



Nutrisi Parenteral

Nur Aisyah Widjaja



Nutrisi Parenteral

PASAL 113 UNDANG-UNDANG NOMOR 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Nutrisi Parenteral

Nur Aisyah Widjaja



NUTRISI PARENTERAL

Nur Aisyah Widjaja

ISBN: 978-602-473-836-5 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Zadina Abadi)
Layout (Akhmad Riyanto)
Cover (Erie Febrianto)
AUP (1193/05.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata



Alhamdulillah puji syukur ke hadirat Allah SWT., atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul “Nutrisi Parenteral” ini. Buku ini berisi informasi tentang nutrisi parenteral, yang terdiri dari definisi nutrisi parenteral, komponen nutrisi parenteral, pemberian nutrisi parenteral, dan emulsi lemak. Pada buku ini juga dibahas jenis-jenis emulsi lemak, yaitu generasi pertama hingga generasi keempat. Buku ini juga membahas kekurangan dan kelebihan masing-masing emulsi lemak serta komplikasi penggunaan emulsi lemak.

Melalui buku ini, diharapkan dapat membantu klinisi pada khususnya untuk memilih dan menggunakan nutrisi parenteral pada praktik sehari-hari. Tak lupa, buku ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, masukan dari pembaca sangat dibutuhkan untuk perbaikan naskah ke depannya. Semoga buku ini dapat memberi manfaat. Melalui buku ini, penulis mengucapkan terima kasih pada berbagai pihak yang turut serta, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Surabaya, Maret 2021

Nur Aisyah Widjaja

Daftar Isi



Prakata.....	v
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar	xi
Daftar Singkatan	xiii
BAB 1	
PENDAHULUAN	1
BAB 2	
NUTRISI PARENTERAL	5
Definisi Nutrisi Parenteral	5
Komponen Nutrisi Parenteral	6
Indikasi dan Pemberian Nutrisi Parenteral.....	24
Akses Vena dan Jenis Kateter	25
Komplikasi Nutrisi Parenteral.....	36
BAB 3	
EMULSI LEMAK INTRAVENA	39
Jenis dan Klasifikasi Lemak	40
Asam Lemak Esensial	45
Sejarah Perkembangan Emulsi Lemak Intravena	46

BAB 4

GENERASI EMULSI LEMAK INTRAVENA.....	53
Generasi Pertama	55
Generasi Kedua Lemak Intravena	56
Generasi Ketiga Lemak Intravena	57
Generasi Keempat Lemak Intravena	57
Komplikasi Nutrisi Parenteral yang Disebabkan oleh Pemberian Emulsi Lemak.....	60

BAB 5

KONTROVERSI GENERASI BARU EMULSI LEMAK INTRAVENA.....	75
Penelitian SO vs SMOFlipid	77
Penelitian Pemberian SO vs Omegaven (100% FO)	89

BAB 6

PENUTUP.....	105
Daftar Pustaka.....	107

Daftar Tabel



Tabel 1.	Kebutuhan energi nutrisi parenteral pada berdasarkan usia pasien..	7
Tabel 2.	Rekomendasi pemberian glukosa pada pemberian nutrisi parenteral	8
Tabel 3.	Penurunan berat badan yang diharapkan tergantung pada kondisi asupan cairan dan faktor lingkungan (misal: kelembapan)	13
Tabel 4.	Pemberian cairan dan elektrolit selama fase intermediet.....	14
Tabel 5.	Kebutuhan cairan dan Elektrolit selama fase pertumbuhan stabil	15
Tabel 6.	Pemberian elektrolit pada bayi di masa neonatal dan anak-anak ..	15
Tabel 7.	Pemberian cairan selama periode neonatal dan anak-anak	15
Tabel 8.	Rekomendasi ESPGHAN untuk asupan vitamin larut lemak secara parenteral untuk bayi dan anak	17
Tabel 9.	Rekomendasi asupan vitamin larut air secara parenteral untuk bayi dan anak	18
Tabel 10.	Asupan Kalsium, Fosfor dan Magnesium yang direkomendasikan untuk bayi dan anak.....	23
Tabel 11.	Jenis-Jenis Asam Lemak.....	49
Tabel 12.	Formula emulsi lemak intravena.....	54
Tabel 13.	Kandungan Lemak dalam Emulsi Lemak Intravena.....	58
Tabel 14.	Kandungan Lemak dalam Emulsi Lemak Intravena.....	60
Tabel 15.	Faktor Terjadinya PNALD	62
Tabel 16.	Jenis Sterol pada Beberapa Merk Emulsi Lemak	64
Tabel 17.	Penelitian pada Emulsi Lemak Intravena	67
Tabel 18.	Metaanalisis Hubungan Emulsi Lemak dengan Kejadian Sepsis pada Pemberian Nutrisi Parenteral.....	81
Tabel 19.	Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena pada Kejadian Kolestasis Dibanding dengan Emulsi Lemak SO pada neonatus	82

Tabel 20. Metaanalisis Perubahan Kadar Bilirubin Total pada Bayi Prematur yang mendapatkan emulsi lemak campuran (SMOFlipid) dan emulsi lemak berbasis SO (Intralipid).....	84
Tabel 21. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena terhadap Bilirubin Terkonjugasi dibandingkan Emulsi Lemak berbasis SO.....	85
Tabel 22. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Kadar ALP dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO	85
Tabel 23. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena pada Kadar GGT dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO	86
Tabel 24. Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Kadar AST dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO	86
Tabel 25. Emulsi Lemak Campuran dibandingkan SO pada kadar ALT	87
Tabel 26. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Bilirubin Total Dibandingkan Emulsi Lemak berbasis SO.....	88
Tabel 27. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Membaiknya (<i>Reverse</i>) PNALD pada Subjek Neonatus ..	91
Tabel 28. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Membaiknya (<i>Reverse</i>) PNALD pada Subjek Neonatus ..	92
Tabel 29. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus..	92
Tabel 30. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus..	93
Tabel 31. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus..	94
Tabel 32. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus..	94
Tabel 33. Kandungan Vitamin E pada Emulsi Lemak Generasi Pertama.....	96
Tabel 34. Kandungan Vitamin E pada Emulsi Lemak Generasi Pertama.....	97
Tabel 35. Monitor Nutrisi Parenteral	103

