

Pengaruh *Nutritional Support* terhadap Luaran Klinis pada Pasien *Intensive Care Unit*

Effect of Nutritional Support on Clinical Outcomes of Intensive Care Unit Patients

Leny Budhi Harti^{1*}, Cleonara Yanuar Dini², Arie Zainul Fatoni³

¹Departemen Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Gizi, Fakultas Ilmu Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia

³Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 26-04-2023

Accepted: 15-01-2024

Published online: 07-06-2024

*Koresponden:

Leny Budhi Harti

leny_budhi.fk@ub.ac.id



DOI:

10.20473/amnt.v8i2.2024.328-334

Tersedia secara online:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

Kata Kunci:

Dukungan Gizi, Luaran Klinis, ICU, Formula Enteral

ABSTRAK

Latar Belakang: Dukungan gizi (*nutritional support*) pada pasien kritis merupakan standar perawatan yang diakui secara internasional dan bagian yang terintegrasi dari terapi klinik pada pasien *Intensive Care Unit* (ICU) yang bertujuan untuk memperbaiki luaran klinis pasien.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk menginvestigasi pengaruh pemberian *nutritional support* dalam bentuk nutrisi enteral terhadap luaran klinis pada pasien ICU.

Metode: Desain penelitian ini adalah sistematik *review* dari beberapa artikel penelitian dengan desain penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) sejak tahun 2010 hingga 2020. Penulisan sistematik *review* ini mengacu pada ketentuan PRISMA. Luaran klinis yang diteliti meliputi: lama rawat inap di Rumah Sakit (RS), lama rawat inap di ICU, dan mortalitas.

Ulasan: Penelitian menunjukkan dari 897 artikel terdapat 6 artikel yang relevan. Responden penelitian merupakan pasien rawat inap di ICU yang mendapatkan formula enteral, baik responden pada kelompok kontrol maupun kelompok intervensi. Pada kelompok intervensi pasien mendapatkan formula enteral dengan modifikasi energi (normokalori dan tinggi protein) dan zat gizi (diperkaya dengan pektin dan *immunonutrient*). Dukungan gizi berupa nutrisi enteral memberikan efek yang bervariasi terhadap lama rawat inap di RS, ICU, dan mortalitas.

Kesimpulan: Lama rawat inap di ICU dan RS antara pasien yang mendapatkan nutrisi enteral standar/hipokalori/tinggi protein tidak berbeda bermakna dengan pasien yang mendapatkan nutrisi enteral yang diperkaya dengan pektin atau *immunonutrient*. Namun demikian, pasien yang mendapatkan nutrisi enteral dengan *immunonutrient* memiliki lama rawat inap yang lebih rendah. Hal yang perlu diperhatikan dari penelitian ini adalah pemberian *immunonutrient* dapat meningkatkan risiko mortalitas 60 hari dan 28 hari pada pasien kritis.

PENDAHULUAN

Kondisi kritis akut seperti luka bakar, trauma berat, pembedahan, dan infeksi berat yang terdapat di ICU memerlukan penanganan khusus. Hal ini dikarenakan kondisi tersebut memiliki risiko yang tinggi terjadinya malnutrisi. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ditemukan sekitar 40% kejadian malnutrisi pada pasien yang kritis di ICU dan 60% diantaranya memiliki gangguan pencernaan seperti gangguan motilitas dan malabsorpsi¹. Gangguan saluran pencernaan akan mempengaruhi asupan zat gizi pasien, rendahnya asupan energi dapat memicu kekurangan energi dan masa otot. Oleh karena itu dibutuhkan dukungan gizi (*nutritional support*). Tujuan dari dukungan gizi adalah untuk mencegah terjadinya malnutrisi dan komplikasinya melalui

pemberian makanan dengan kandungan zat gizi makro dan mikro yang tepat sesuai dengan kebutuhan pasien². Sebelumnya, dukungan gizi hanya sebatas perawatan pendukung (*supportive care*), akan tetapi beberapa tahun terakhir mengalami pergeseran menjadi salah satu *treatment* yang digunakan untuk memperbaiki keadaan pasien saat terjadi *stress metabolic*, mencegah kerusakan oksidatif pada jaringan, dan meningkatkan system imun tubuh. Dukungan gizi juga berfungsi untuk melindungi masa otot, mengurangi risiko infeksi, mempercepat proses penyembuhan, menjaga fungsi saluran pencernaan, memperpendek lama rawat inap, dan menurunkan risiko kematian³. Oleh karena itu perlu dilakukan studi literatur untuk mengetahui pengaruh *nutritional support* terhadap luaran klinis pada pasien

