadi peningkatan metabolisme asam yang menyebabkan menurunnya potensi kerja obat tersebut.⁴

Hanya sedikit penelitian yang dilakukan untuk melihat interaksi pada terapi kombinasi omega 3 dan statin. Pemberian statin merupakan kontraindikasi pada penderita HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral golongan PI karena statin dan obat antiretroviral sama-sama di metabolisme oleh sitokrom P450 isoenzim

CYP3A4 dan penghambatan isoenzim dapat menyebabkan peningkatan 30 kali nilai *area under the curve* simvastatin, hal ini meningkatkan risiko terjadinya rhabdomyolisis.^{17,25} Selain hal tersebut, penggunaan statin dapat menyamakan kenaikan kadar LDL-C yang terjadi pada pemberian suplementasi omega 3.²² McKenney et al melakukan penelitian terhadap farmakokinetik interaksi antara statin dan omega 3 pada subyek voluntir normal dan menunjukkan hasil bahwa pemberian kombinasi simvastatin (80 mg) dan omega 3 (4 g) tidak bermakna dalam mempengaruhi farmakokinetik simvastatin dan kombinasi dosis tersebut dapat diterima baik tanpa terjadi efek samping berbahaya.^{16,27}

EFIKASI DAN KEAMANAN OMEGA 3 PADA PENDERITA HIV POSITIF

Keamanan dan efikasi omega 3 dalam terapi hipertrigliseridemia pada individu secara umum telah dinyatakan aman melalui berbagai uji klinis. Berdasarkan laporan FDA dari 8 uji klinis randomisasi, tertutup ganda, kontrol dengan placebo secara paralel pada subyek dengan hipertrigliseridemia menunjukkan bahwa terapi dengan omega 3 aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Karena bentuk bebas dari EPA dan DHA tidak ditemukan dalam sirkulasi makan diduga tidak terjadi interaksi obat yang disebabkan oleh penghambatan sitokrom P450.⁵ Tidak ada efek yang tampak pada pemeriksaan parameter keamanan biokimia atau virologik. Tidak

tampak efek samping berat yang terjadi dihubungkan dengan terapi (*treatment-emergent adverse events/TEAEs*). TEAEs sedang atau ringan yang dilaporkan misalnya rasa tidak nyaman pada gastrointestinal, diare, mual, kembung, bau/rasa amis ikan (*fish taste*).²² Pada pemberian minyak ikan (*fish oil*) yang mengandung EPA 1750mg dan DHA 1150mg selama 8 minggu dilaporkan terjadinya mual dan muntah derajat 2, tetapi gejala tersebut berkurang setelah suplementasi minyak ikan dihentikan. Pada penelitian ini juga tidak ditemukan efek samping derajat baru yaitu ≥ 3 tanda, gejala, ataupun kelainan laboratorium. Tidak terdapat perubahan yang bermakna pada fungsi pembekuan darah dan tidak tampak kecenderungan terjadinya risiko perdarahan pada subyek penelitian.²⁵

Food and Nutrition Board USA pada tahun 2002 mengeluarkan suatu rekomendasi asupan yang adekuat atau disebut *recommended adequate intakes* (RAI) yang merujuk kepada tingkat asupan rata-rata harian yang dianjurkan berdasarkan perkiraan yang didapatkan dari pengamatan atau eksperimen perkiraan asupan gizi sekelompok orang sehat yang dianggap asupannya memadai.²⁸

Tabel 3. Recommended Adequate Intake (RAI) asam lemak omega 3 berdasarkan Food and Nutrition Board 2002

Fase hidup	Umur	Laki-laki (mg/hari)	Perempuan (mg/hari)
Bayi	0-6 bulan	0,5	0,5
Bayi	7-12 bulan	0,5	0,5
Anak (Batita)	1-3 tahun	0,7	0,7
Anak			
Anak	4-8 tahun	0,9	0,9
Remaja	9-13 tahun	1,2	1,2
Dewasa	14-18 tahun	1,6	1,1
Wanita hamil	≥ 19 tahun	1,6	1,1
Wanita me- nyusui	Semua usia		1,4
	Semua usia		1,3

Sumber: Modifikasi dari daftar pustaka no.28

American Heart Association (AHA) merekomendasikan 2 porsi ikan kaya omega 3 perminggu untuk dikonsumsi orang sehat tanpa penyakit kardiovaskuler. Kandungan EPA dan DHA dalam tiap sajian ikan diperkirakan 250-300mg/hari. Lokakarya NIH merekomendasikan asupan harian EPA dan DHA adalah 650mg/hari untuk orang sehat normal. AHA merekomendasikan asupan EPA dan DHA untuk orang dengan penyakit kardiovaskuler yaitu 900mg/hari karena jumlah ini telah terbukti bermanfaat dalam menurunkan risiko kematian karena penyakit jantung koroner.²⁹ Rasio omega 3 dan omega 6 yang terbaik untuk menghasilkan efek positif fungsi metabolisme dalam tubuh adalah 1:1

sampai dengan 1:4. Tetapi dalam kenyataannya tidak mudah untuk mendapatkan rasio tersebut karena dalam kehidupan sehari-hari sumber omega 3 sulit didapatkan, sedangkan sumber omega 6 banyak terdapat dalam makanan.³⁰

Asam α -linoleat (ALA) banyak terkandung dalam *flaxseed*, kanola, dan kacang kedelai. Sedangkan EPA dan DHA banyak terkandung dalam produk laut seperti minyak hati ikan kod, makarel, salmon, sardin, kepiting, udang, dan tiram.