Daftar Gambar



Gambar 1.	Bagian Insersi Kateter Vena	26
Gambar 2.	Perlengkapan Insersi Kateter dengan Teknik Seldinger, Kateter Broviac, dan Groshong	29
Gambar 3.	Penempatan Ujung Kateter di Atrium Kanan dan Pelubangan (<i>tunnel</i>)	32
Gambar 4.	<i>Tunneled catheter</i> dengan Kantong AIO (<i>All-in-one</i>)	34
Gambar 5.	<i>Totally Implanted Device</i> (TID)	34
Gambar 6.	Nomenklatur Asam Lemak	41
Gambar 7.	Perbedaan Transport Asam Lemak MCT dan LCT	43
Gambar 8.	Metabolisme Asam Lemak Esensial	46
Gambar 9.	Peran Asam Lemak dalam Inflamasi	47
Gambar 10.	Metabolisme Emulsi Lemak Intravena	48
Gambar 11.	Metabolit Omega-3 dan Omega-6	50
Gambar 12.	Generasi Emulsi Lemak Intravena	54
Gambar 13.	Skema Komponen Emulsi Lemak Intravena dan jalur Sinyal Reseptor yang Memengaruhi PNALD	61
Gambar 14.	Struktur Sterol	63
Gambar 15.	Mekanisme Pembentukan Asam Empedu	65
Gambar 16.	Hubungan Kejadian PNAC dengan Durasi Pemberian Nutrisi Parenteral	77
Gambar 17.	Efek Pemberian Lipofundin, SMOFlipid, dan Clinoleic pada Inflamasi Paru-paru Tikus selama Endotoksemia yang Diinduksi oleh LPS	78
Gambar 18.	Efek Emulsi Lemak Terhadap Infiltrasi Leukosit selama Proses Inflamasi yang Diinduksi oleh LPS	79

Gambar 19. Tingkat Ketahanan Hidup Leukosit yang Bergantung pada Lemak (Lipid) selama Diinduksi oleh Endotoksin dari Paparan LPS.....	80
Gambar 20. Kadar GGT, ALT, dan AST setelah pemberian emulsi lemak FO.....	87
Gambar 21. Pola Penurunan Bilirubin Terkonjugasi pada Pemberian FO..	90
Gambar 22. Perbandingan Waktu Resolusi pada Bilirubin Terkonjugasi ..	90
Gambar 23. Serum Marker <i>Hepatic Injury</i> pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena selama 14 Hari	99
Gambar 24. Konsentrasi Fitosterol dan Alfa Tokoferol pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena Selama 14 Hari.....	99
Gambar 25. Ekspresi Gen pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena Selama 14 Hari	100

Daftar Singkatan



AA	: <i>Arachidonic Acid</i>
ALT	: Alanin Aminotransferase
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BPD	: <i>Bronchopulmonary Dysplasia</i>
CRP	: <i>C Reactive Protein</i>
CVC	: <i>Central venous catheters</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic Acid</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
ESPEN	: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	: The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
FA	: <i>Fatty Acid</i>
FO	: <i>Fish Oil</i>
HETE	: <i>5-hydroxy-eicosatetraenoic acid</i>
IFALD	: <i>Intestinal Failure Associated Liver Disease</i>
IL-6	: Interleukin 6
LA	: <i>Linoleic Acid</i>
LCT	: <i>Long Chain Triglyceride</i>
LDL	: <i>Low-Density Protein</i>
LT	: <i>Leukotriene</i>
MCT	: <i>Medium Chain Triglyceride</i>
MUFA	: <i>Mono-unsaturated fatty acid</i>
OO	: <i>Olive Oil</i>
PICC	: <i>Peripherally inserted central catheters</i>

PG	: Prostaglandin
PNALD	: <i>Parenteral Nutrition Associated Liver Disease</i>
PPN	: <i>Peripheral Parenteral Nutrition</i>
PUFA	: <i>Poli-unsaturated fatty acid</i>
ROP	: <i>Retinopathy of Prematurity</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SO	: <i>Soybean Oil</i>
TID	: <i>Totally Implanted Device</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TPN	: <i>Total Parenteral Nutrition</i>

PENDAHULUAN

Nutrisi parenteral merupakan alternatif pemberian nutrisi jika rute lain tidak dapat atau tidak aman diberikan,^(1,2) dan mampu memberikan asupan nutrisi yang memadai.⁽³⁾ Pasien yang tidak mendapatkan nutrisi secara normal dalam waktu 3 hari sebaiknya mendapatkan nutrisi parenteral dalam 24–48 jam jika tidak dapat diberikan nutrisi secara enteral, karena terjadi peningkatan kebutuhan metabolisme yang berhubungan dengan stress, sehingga dapat mempercepat terjadinya malnutrisi dan memperburuk kondisi pasien. Pemberian nutrisi yang tidak adekuat menyebabkan terjadinya *undernutrition* dalam 8–12 hari setelah operasi atau setelah pasien mendapat perawatan. Tujuan pemberian nutrisi parenteral adalah memberikan campuran nutrisi secara intravena sesuai kebutuhan secara aman dan mencegah terjadinya komplikasi.⁽¹⁾

Hingga saat ini, penggunaan nutrisi parenteral masih dalam perdebatan⁽⁴⁾ karena nutrisi parenteral memiliki komplikasi jangka pendek dan jangka panjang,⁽⁵⁾ salah satunya meningkatkan risiko infeksi dan peroksidasi lemak, yang dapat menyebabkan stres oksidasi,⁽⁶⁾ kolestasis, dan steatosis.⁽⁷⁾ Nutrisi

parenteral yang diberikan dalam jangka panjang dapat meningkatkan risiko *Parenteral Nutrition-associated Liver Disease* (PNALD),⁽⁸⁾ yang diduga disebabkan oleh kandungan emulsi lemak di dalamnya.⁽²⁾

Lemak merupakan sumber energi yang memberi kontribusi besar dalam nutrisi parenteral, meski banyak komponen terkandung dalam nutrisi parenteral. Menariknya, emulsi lemak dalam sediaan nutrisi parenteral menjadi fokus banyak penelitian saat ini, yang diduga menjadi faktor utama terjadinya berbagai komplikasi penggunaan nutrisi parenteral, sehingga mendorong berbagai inovasi penemuan generasi baru emulsi lemak intravena yang merupakan komponen penting nutrisi parenteral, sebagai alternatif generasi pertama yang lebih aman dan tidak meningkatkan risiko PNALD.⁽²⁾