kritis ICU, yang diharapkan dapat dijadikan sebagai rujukan dalam memberikan dukungan gizi yang tepat untuk pasien ICU. Tujuan dari sistematik *review* ini adalah untuk *mereview* semua penelitian dengan desain RCT yang menginvestigasi pengaruh pemberian *nutritional support* dalam bentuk nutrisi enteral terhadap *luaran klinis* pada pasien ICU dari tahun 2010 hingga 2020.

METODE

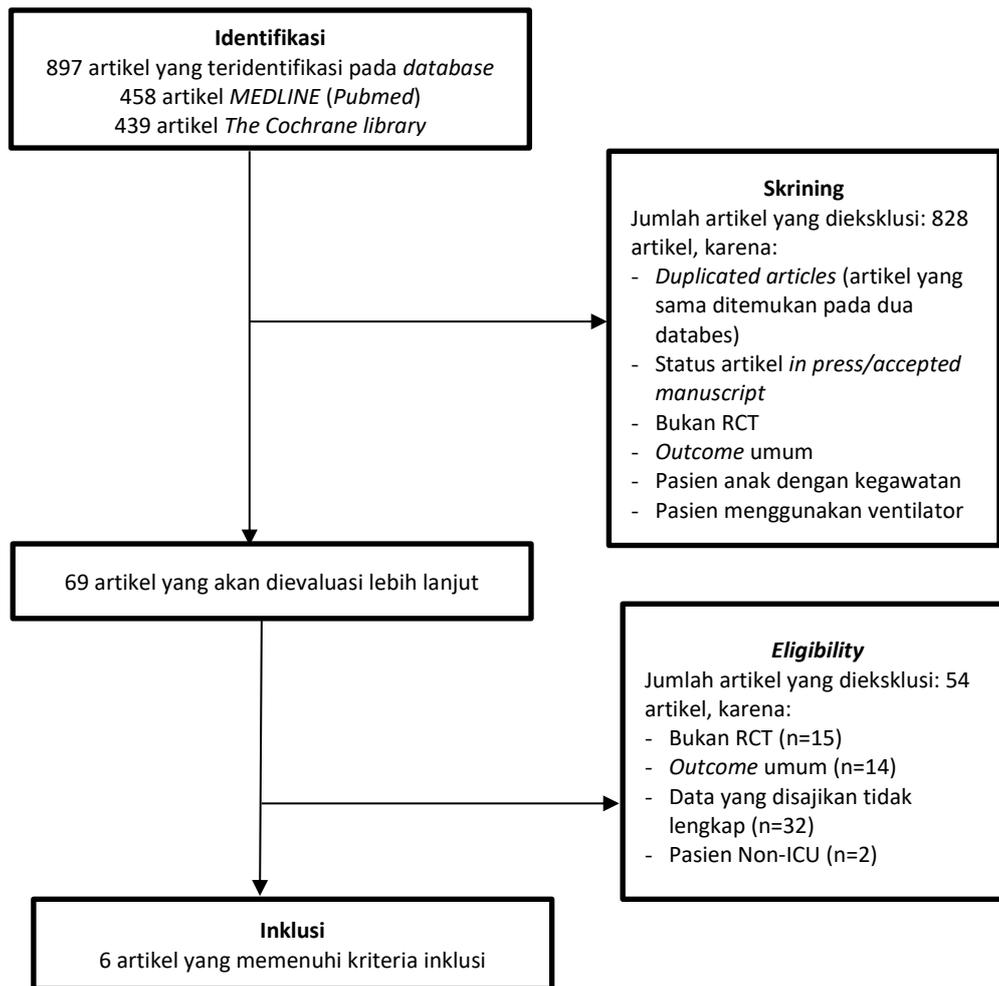
Desain Studi

Desain penelitian ini adalah sistematik *review* tanpa meta analisis. Literatur yang *direview* adalah semua artikel penelitian dengan desain penelitian RCT terkait pengaruh pemberian *nutritional support* baik berupa nutrisi enteral terhadap *luaran klinis* pada pasien