Tabel 4. Bahan makanan sumber asam lemak omega 3

Bahan makanan sumber (porsi 100 gram)	Lemak total (gram)	Omega 3 EPA dan DHA (gram)
Sardin dalam minyak sarden	15,5	3,3
Makarel, Atlantik	13,9	2,5
Herring, Atlantik	9	1,6
Salmon, Chinook	10,4	1,4
Anchovy	4,8	1,4
Salmon, Atlantik	5,4	1,2
Bluefish	6,5	1,2
Salmon, pink	3,4	1
Pompano, Florida	9,5	0,6
Tuna	2,5	0,5
Trout, brook	2,7	0,4
Udang	1,1	0,3
Lobster, northern	0,9	0,2

Sumber: Modifikasi dari daftar pustaka no. 30

Batas atas (*upper limit*) dari konsumsi asam lemak omega 3 yang dianjurkan adalah 3 gram/hari yang berasal dari bahan makanan misalnya ikan. Sedangkan asam linoleat dan asam α -linolenat tidak mempunyai *upper limit* karena tidak diketahui pada dosis berapa dapat timbul efek yang merugikan.²⁹

KESIMPULAN

Pemberian omega 3 yang mengandung EPA dan DHA telah dibuktikan melalui berbagai penelitian da-

pat menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total, meningkatkan kadar LDL-C dan insulin plasma. Dosis omega 3 yang diberikan mengacu pada rekomendasi *American Heart Association* (AHA) dan *Food and Drug Administration* untuk individu dengan peningkatan kadar trigliserida yaitu 2-4 gram/hari dalam bentuk kombinasi EPA dan DHA. Omega 3 telah dibuktikan memiliki efikasi dan keamanan serta toleransi yang baik pada penderita HIV dengan hipertrigliseridemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fenton M, Silverman EC. Medical nutrition therapy for human immunodeficiency virus (HIV) disease. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editor. Krause's Food and Nutrition Therapy. Edisi ke-12. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:991-1020
2. National center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD&TB prevention, Division of HIV/AIDS prevention. Epidemiology of HIV infection through 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/general/slides/general.pdf> (diunduh 18 Mei 2012)
3. Ditjen PP & PL Kemenkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Dilapor s/d Desember 2011.
4. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. Edisi ke-2. New York: McGraw-Hill, 2001:516-29.
5. Merati TP, Djauzi S. Respon imun infeksi HIV. Dalam: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. edisi ke-4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2006:274-8.
6. Grant AD, Cock KM. HIV infection and AIDS in the developing world. BMJ 2001;322:1475-8.
7. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editor. HIV Medicine. 16th edition. Flying Publisher, Paris, 2011:23-72.
8. Costin JM. Cytophatic mechanism of HIV-1. Virol J 2007;4:100.
9. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:436-88.
10. Sudharsan S, Biswas J. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. Indian J Opthamol 2008;56:357-62.
11. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. NEJM 1993;328:327-35.
12. The Pathogenesis of AIDS. Available from: <http://www.microbiologybytes.com/virology/AIDS1.html> (diunduh 22 Juni 2012)
13. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the adult AIDS clinical trials group. Clinical Infectious Disease 2003;37:613-27.
14. Metroka CE, Truong P, Gotto AM. Disease Management: Treatment of HIV-Associated Dyslipidemia: A role for Omega-3 Fatty Acids. The AIDS reader 2007;7(17):1-15.
15. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk dan body fat abnormalities in HIV-infected adults. The N Engl J Med 2005;352:48-62.
16. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. J Biol Chem 2001;267:37514-9.
17. Tungsiripat M, Aberg JA. Review: Dyslipidemia in HIV patients. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2005;12(72):1113-20.
18. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, Interconversion, and Dose Response of n-3 Fatty Acids in Humans. Am J Clin Nutr 2006;83:1467s-76s.
19. Michael W King, PhD. Fatty acid, omega-3 and omega-6 Fatty acids, Triglyceride, and Phospolipid synthesis and metabolism. Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org/lipid-synthesis.html> (diunduh 21 Mei 2012)
20. Jones PJH, Kubow S. Lipids, sterol and their metabolites. Dalam: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editor. Modern Nutrition in Health and Disease.

- Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:92-103.
21. PPAR modulator. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/PPAR_modulator (diunduh 21 Mei 2012)
 22. Peters BS, Wierzbicki AS, Moyle G, Nair D, Brockmeyer N. The effect of a 12-week course of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Parameters in Hypertriglyceridemic Adult HIV-infected patients undergoing HAART: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Clin Thera* 2012;34(1):67-76.
 23. Connor W. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:171S-5S.
 24. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides?. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387-93.
 25. Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Naprevnik S, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (Omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of Antiretroviral therapy-Associated Hypertriglyceridemia. *Clinical Infectious Disease* 2005;41:1498-504.
 26. Truchis PD, Kirstetter M, Perier A, Meunier C, Zucman D, Force G, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 Polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy. A Randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(3):278-85.
 27. McKenney JM, Swearingen D, Spirito MD, Doyle R, Pantaleon C, Kiling D, et al. Study of the pharmacokinetic interaction between simvastatin and prescription omega-3-acid-ethyl esters. *J Clin Pharmacol* 2006;46:785-91.
 28. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington DC: The National Academies Press, 2005.
 29. DHA/EPA and The Omega-3 Nutrition Gap/Recommended Intakes. DHA-EPA Omega-3 Institute. Available from: <http://www.dhaomega3.org/Overview/DHAEPA-and-the-Omega-3-Nutrition-Gap-Recommended-Intakes> (diunduh 22 Mei 2012)
 30. Gallagher ML. The Nutrients and Their Metabolism. Dalam: Mahan LK, Escott-Stump S, editor. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. Edisi ke-12. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:50-55