Generasi pertama emulsi lemak intravena adalah berbasis minyak kedelai. Kadar asam linoleat (*LA/Linoleic Acid*) yang tinggi menyebabkan emulsi lemak golongan ini lebih mudah terkena peroksidasi lemak, khususnya oleh radikal bebas. Oleh karena itu, dikembangkan alternatif emulsi lemak baru yang mengandung MCT (*Medium-Chain Triglyceride*), minyak zaitun (*OO/Olive Oil*), dan minyak ikan (*FO/Fish Oil*) untuk mengurangi kejadian peroksidasi lemak LA, yang disebut sebagai “generasi baru”, antara lain: minyak zaitun murni (*Clinoleic*), minyak ikan murni (*Omegaven*), dan beberapa campuran minyak kedelai, minyak zaitun, trigliserida rantai sedang dan minyak ikan (*Lipofundin*, *SMOFlipid*, dan *Lipoplus*).⁽¹⁾ Asam lemak tersebut dapat menurunkan efek terjadinya stres oksidatif, respons imun, dan inflamasi⁽⁶⁾ karena kandungannya terdiri dari: lemak MCT (*Medium Chain Triglyceride*), MUFA (*Mono-unsaturated fatty acid*) kandungan tinggi dan *Fish oil*. Bila ditinjau dari komposisinya, kelebihan emulsi lemak “generasi baru” ini antara lain sebagai berikut.

1. Lemak MCT lebih cepat dieliminasi dari darah dan juga efek peroksidasi lemak lebih minimal jika dibandingkan PUFA.
2. *Olive oil* memiliki kandungan tinggi MUFA (*Mono-unsaturated fatty acid*), yang secara struktur lebih sedikit terkena peroksidasi lemak jika dibanding dengan PUFA (*Poly-unsaturated fatty acid*) karena jumlah ikatan rangkapnya.

3. *Fish oil* mengandung EPA (*eicosapentaenoic acid*) dan DHA (*docosahexaenoic acid*) yang memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi sehingga dapat menguntungkan pasien dengan risiko inflamasi dan sepsis.⁽⁹⁾

Namun demikian, hingga saat ini masih belum ada bukti yang adekuat yang menjelaskan keuntungan emulsi lemak generasi baru dibandingkan dengan generasi pertama pada risiko terjadinya berbagai komplikasi terkait emulsi lemak intravena, antara lain gangguan metabolisme di hati, seperti kadar bilirubin, trigliserida, dan risiko terjadinya infeksi.

NUTRISI PARENTERAL

DEFINISI NUTRISI PARENTERAL

T*otal parenteral nutrition* (TPN) atau nutrisi parenteral adalah formula nutrisi parenteral, yang terdiri dari air, glukosa (dekstrosa), asam amino, lemak, elektrolit, mineral, dan vitamin yang biasanya diberikan dalam satu tempat⁽¹⁰⁾. TPN merupakan nutrisi cairan nutrisi hipertonik, dengan osmolaritas yang tinggi (lebih dari 800–1.000 mOsm/l) yang biasanya diberikan melalui vena sentral, berfungsi sebagai pendukung nutrisi.⁽¹¹⁾

Nutrisi parenteral diperkenalkan pertama kali pada tahun 1960 sebagai alternatif nutrisi anak dengan gangguan usus, fistula, gangguan mukosa, *short bowel syndrome*, dan masalah klinis lain.⁽¹²⁾ Ketika pertama kali dikembangkan, praktik pemberian nutrisi parenteral memberikan keamanan dalam infusi larutan hipertonik bernutrisi. Pada awal tahun 1970, praktik ini menjadi terapi yang banyak diterapkan khususnya pada pasien dengan gangguan intestinal kronis di rumah, yang dikenal dengan istilah *home parenteral nutrition*. Saat ini, berbagai akses vaskuler telah diterapkan.⁽¹³⁾ Menurut The Committee on Nutrition from the European Pediatric Society

of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, tujuan pemberian nutrisi parenteral terutama pada bayi prematur adalah memberikan nutrisi yang serupa dengan di dalam kandungan dan memberikan luaran yang menyerupai bayi yang lahir cukup bulan. Di Eropa penggunaan nutrisi parenteral cukup tinggi,⁽⁴⁾ yaitu sebanyak 49.922 kantong nutrisi parenteral per tahun digunakan untuk pengobatan 4,295 neonatus dan anak, sehingga nutrisi parenteral menggunakan 25% dari total biaya di Eropa.⁽¹⁴⁾

KOMPONEN NUTRISI PARENTERAL

Nutrisi parenteral memiliki komposisi bervariasi, seperti air, elektrolit, makronutrien (lemak, asam amino, karbohidrat), mikronutrien (vitamin dan mineral), serta zat tambahan lainnya (seperti insulin, heparin, dan glutamin). Komposisi nutrisi parenteral dapat diberikan dalam tempat yang berbeda atau pada satu tempat yang disiapkan oleh farmasi secara steril.⁽¹⁾

1. Kalori

Hingga saat ini, belum ada studi prospektif dengan sampel yang luas yang berhubungan dengan kalori yang diberikan melalui nutrisi parenteral. Oleh karena itu, tidak ada rekomendasi yang pasti mengenai besar energi yang diberikan melalui nutrisi parenteral.⁽¹⁾ Namun pada bayi prematur, komponen nutrisi parenteral terdiri atas 45–55% karbohidrat, 35–40% lemak, dan 10–15% protein,⁽¹⁵⁾ pertumbuhan optimal bayi dapat dicapai jika kalori yang diberikan sebesar 105–130 kkal/kg/hari. Karenanya European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) merekomendasikan pemberian kalori pada bayi prematur sebesar 110–120 kkal/kg/hari, usia 0–1 tahun sebesar 90–100 kkal/kg/hari, usia 1–7 tahun sebesar 75–90 kkal/kg/hari, dan usia 12–18 tahun sebesar 30–60 kkal/kg/hari.⁽¹⁾ Pemberian energi bertujuan untuk menutupi kebutuhan nutrisi pasien (*Basal Metabolic Rate*, aktivitas fisik, pertumbuhan dan koreksi malnutrisi yang sudah ada), termasuk dukungan fungsi anabolik.⁽¹⁶⁾ Karenanya, kelebihan asupan energi, sama seperti kekurangan energi, dapat memicu komplikasi.⁽¹⁷⁾