ICU. Artikel yang *direview* adalah artikel yang terbit sejak tahun 2010 hingga tahun 2020. Penulisan sistematik *review* ini mengacu pada ketentuan PRISMA⁴.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi: desain penelitian adalah RCT, responden penelitian adalah pasien dewasa yang dirawat di ICU dengan umur >18 tahun, *luaran klinis* spesifik pada lama rawat inap di RS, lama rawat inap di ICU, dan mortalitas, pasien mendapatkan nutrisi enteral. Kriteria eksklusi meliputi: status artikel *in press/accepted manuscript, duplicated articles* (artikel yang sama ditemukan pada dua *database*), *outcome* umum, pasien kegawatan anak, dan pasien menggunakan ventilator.



Gambar 1. Diagram alir proses seleksi sumber informasi (artikel) yang *direview* dalam penelitian sistematik *review*

Intervensi dan Luaran

Peneliti *mereview* artikel penelitian RCT dengan intervensi berupa nutrisi enteral. Nutrisi enteral yang diterima pasien merupakan nutrisi enteral komersial dan atau *hospital made*. Luaran yang diukur antara lain: mortalitas, lama rawat inap di RS, dan lama rawat inap selama mendapatkan *enteral feeding* di ICU.

Sumber Informasi/Study Selection

Pencarian artikel dilakukan pada dua *database* elektronik yaitu *MEDLINE (Pubmed)* dan *Cochrane Library* pada tahun 2010-2020. Bentuk artikel adalah artikel ber Bahasa Inggris. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian artikel adalah "*enteral nutrition on/en ICU patients*" dan "*parenteral nutrition on/pn ICU patients*". Artikel dipilih berdasarkan status publikasi (*publish* dan dapat diakses, bukan *in press* atau *accepted manuscript*), relevansi (intervensi dan *outcome* sesuai dengan kriteria

yang ditetapkan oleh peneliti), tahun terbit (2010-2020), kriteria inklusi dan eksklusi yang dilihat melalui judul dan abstrak dari artikel.

Data Collection/Extraction dan Penyajian Data

Setiap artikel yang diperoleh dilakukan skrining dari segi judul, abstrak, desain penelitian, intervensi yang diberikan, responden, luaran. Data yang disajikan meliputi: data rawat inap di RS, di ruang ICU, dan mortalitas. Data lama rawat inap di RS dan ICU disajikan dalam bentuk *mean* dan *standard* deviasi (SD), sedangkan data mortalitas disajikan dalam bentuk jumlah kejadian mortalitas baik di RS maupun di ruang ICU.

DISKUSI

Hasil Penapisan Artikel

Sebanyak 897 artikel yang ditemukan dari 2 (dua) *database* yaitu *MEDLINE* dan *The Cochrane library*. Artikel-artikel tersebut kemudian diskriming. Parameter skrining yang digunakan meliputi: abstrak, tahun, desain penelitian, variabel penelitian, intervensi, responden, dan tujuan penelitian. Setelah dilakukan skrining berdasarkan parameter-parameter tersebut diperoleh 6 artikel yang relevan. Sebanyak 6 artikel yang relevan, memiliki tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian nutrisi enteral terhadap luaran klinis terutama mortalitas, lama rawat inap di RS dan ICU pada pasien ICU. Desain penelitian dari 6 artikel yang dianalisis adalah RCT. Dimana terdapat kelompok kontrol dan intervensi yang diamati pada kurun waktu tertentu untuk kemudian dianalisis luaran klinisnya.

Responden pada sistematik *review* ini adalah pasien ICU dengan diagnosa *acute lung injury*, gangguan saluran pencernaan, sepsis, pasca operasi, pasien kritis, trauma kepala, dan *stroke*. Semua pasien ICU tersebut mendapatkan *enteral feeding*. Pasien ICU dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan/intervensi. Kelompok kontrol mendapatkan *enteral feeding* dengan normokalori dan tinggi protein. Kelompok intervensi mendapatkan *enteral feeding* dengan penambahan pektin, *immunonutrient*, omega 3, *Eicosapentaenoic Acid* (EPA)/*Gamma-Linolenic Acid* (GLA), dan hipokalori.

Hasil *review* dari 6 artikel terpilih menunjukkan bahwa mortalitas 28 hari pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* hipokalori dan penambahan EPA/GLA (kelompok intervensi) tidak berbeda signifikan dengan pasien yang mendapatkan *enteral feeding* standar/normokalori/tanpa penambahan zat gizi spesifik (kelompok kontrol)⁵⁻⁷. Namun, mortalitas 6 (enam) bulan pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* dengan *immunonutrient* (kelompok intervensi) dengan pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* tinggi protein (kelompok kontrol) berbeda signifikan. Dimana kelompok intervensi memiliki mortalitas 6 bulan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. *Immunonutrient* yang digunakan dalam penelitian tersebut meliputi omega 3, glutamin, dan antioksidan. Hasil sistematik *review* ini sejalan dengan hasil dari 6 (enam) penelitian lain, dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap

tingkat mortalitas pada pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* normokalori dan hipokalori⁸. Tiga penelitian lain juga menunjukkan hasil yang sama dengan sistematik *review* ini. Studi yang dilakukan oleh Charles *et al* (2014) dengan 83 pasien kritis yang mendapatkan *enteral feeding* eucalori dan hipokalori, dengan target asupan protein tinggi menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada tingkat mortalitas⁹. Arabi *et al* (2015) melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan tingkat mortalitas dari 894 pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* dengan kalori standar dan hipokalori¹⁰. Petros *et al* (2014) juga melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan tingkat mortalitas pada 100 pasien ICU yang mendapatkan *enteral feeding* normokalorik dan hipokalori selama minimal 72 jam di ICU⁹.

Mortalitas 28 hari pada kelompok yang mendapatkan *enteral feeding* hipokalori tidak berbeda signifikan dengan standar, hal ini dikarenakan *enteral feeding* hipokalori sedikit memberikan dampak metabolik pada pasien. Sedangkan *enteral feeding* dengan EPA/GLA tidak berbeda signifikan dengan kelompok yang mendapatkan standar *enteral feeding*, hal ini dikarenakan pada penelitian tersebut pasien tidak mengalami kegagalan fungsi organ dan baru memasuki fase awal sepsis⁶. Namun pemberian *enteral feeding* dengan penambahan *immunonutrient* berupa kombinasi omega 3, glutamin, dan antioksidan meningkatkan mortalitas 6 (enam) bulan. Pada penelitian tersebut pasien mendapatkan nutrisi enteral dengan dosis EPA+DHA sebanyak 16,2 g per hari selama 28 hari intervensi. Asupan EPA+DHA dari hari ke 3-14 sebesar 0,07 g/kg berat badan per hari (rata-rata 5,6 g/hari) dan masih tergolong dosis yang berbahaya¹¹. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang dilaporkan oleh *Reducing Deaths Due to Oxidative Stress* (REDOX) *trial* yang menunjukkan bahwa pemberian suplementasi glutamin pada pasien dapat meningkatkan mortalitas tanpa peningkatan infeksi¹². EDEN-OMEGA studi menunjukkan bahwa pemberian omega 3, EPA, DHA, asam gamma linoleate, dan antioksidan pada pasien dengan *acute lung injury* tidak menurunkan mortalitas 60 hari¹³.

Hasil sistematik *review* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan lama rawat inap di ICU dan RS antara pasien ICU yang mendapat *enteral feeding* normokalori dengan hipokalori. Hal ini dikarenakan asupan protein dari dua kelompok tergolong rendah sehingga meningkatkan risiko infeksi. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Charles *et al* (2014) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan lama rawat inap di ICU dan RS pada 83 pasien kritis yang mendapatkan *enteral feeding* eucalori dan hipokalori⁹. Arabi *et al* (2015) juga melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan lama rawat inap di ICU dari 894 pasien yang mendapatkan *enteral feeding* dengan kalori standar dan hipokalori¹⁰. Hasil sistematik *review* dan metaanalisis dari 6 (enam) penelitian lain, dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap lama rawat inap di ICU pada pasien yang mendapatkan *enteral feeding* normokalori dan hipokalori⁸.