Kebutuhan energi dapat dihitung berdasarkan kebutuhan kalori non-protein, sementara kebutuhan protein dihitung hanya untuk menjaga dan sebagai cadangan energi jaringan dan tidak berperan sebagai sumber energi. Karena itu, untuk menentukan kebutuhan energi setiap pasien, direkomendasikan beberapa hal berikut.⁽¹⁸⁾

- a. Asupan energi harus disesuaikan dengan jenis penyakit yang dapat meningkatkan *resting energy expenditure*, seperti kelainan paru-paru (*cystic fibrosis*) dan jantung (*congenital heart disease*).
- b. Intake energi tidak harus ditingkatkan setelah tindakan bedah tanpa komplikasi.
- c. Kebutuhan energi total parenteral (termasuk protein) pada pasien yang stabil secara kasar dapat diperkirakan menggunakan Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Kebutuhan energi nutrisi parenteral pada berdasarkan usia pasien.⁽¹⁸⁾

No.	Umur (tahun)	Kkal/Kg BB/Hari
1.	Bayi Kurang Bulan	110-120
2.	0 – 1	90-100
3.	1 – 7	75-90
4.	7 – 12	60-70
5.	12 – 18	30-60

2. Karbohidrat

Jika glukosa yang diberikan berlebih, secara langsung dapat dioksidasi menjadi energi dan glikogen. Kelebihan tersebut diproses dalam lipogenesis langsung dan menyebabkan penumpukan lemak. Lemak tersebut sebagian digunakan untuk peningkatan *energy expenditure* yang dapat diamati pada pemberian infus glukosa yang tinggi. Asupan glukosa yang berlebihan ini diyakini akan meningkatkan produksi CO₂ dan ventilasi per menit.⁽¹⁸⁾ Menurut The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), jumlah minimal karbohidrat yang dibutuhkan dalam nutrisi

parenteral adalah 2 gram/kg/hari,⁽¹⁾ sementara *The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) merekomendasikan kecepatan infus glukosa 1–14 mg/kg/menit pada bayi dan 8–10 mg/kg/menit pada anak.⁽¹⁹⁾ Koletzko *et al.* (2008) merekomendasikan beberapa hal berikut.

- a. Pada bayi kurang bulan asupan glukosa dimulai pada 4–8 mg/kg/menit (5,7–11,5 gr/kg/hari).
- b. Pemberian glukosa pada bayi baru lahir cukup bulan dan anak diatas usia 2 tahun tidak boleh lebih dari 13 mg/kg/menit (18,7 gr/kg/hari).
- c. Pada anak sakit berat intake glukosa tergantung pada usia dan situasi klinis (misal malnutrisi, sakit parah, pemberian obat).
- d. Asupan glukosa harus disesuaikan dengan pemberian obat stimultan yang diketahui tidak sesuai dan mengganggu metabolisme glukosa, misalnya steroid, somatostatin analog, tacrolimus.
- e. Asupan glukosa yang direkomendasikan (gr/kg/hari) tertera dalam Tabel 2.

Tabel 2. Rekomendasi pemberian glukosa pada pemberian nutrisi parenteral.⁽¹⁸⁾

Berat badan	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4
< 3 kg	10	14	16	18
3–10 kg	8	12	14	16–18
10–15 kg	6	8	10	12–14
15–20 kg	4	6	8	10–12
20–30 kg	4	6	8	< 12
> 30 kg	3	5	8	< 10

Catatan: Rekomendasi di atas perlu disesuaikan dengan kondisi klinis pasien (misal *refeeding syndrome* pada malnutrisi akut) terhadap asupan energi secara oral dan/atau enteral dan kebutuhan terhadap penambahan berat badan untuk pertumbuhan normal.

- f. Sangat penting untuk mengevaluasi secara akurat jumlah karbohidrat yang diberikan oleh terapi infus, khususnya untuk bayi.
- g. Pada pasien sakit berat yang tidak stabil, pemberian karbohidrat dimulai dengan jumlah yang lebih rendah dan dinaikkan sesuai dengan kondisi pasien.

- h. Asupan glukosa harus mampu menutupi kebutuhan kalori non protein sebanyak 60–75%.
- i. Nutrisi parenteral mampu ditolerir dengan baik dan mungkin digunakan pada usia 3–6 bulan.
- j. Pada pemberian nutrisi parenteral kecepatan maksimum infus glukosa boleh melebihi kecepatan oksidasi glukosa. Kecepatan infus maksimal tidak boleh lebih dari 1,2 gr/kg/menit.
- k. Peningkatan atau pengurangan bertahap terhadap kecepatan infus glukosa pada permulaan dan penghentian infus harus menghindari kondisi hiper dan hipoglikemi. Toleransi glukosa harus dimonitor.⁽¹⁸⁾

3. Protein

Pemberian protein direkomendasikan sebesar 2–3 gram/kg/hari, dengan rasio protein:energi = 1,8–2,7 gram/100 kkal. Asam amino merupakan prekursor sintesis protein dalam jaringan dan memberikan proteksi terhadap massa otot skelet.⁽¹⁾ Kebutuhan Asam amino bayi dan anak yang mendapatkan asupan nutrisi secara parenteral lebih rendah daripada enteral karena langsung dilewatkan ke usus. Terdapat variasi penyerapan usus dan penggunaan asam amino spesifik yang berubah bersama dengan usia.⁽¹⁸⁾ ESPGHAN merekomendasikan pemberian asam amino pada bayi prematur sebesar 1,5–4 g/kg/hari, bayi aterm sebesar 5–3 g/kg/hari, bayi sampai usia 2 tahun sebesar 1–2,5 g/kg/hari, dan anak usia 3–18 tahun sebesar 1–2 g/kg/hari. Larutan asam amino tersebut sebaiknya mengandung L-glutamin sebanyak 0,2–0,4 gram/kg/hari. Larutan asam amino dikatakan seimbang jika mengandung komposisi asam amino esensial yang hampir sama dengan kebutuhan asam amino pada anak sehat. Campuran asam amino seimbang yang dapat diberikan sekitar 1,3–1,5 gram/kg/hari⁽¹⁾.