Tabel 1. Rangkuman artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi

No	Peneliti dan Tahun	Judul dan Subjek Penelitian	Metode	Hasil dan Kesimpulan
1.	Fengchan <i>et al.</i> , 2017	<p>Judul <i>Efficacy and safety of pectin-supplemented enteral nutrition in intensive care: a randomized controlled trial</i></p> <p>Subjek Pasien ICU yang mendapatkan enteral feeding.</p>	<p>Desain Penelitian RCT</p> <p>Intervensi 166 pasien ICU dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan. Kelompok control mendapatkan formula enteral, kelompok intervensi mendapatkan formula enteral dengan tambahan <i>pectin</i> yang diberikan selama 7 hari.</p>	<p>Hasil Hasil menunjukkan bahwa angka mortalitas pada kelompok kontrol 4,8% dan 1,61% pada kelompok intervensi ($p=0,317$). Lama tinggal di ICU ($17,9\pm 9,72$ vs $13,8\pm 8,59$, $p<0,001$), dan lama tinggal di rumah sakit ($32,9\pm 19,0$ vs $23,4\pm 13,2$, $p<0,001$) pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok intervensi.</p> <p>Kesimpulan Formula enteral dengan tambahan <i>pectin</i> aman untuk pasien ICU dan dapat meningkatkan luaran klinis.</p>
2.	Ibrahim ES <i>et al.</i> , 2018	<p>Judul <i>Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: A randomized double-blinded study</i></p> <p>Subjek Pasien kritis dengan sepsis yang mendapatkan enteral feeding.</p>	<p>Desain Penelitian <i>Randomized double-blinded study</i></p> <p>Intervensi 110 pasien kritis dengan sepsis dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok A mendapatkan formula enteral dengan 1000 mg omega 3 sehari 3 kali. Kelompok B mendapatkan formula enteral tanpa omega 3.</p>	<p>Hasil Durasi tinggal di ICU lebih lama di Grup B ($p=0,019$); namun, tinggal di rumah sakit pasca-ICU serupa pada kedua kelompok. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan angka mortalitas pada dua kelompok.</p> <p>Kesimpulan Omega 3 pada formula enteral tidak memberikan efek terhadap mortalitas atau penurunan lama rawat inap di RS pasca keluar dari ICU.</p>
3.	Mousavian <i>et al.</i> , 2020	<p>Judul <i>Randomized Controlled Trial of Comparative Hypocaloric vs Full-Energy Enteral Feeding During the First Week of Hospitalization in Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit</i></p> <p>Subjek Pasien ICU dengan trauma, stroke, dan neurosurgery.</p>	<p>Desain Penelitian RCT</p> <p>Intervensi 58 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok <i>full-energy enteral feeding</i> mendapatkan formula enteral dengan kandungan energi 75% dari kebutuhan, ditingkatkan hingga 90-100% dari kebutuhan energi dalam 7 hari. Kelompok <i>hypocaloric enteral feeding</i> mendapatkan formula enteral dengan kandungan energi 30% dari kebutuhan, ditingkatkan hingga 75% dari kebutuhan dalam 7 hari.</p>	<p>Hasil Lama tinggal di RS lebih rendah pada kelompok <i>hypocaloric</i> dibandingkan dengan kelompok <i>full-energy</i> ($P=0,046$). Namun, tidak ada perbedaan signifikan yang ditunjukkan dalam panjang masuk ICU ($p=0,163$), mortalitas 28 hari ($P=0,640$).</p> <p>Kesimpulan <i>Hypocaloric enteral feeding</i> berkaitan dengan penurunan lama rawat inap di RS.</p>
4.	Pontes-Arruda <i>et al.</i> , 2011	<p>Judul <i>Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid and antioxidants in the early</i></p>	<p>Desain Penelitian <i>Multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study</i></p>	<p>Hasil Lama rawat inap di ICU dan RS kelompok yang mendapatkan formula enteral dengan EPA/GLA lebih pendek dari pada kelompok yang mendapatkan</p>

No	Peneliti dan Tahun	Judul dan Subjek Penelitian	Metode	Hasil dan Kesimpulan
		<p><i>treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT Study</i></p> <p>Subjek Pasien ICU dengan diagnosa medis sepsis awal dan mendapatkan enteral feeding.</p>	<p>Intervensi 115 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok yang mendapatkan formula enteral dengan EPA/GLA dan kelompok yang mendapatkan formula enteral tanpa EPA/GLA.</p>	<p>formula enteral tanpa EPA/GLA. Namun tidak terdapat perbedaan tingkat mortalitas pada kedua kelompok.</p> <p>Kesimpulan Formula enteral dengan EPA/GLA memberikan efek terhadap lama rawat inap pada pasien sepsis awal tanpa gangguan fungsi organ.</p>
5.	Rugeles et al., 2013	<p>Judul <i>High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial</i></p> <p>Subjek Pasien ICU dewasa yang mendapatkan formula enteral.</p>	<p>Desain Penelitian RCT</p> <p>Intervensi 120 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok yang mendapatkan formula enteral <i>hypocaloric</i> (15 kkal/kg berat badan/hari) dan kelompok yang mendapatkan formula enteral <i>normocaloric</i> (25 kkal/kg berat badan/hari).</p>	<p>Hasil Tidak terdapat perbedaan yang signifikan lama rawat inap di ICU dan mortalitas pada kedua kelompok.</p> <p>Kesimpulan Formula enteral dengan <i>hypocaloric</i> dan <i>normocaloric nutrition</i> tidak memberikan efek yang berbeda terhadap luaran klinis.</p>
6.	Zanten et al., 2014	<p>Judul <i>High-Protein Enteral Nutrition Enriched with Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU A Randomized Clinical Trial</i></p> <p>Subjek Pasien ICU yang mendapatkan enteral feeding.</p>	<p>Desain Penelitian RCT</p> <p>Intervensi 301 pasien ICU dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok yang mendapatkan formula enteral dengan <i>Immun-modulating nutrient/immunonutrient</i> berupa omega 3 (EPA dan DHA), glutamin, dan antioksidan dan kelompok yang mendapatkan formula enteral tinggi protein selama maksimal 28 hari dirawat di ICU.</p>	<p>Hasil Tidak ada perbedaan yang signifikan lama rawat inap di RS dan ICU antar kelompok. Namun terdapat perbedaan yang signifikan pada angka kematian 6 bulan (54% kelompok yang mendapatkan formula enteral dengan <i>immunonutrient</i> dan 35% kelompok yang mendapatkan formula enteral tinggi protein).</p> <p>Kesimpulan Formula enteral dengan <i>immunonutrient</i> bisa membahayakan pasien ICU dengan meningkatkan mortalitas.</p>

Pada studi ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan lama rawat inap di ICU dan RS antara pasien yang mendapatkan *enteral feeding* yang mengandung *immunonutrient* dengan tinggi protein. Namun penelitian lain menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan *enteral feeding* yang mengandung EPA/GLA durasi rawat inap di ICU dan RS lebih rendah dari pada kelompok kontrol (hanya mendapatkan *enteral feeding* standar). Hal yang sama juga ditunjukkan pada kelompok yang mendapatkan *enteral feeding* yang mengandung pektin dibandingkan kelompok kontrol. Berbeda dengan pasien yang mendapatkan *enteral feeding* yang mengandung omega 3, durasi rawat inap di ICU lebih pendek dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan omega 3, namun durasi rawat inap di RS antara dua kelompok tidak berbeda signifikan. Omega 3 merupakan salah satu jenis *immunonutrient* yang dapat menurunkan sitokin proinflamasi, risiko infeksi, dan memperpendek lama rawat inap¹⁴. Meskipun omega 3 memiliki efek anti inflamasi, namun konsumsi omega 3 dalam bentuk EPA dan DHA pada dosis 5,6 gram per hari memiliki potensi membahayakan pasien kritis dan meningkatkan risiko mortalitas 28 hari¹¹. Hasil sistematik *review* ini sejalan dengan penelitian lain, dimana *immunonutrient* pada *enteral feeding* memiliki dampak yang bervariasi terhadap lama rawat inap di ICU maupun di RS. 3 RCT menunjukkan adanya penurunan lama rawat inap di ICU pada pasien yang mendapatkan formula enteral dengan omega-3 dan antioksidan dibandingkan dengan formula lemak tinggi¹². Studi lain dari 17 artikel RCT menunjukkan bahwa pemberian omega 3 baik melalui *enteral feeding* maupun parenteral pada pasien kritis dapat menurunkan lama rawat inap di ICU dan RS¹⁵⁻¹⁷.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *review* ini dapat disimpulkan bahwa lama rawat inap di ICU dan RS antara pasien yang mendapatkan nutrisi enteral standar/hipokalori/tinggi protein tidak berbeda bermakna dengan pasien yang mendapatkan nutrisi enteral yang diperkaya dengan pektin atau *immunonutrient*. Namun demikian, pasien yang mendapatkan nutrisi enteral dengan *immunonutrient* memiliki lama rawat inap yang lebih rendah. Hal yang perlu diperhatikan dari hasil *review* ini adalah pemberian *immunonutrient* dapat meningkatkan risiko mortalitas 60 hari dan 28 hari pada pasien kritis.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat atas kerjasama dan kontribusinya dalam penulisan sistematik *review* ini.