4. Lemak

Lemak merupakan komponen penting dalam nutrisi parenteral. Menurut ESPEN, emulsi lemak intravena (MCT, LCT, atau emulsi campuran)

sebaiknya diberikan sebanyak 0,7–1,5 gram/kg dalam 12–24 jam).⁽¹⁾ Pada bayi prematur, untuk mencegah terjadinya defisiensi asam lemak, ESPGHAN merekomendasikan pemberian emulsi lemak intravena sebanyak 0,25 gram/kg/hari dan 0,1 gram/kg/hari pada bayi aterm dan anak yang lebih besar. Pemberian lemak tersebut maksimal 3–4 gram/kg/hari pada bayi dan 2–3 gram/kg/hari pada anak yang lebih besar.⁽²⁾ Lemak dapat mengalami oksidasi, namun kejadian ini dalam nutrisi parenteral tergantung pada asupan energi total dan *energy expenditure*, asupan total karbohidrat dan trigliserida dan rasio karbohidrat/lemak yang diberikan. Ketika asupan karbohidrat meningkat, maka oksidasi lemak berkurang dan penyimpanan lemak bertambah. Koletzko *et al.* (2008) merekomendasikan pemberian lemak sebagai berikut.

- a. Untuk mencegah defisiensi asam lemak esensial, asupan minimal asam linoleat 0,25 gram/kg/hari harus diberikan kepada bayi prematur, dan 0,1 gram/kg/hari pada bayi cukup bulan dan anak-anak yang usianya lebih tua. ketika meresepkan emulsi lemak dengan kandungan asam linoleat yang berbeda emulsi lemak yang ada perlu dimasukkan ke dalam perhitungan kalori.
- b. Asupan lemak parenteral harus dibatasi, maksimal 3–4 gram/kg/hari (0,13–0,17 gr/kg/jam) pada bayi dan 2–3 gram/kg/hari (0,08–0,13 gr/kg/jam) pada anak yang lebih tua.
- c. Penggunaan emulsi lemak dalam bentuk LCT (minyak kedelai/*olive*) atau perpaduan antara LCT dan MCT selama aman untuk bayi dan anak.
- d. Emulsi lemak yang digunakan tidak mengandung rasio fosfolipid atau trigliserida yang lebih besar daripada standar 20% larutan lemak untuk mengurangi resiko terjadinya hiperlipidemia.
- e. Pada bayi baru lahir yang tidak dapat menerima pemberian nutrisi enteral yang cukup, emulsi lemak intravena harus dimulai tidak lebih dari hari ke-3 setelah kelahiran. Pemberian dapat dilakukan pada hari pertama kelahiran.
- f. Pemberian lemak intravena lebih awal pada hari pertama kelahiran tidak meningkatkan risiko terjadinya penyakit CLD atau kematian pada bayi

- prematuur. Terjadinya efek samping harus diperhatikan jika diberikan pada bayi berat lahir rendah kurang dari 800 gram.
- g. Untuk mengurangi risiko terjadinya hiperbilirubinemia, emulsi lemak harus diberikan dalam bentuk infus berkelanjutan. Kadar bilirubin belum bisa dijadikan patokan terhadap tingkat keselamatan bayi prematur yang mendapatkan masukan parenteral dengan risiko hiperbilirubinemia. Serum trigliserida dan kadar bilirubin harus dipantau dan kecepatan infus lemak harus disesuaikan jika diperlukan.
 - h. Emulsi lemak harus dilindungi oleh tabung yang tidak tembus cahaya selama foto terapi untuk mengurangi pembentukan hidroperoksida
 - i. Penurunan kadar karnitin terjadi selama pemberian nutrisi parenteral yang relatif lama tanpa suplementasi karnitin.
 - j. Suplementasi karnitin harus ditentukan berdasarkan kondisi individu yang menerima nutrisi parenteral lebih dari 4 minggu.⁽¹⁸⁾

5. Elektrolit dan Cairan (Na, Cl, dan K)

Mempertahankan keseimbangan air secara seimbang sangat penting agar fungsi metabolik tubuh dapat bekerja secara optimal. Dalam kondisi sakit, hormon antidiuretik (ADH) dan aldosteron meregulasi keseimbangan air, sehingga produksinya meningkat pada saat sakit yang akut. Hipotensi, stres, penurunan volume intravaskuler, nyeri, pembedahan, dan peningkatan osmolalitas plasma, semuanya meningkatkan *output* ADH sehingga menyebabkan retensi cairan. Hal ini menyebabkan pemberian cairan harus dipertimbangkan secara hati-hati.⁽³⁾

Kebutuhan air dan elektrolit dibutuhkan secara proporsional dengan tingkat pertumbuhan sehingga kebutuhan pada neonatus sangat tinggi, dan menurun seiring bertambahnya usia hingga dewasa. Cairan tubuh total dibedakan menjadi 2: cairan intraseluler (*intracellular fluid*/ICF) dan cairan ekstraseluler (*extracellular fluid*/ECF). Volume total ICF meningkat seiring dengan penambahan ukuran tubuh selama pertumbuhan. Sementara ECF dibagi menjadi 3 komponen: (a) intravaskuler, (b) ekstraseluler, dan (c) “ruang ketiga” atau “*third space*”, yaitu cairan bebas di kompartemen

tubuh, dibentuk pada kondisi fisiologis (urine, *cerebral spinal fluid*, dsb.) dan kondisi patologis (asites, efusi pleura, dsb.). Pada bayi prematur, penambahan berat badan 15 g/kg merupakan hasil dari penyimpanan 12 ml air (~80% penambahan berat badan). Air berkontribusi pada 90% berat badan selama 24 minggu pertama fetus. Sementara pada bayi cukup bulan, berkontribusi 75% dan 50% pada individu dewasa. Proporsi ECF (intra dan ekstrasvaskuler) juga menurun selama masa bayi hingga dewasa. Volume darah pada neonatus mengambil proporsi 85–100 ml/kg berat badan, sementara pada individu remaja dan dewasa 60–70 ml volume darah. Pergantian air, seperti juga energi, berhubungan dengan massa tubuh “*lean*”, dan tidak berhubungan dengan massa lemak. Produksi air endogen sama dengan 0,6, 1,0, dan 0,4 ml air per gram karbohidrat, lemak dan protein yang mengalami oksidasi. Evaporasi air dari respirasi bagian atas menyebabkan kehilangan air dari tubuh sebanyak sepertiga, sehingga mencapai 0,8–0,9 ml/kg per jam pada bayi prematur, 0,5 ml/kg per jam pada bayi cukup bulan. 0,4 ml/kg per jam pada anak yang lebih tua, serta 0,3 ml/kg per jam pada remaja.⁽³⁾ Adaptasi metabolisme air dan elektrolit setelah kelahiran dibagi menjadi 3 fase utama yang dijelaskan sebagai berikut.