Konflik Kepentingan dan Sumber Pendanaan

Tidak ada konflik kepentingan antara peneliti dengan pihak pemberi dana. Penelitian ini didanai oleh Universitas Brawijaya dalam skema Hibah Penelitian Pemula (HPP) tahun 2020 pada tahun pertama. Pada tahun kedua penelitian ini mendapatkan dana dari Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Brawijaya dalam skema Hibah Kerjasama dengan Alumni tahun 2022.

Kontribusi Penulis

LBH: mengonsep manuskrip, metodologi, menulis-reviu manuskrip, dan merevisi manuskrip; CYD: metodologi, reviu-revisi manuskrip; AZF: metodologi, revisi manuskrip.

REFERENSI

1. Seron-Arbeloa. Enteral Nutrition in Critical Care. *J Clin Med Res* (2013) doi:10.4021/jocmr1210w.
2. Ridley, E., Gantner, D. & Pellegrino, V. Nutrition therapy in critically ill patients- a review of current evidence for clinicians. *Clinical Nutrition* vol. 34 565–571 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.008> (2015).
3. Vassilyadi F, P. A. P. C. Hallmarks in the history of enteral and parenteral nutrition: From antiquity to the 20th century. *Nutrition in Clinical Practice* **28**, 209–217 (2013).
4. Liberati, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100> (2009).
5. Mousavian, S. Z. *et al.* Randomized Controlled Trial of Comparative Hypocaloric vs Full-Energy Enteral Feeding During the First Week of Hospitalization in Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **44**, 1475–1483 (2020).
6. Pontes-Arruda, A. *et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT Study. *Crit Care* **15**, (2011).
7. Rugeles, S. *et al.* High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Crit Care* **35**, 110–114 (2016).
8. Marik, P. E. & Hooper, M. H. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* vol. 42 316–323 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4131-4> (2016).
9. Charles, E. J. *et al.* Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* **100**, 1337–1343 (2014).
10. Arabi, Y. M. *et al.* Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine* **372**, 2398–2408 (2015).
11. Van Zanten, A. R. H. *et al.* High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: A randomized clinical trial. *JAMA* **312**, 514–524 (2014).

12. Heyland, D. *et al.* A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* **368**, 1489–1497 (2013).
13. Needham, D. M. *et al.* One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ (Online)* **346**, (2013).
14. Ibrahim, E. S. Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: A randomized double-blinded study. *Saudi J Anaesth* **12**, 536–539 (2018).
15. Lu, C. *et al.* Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care* **7**, (2017).
16. Langlois, P. L., D’Aragon, F., Hardy, G. & Manzanares, W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* vol. 61 84–92 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.026> (2019).
17. Chen, H. *et al.* Correlation analysis of omega-3 fatty acids and mortality of sepsis and sepsis-induced ARDS in adults: Data from previous randomized controlled trials. *Nutrition Journal* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0356-8> (2018).