a. Fase 1 – Fase Transisi

Segera setelah fase pasca kelahiran ditandai oleh oliguria, diikuti oleh fase diuretik. Fase I biasanya berakhir ketika penurunan berat badan maksimum telah terjadi. Kehilangan air biasanya lebih dari 10% berat badan lahir.⁽²⁰⁾ Muatan cairan yang dapat ditolerir oleh bayi prematur yang sehat (usia gestasi 29–34 minggu) selama fase I berkisar 96–200 ml/kg/hari pada hari ketiga setelah kelahiran, kadang melebihi 130 ml/kg/hari. Penelitian random menunjukkan bahwa restriksi cairan selama minggu pertama setelah kelahiran mengurangi risiko paten *ductus arteriosus*, *necrotizing enterocolitis* dan kematian, dan cenderung menurunkan risiko *bronchopulmonary dysplasia* dan meningkatkan risiko dehidrasi. Intake natrium harus direstriksi pada bayi berat lahir rendah sampai terjadi penurunan berat badan lahir sekitar 6–10%. Restriksi

asupan natrium berpengaruh positif pada kebutuhan oksigen dan risiko *bronkopulmonary dysplasia* selanjutnya. Bagaimanapun, penelitian menunjukkan bahwa restriksi natrium menyebabkan tingginya risiko berkembangnya hiponatremi yang berpengaruh pada patologi otak (*pontine myelinolysis*). Koletzko *et al.* (2008) merekomendasikan kenaikan volume cairan yang bertahap pada bayi prematur sangat disarankan. Na, Cl dan K harus disuplementasi pada hari ke-3–6 kelainan. Suplementasi Na⁺ boleh dimulai setelah hari ke dua kelahiran dengan memonitor serum elektrolit (Tabel 3).

Tabel 3. Penurunan berat badan yang diharapkan tergantung pada kondisi asupan cairan dan faktor lingkungan (misal: kelembapan).⁽¹⁸⁾

Kebutuhan Hari Ke-	Asupan Cairan yang direkomendasikan (ml/kg/hari)					
	1	2	3	4	5	6
Bayi Cukup Bulan	60–120	80–120	100–130	120–150	140–160	140–180
Bayi Prematur > 1.500 gr	60–80	80–100	100–120	120–150	140–160	140–180
Bayi Prematur < 1.500 gr	80–90	100–110	120–130	130–150	140–160	160–180
Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ yang direkomendasikan mmol/kg/hari						
Na ⁺ ^a	0–3 ⁵					
K ⁺ ^b	0–2					
Cl ⁻	0–5					

Catatan:

a – pemberian air dan elektrolit secara hati-hati disesuaikan dengan kebutuhan awal pada pasien diuresis dan pilorik

b – suplementasi K⁺ harus dimulai setelah awal diuresis

b. Fase II – Fase Intermediet

Fase intermediet dicirikan oleh berkurangnya kehilangan air bersama dengan kornifikasi epidermis,⁽²⁰⁾ volume urine menurun hingga < 1–2 ml/kg per jam, dan ekskresi natrium yang rendah. Bayi dengan berat badan lahir sangat rendah membutuhkan cairan lebih banyak selama minggu pertama kelahiran dibandingkan bayi cukup bulan karena tingginya kehilangan air yang tidak disadari. Evaporasi

air pada saluran pernapasan atas mengurangi kadar air dalam tubuh sebesar 1/3 dari total kehilangan air. Pada bayi prematur hilang air melalui evaporasi saluran atas mencapai 0,8–0,9 ml/kg per jam, dan 0,5 ml/kg per jam pada bayi cukup bulan. Intubasi endotrakhea dan pernapasan mekanik menggunakan udara hangat dan lembap secara signifikan kadar air respirasi dan kebutuhan cairan dapat dikurangi hingga 20 ml/kg BB/hari. Pertambahan berat badan yang diharapkan pada fase II ini adalah 10–20 gr/kg berat badan per hari (Tabel 4).⁽¹⁸⁾

Tabel 4. Pemberian cairan dan elektrolit selama fase intermediet.⁽¹⁸⁾

Berat Badan	Asupan Cairan ml/kg berat badan/hari	Asupan Na ⁺ mmol/kg BB/hari	Asupan K ⁺ mmol/kg BB/ hari	Asupan Cl ⁺ mmol/kg BB/ hari
Bayi Cukup Bulan	140–170	2,0–5,0	1,0–3,0	2,0–3,0
> 1.500 gram	140–160	3,0–5,0	1,0–3,0	3,0–5,0
< 1.500 gram	140–180	2,0–3,0	1,0–2,0	2,0–3,0

Tujuan manajemen pemberian cairan dan elektrolit selama fase ini adalah

- (1) mengisi dan menggantikan kehilangan air dan elektrolit tubuh yang sebenarnya;
- (2) menjaga homeostasis cairan dan elektrolit yang tepat, sementara bayi memperoleh kembali berat badan lahirnya.⁽²⁰⁾

c. Fase III – Fase Pertumbuhan stabil

Fase pertumbuhan stabil dicirikan dengan pertambahan berat badan berkelanjutan dengan keseimbangan cairan (air dan natrium) yang baik.⁽²⁰⁾ Kebutuhan cairan selama fase III dan pertambahan berat badan yang diinginkan disajikan pada Tabel 5. Pemberian cairan selama fase III (pertumbuhan stabil) bertujuan untuk menyesuaikan laju pertumbuhan fisiologis. Suplementasi Cl diikuti Na dan K untuk mendapatkan pertambahan berat badan yang diharapkan adalah 10–20 gr/kg berat badan/hari.⁽¹⁸⁾

Tabel 5. Kebutuhan cairan dan Elektrolit selama fase pertumbuhan stabil.⁽¹⁸⁾

	Intake Cairan (ml/kg BB/hari)	Na ⁺	K ⁺
Bayi Cukup Bulan	140–160	2.0–3.0	1.5–3.0
Bayi Prematur	140–160	3.0–5.0 (7.0)	2.0–5.0

Sementara untuk bayi (periode neonatal) dan anak-anak, kebutuhan elektrolit untuk bayi dan anak disajikan pada Tabel 6. Kebutuhan cairan harian harus dijaga agar kebutuhan kalori ekpenditur selama masa istirahat dapat terpenuhi; untuk bayi dengan berat badan di bawah 10 kg kebutuhan cairan setara dengan 100 ml/kg berat badan per hari. Anak dengan berat badan 11–20 kg harus menerima cairan sebanyak 1.000 ml+50 ml untuk setiap kilogram (kg) berat badan di atas 10 kg, dan anak dengan berat badan di atas 20 kg harus menerima 1.500+20 ml untuk setiap kilogram (kg) berat badan di atas 20 kg. Kebutuhan cairan meningkat pada penderita demam, hiper-ventilasi, hiper-metabolisme dan penyakit gastrointestinal yang menyebabkan tingginya kehilangan air, misal gagal jantung kongestif.⁽¹⁸⁾

Tabel 6. Pemberian elektrolit pada bayi di masa neonatal dan anak-anak.⁽¹⁸⁾

Elektrolit (mm/kg berat badan/hari)	Bayi	Anak > 1 tahun
Na ⁺	2,0–3,0	1,0–3,0
K ⁺	1,0–3,0	1,0–3,0

Suplementasi K⁺ dimulai tepat setelah diuresis

Tabel 7. Pemberian cairan selama periode neonatal dan anak-anak.⁽¹⁸⁾

Usia	Asupan Cairan ml/kg berat badan (Volume maksimal pada masa kelahiran)
Bayi cukup bulan pada 2 bulan pertama	120–150 (180)
1–2 tahun	80–120 (150)
3–5 tahun	80–100
6–12 tahun	60–80

6. Vitamin

Vitamin pada nutrisi parenteral umumnya disediakan dalam campuran beberapa vitamin yang berbeda. Kebutuhan vitamin yang optimal untuk bayi dan anak secara parenteral masih belum diketahui secara pasti, dan semua penelitian yang menentukan proporsi vitamin selama pemberian intravena berdasarkan sediaan komersial yang ada. Karenanya, beberapa rekomendasi yang ada didasarkan pada komposisi produk sediaan komersial tertentu. Sementara produk sediaan vitamin yang ada hanya tersedia untuk penggunaan nutrisi parenteral pada dewasa dan anak, hanya sedikit sediaan untuk bayi dan bayi prematur. Koletzko *et al.* (2008) menyatakan beberapa hal berikut.

- a. Bayi dan anak yang menerima NP harus menerima vitamin parenteral.
- b. Jika memungkinkan, vitamin larut lemak dan air harus ditambahkan di dalam emulsi lemak atau dalam bentuk campuran yang mengandung lemak untuk meningkatkan kestabilan vitamin.
- c. Penggantian intermitten 2 atau 3 kali seminggu belum pernah diteliti. Terdapat resiko hipotetis terhadap pemberian dalam kadar yang tinggi sementara waktu. Rekomendasi saat ini didasarkan pada pemberian infus harian. Sebagai pengecualian adalah vitamin K, yang dapat diberikan mingguan.
- d. Dosis optimal dan kondisi infus untuk vitamin pada bayi dan anak belum pernah ditentukan, namun rekomendasi pada tabel 9 dan 10 ditentukan berdasarkan opini para ahli.
- e. Pengukuran konsentrasi vitamin pada anak-anak yang menerima nutrisi parenteral diperlukan berdasarkan indikasi klinis dan pada pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang, namun pada pasien yang lainnya pengawasan rutin tidak direkomendasikan karena sedikit bukti yang adekuat.⁽¹⁸⁾
- f. Vitamin larut lemak
Berkenaan dengan vitamin larut lemak, rekomendasi ESPGHAN adalah sebagai berikut.

- (1) Kisaran asupan vitamin secara parenteral untuk bayi dan anak diberikan pada Tabel 8.

Tabel 8. Rekomendasi ESPGHAN untuk asupan vitamin larut lemak secara parenteral untuk bayi dan anak.⁽¹⁸⁾

	Bayi, dosis/kg BB/hari	Anak, dosis/kg BB/hari
Vitamin A, µg^a	150–300	150
Vitamin D, µg	0.8 (32 IU)	10 (400 IU)
Vitamin E, mg	2.8–3.5	7
Vitamin K, µg	10 (direkomendasikan, tapi pada umumnya tidak memungkinkan) ^b jika diberikan juga secara i.m. pada saat lahir	200

1 µg retinol setara = 1 µg semua jenis retinol trans = 3.33 IU vitamin A

Sediaan multivitamin tertentu mengandung vitamin K dalam dosis yang lebih tinggi tanpa efek samping klinis yang jelas.

- (2) Terdapat kehilangan/*loss* vitamin A ketika diberikan bersama dengan larutan vitamin larut air; karenanya vitamin larut lemak secara parenteral harus diberikan bersama dengan emulsi lemak jika memungkinkan.
- (3) Untuk bayi prematur kadar serum tokoferol harus berada pada kisaran 1 dan 2 mg/dl. Untuk menentukan status vitamin E yang tepat, harus digunakan rasio antara serum vitamin E dan total serum lipid.
- (4) Pada bayi dengan pemberian nutrisi parenteral eksklusif, sangat diperlukan suplai vitamin D sebesar 30 IU/kg/hari.
- (5) Pemberian vitamin K sebesar 80 µg/kg/hari pada bayi prematur akan mengalami kelebihan jika dikombinasikan dengan pemberian vitamin K secara intra muskular dengan dosis 1 mg pada hari pertama.
- g. Vitamin Larut Air
- Vitamin larut air harus diberikan secara teratur karena vitamin tersebut tidak disimpan dalam jumlah yang signifikan, kecuali vitamin B₁₂.

Kelebihan vitamin diekskresikan oleh ginjal dan memiliki toksisitas yang rendah. Bayi cukup bulan dan anak-anak memiliki jumlah asupan yang bervariasi, dan kadar terendah dapat dilihat pada bayi dengan berat di bawah 1.500 gram, hal ini menunjukkan bahwa kelompok tersebut memiliki kapasitas adaptif yang lebih rendah terhadap jumlah asupan (tinggi atau rendahnya asupan vitamin larut air). Koletzko *et al.* (2008) menjelaskan beberapa hal berikut.

- a. Kisaran yang disarankan disajikan dalam Tabel 9.
- b. Vitamin larut air harus diberikan secara teratur pada pasien dengan nutrisi parenteral; lebih disarankan pemberian harian. Jika memungkinkan sediaan vitamin harus ditambahkan ke dalam emulsi lemak.⁽¹⁸⁾

Tabel 9. Rekomendasi asupan vitamin larut air secara parenteral untuk bayi dan anak.⁽¹⁸⁾

	Bayi, dosis/kg BB/hari	Anak, dosis/kg BB/hari
Asam askorbat, mg	15-25	80
Tiamin, mg	0,35-0,50	1,2
Riboflavin, mg	0,15-0,2	1,4
Piridoksin, mg	0,15-0,2	1,0
Niasin, mg	4,0-6,8	17
B ₁₂ , µg	0,3	1
Asam pantotenat, mg	1,0-2,0	5
Biotin, µg	5,0-8,0	20
Asam folat	56	140

Sumber: (18)

7. Besi, Mineral dan Trace Elements

Mineral dan *trace elements* dibutuhkan untuk fungsi metabolik spesifik. Vitamin adalah senyawa organik penting yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh. Sementara *trace elements* merupakan mineral yang ditemukan dalam tubuh dalam konsentrasi sangat rendah (setara dengan/atau kurang dari 0,005% dari berat badan).⁽²¹⁾

a. Zat besi

Zat besi merupakan nutrisi penting, defisiensi zat besi menyebabkan anemia dan gangguan neurodevelopment pada anak. Namun, zat besi tidak secara rutin diberikan dalam campuran nutrisi parenteral pediatrik, dan biasanya bukan merupakan komponen yang tersedia secara komersial.⁽²²⁾ Dalam hal pemberian zat besi, ASPEN merekomendasikan beberapa hal berikut.

- (1) Pasien yang menerima nutrisi parenteral, maka suplementasi zat besi sebaiknya diberikan secara enteral jika dapat ditoleransi.
- (2) Pemberian zat besi secara rutin, tidak boleh diberikan untuk pemberian nutrisi parenteral jangka panjang (< 3 minggu).
- (3) Pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang yang tidak dapat memperoleh asupan zat besi yang memadai menggunakan suplementasi secara enteral, maka harus menerima suplementasi zat besi secara parenteral.
- (4) Zat besi yang diberikan secara parenteral, dapat diberikan per hari di dalam larutan nutrisi parenteral, atau sebagai cairan intermitten, dan infus terpisah.
- (5) Jika diberikan per hari, dengan asumsi tidak ada suplementasi zat besi secara enteral, suplementasi rutin zat besi secara parenteral harus diberikan pada dosis 200–250 µg/kg/hari untuk bayi prematur, dan 50–100 µg/kg/hari hingga dosis maksimal 4 mg/hari pada bayi dan anak.
- (6) Status zat besi (setidaknya ferritin dan hemoglobin), harus dimonitor secara teratur pada pasien dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang untuk mencegah defisiensi dan kelebihan zat besi.⁽²²⁾

Sementara itu, dalam memberikan zat besi secara parenteral, terdapat 2 metode berikut.

- (1) Penambahan zat besi (misal *iron dextran*) pada larutan nutrisi parenteral bebas lemak yang diberikan harian.

- (2) Penginfusan zat besi secara intermitten, khusus diberikan pada pasien yang anemia (misal *iron sucrose*).⁽²²⁾

b. Zinc

Zinc (Zn) merupakan nutrisi penting yang terlibat dalam sejumlah metabolisme energi, protein, karbohidrat, lemak dan asam nukleat, dan menjadi elemen penting dalam pembentukan jaringan. Defisiensi *zinc* umum terjadi pada anak-anak yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang, dan meningkatkan risiko *stunted*, infeksi, dan *rash* kulit. ASPEN merekomendasikan beberapa hal berikut.

- (1) *Zinc* harus diberikan dengan nutrisi parenteral pada dosis 400-500 µg/kg/hari pada bayi prematur, 250 µg/kg/hari pada bayi cukup bulan hingga usia 3 bulan, 100 µg/kg/hari untuk usia 3 bulan hingga 12 bulan, dan 50 µg/kg/hari untuk anak-anak berusia > 12 bulan, hingga lebih dari dosis pemberian maksimum 5 mg/hari untuk suplementasi rutin.
- (2) Status *zinc* (serum Zn, *alkaline fosfatase*) harus secara rutin dimonitor pada pasien dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang, dan lebih sering pada kasus gastrointestinal *fluid output* (biasanya *ileostomy*) dengan kebutuhan *zinc* lebih tinggi.⁽²²⁾

Copper merupakan nutrisi penting, dan berfungsi sebagai komponen beberapa enzim, termasuk *cytochrome oxidase*, *superoxide dismutase*, *monoamine oxidase* dan *lysyl oxidase*. Oleh karena itu, ASPEN merekomendasikan beberapa hal berikut.

- (1) Cu harus tersedia di dalam nutrisi parenteral dengan dosis 40 µg/kg per hari untuk bayi prematur, dan 20 µg/kg per hari pada untuk bayi cukup bulan dan anak-anak, hingga dosis maksimum 0,5 mg/hari untuk suplementasi rutin.
- (2) Cu plasma dan ceruloplasmin harus dimonitor pada pasien dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang, khususnya jika pasien mengalami komplikasi *liver disease* yang disebabkan oleh pemberian

nutrisi parenteral atau jika pasien mengalami kehilangan cairan (*high gastrointestinal fluid loss*).⁽²²⁾

c. Iodin (I)

Iodin merupakan komponen penting hormon *thyroid*, *thyroxin* (T4) dan *tri-iodothyronine* (T3), yang berperan penting untuk metabolisme seluler dan mempertahankan kecepatan metabolik. Rekomendasi ASPEN tentang asupan iodin dalam nutrisi parenteral sebagai berikut.

- (1) Iodin harus tersedia di dalam nutrisi parenteral dengan dosis harian 1-10 µg/kg untuk bayi prematur dan setidaknya 1 µg/kg/hari untuk bayi dan anak.
- (2) Pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang harus dimonitor status iodinnya dengan cara mengukur setidaknya konsentrasi hormon tiroid.⁽²²⁾

d. Selenium (Se)

Selenium merupakan nutrisi penting yang bertindak sebagai pelaku utama dalam pertahanan antioksidan. Selenium merupakan bagian dari selenoenzim dan menjadi komponen penting *glutathione peroxidase* (GSHPx), yaitu enzim yang melindungi terhadap kerusakan stress oksidasi. Defisiensi selenium dapat terlihat pada kadar plasma selenium yang rendah, terjadinya *erythrocyte macrocytosis*, *depigmentation*, dan kelemahan otot. Rekomendasi ASPEN tentang asupan selenium pada nutrisi parenteral sebagai berikut.

- (1) Selenium harus tersedia di dalam nutrisi parenteral dengan dosis harian 7 µg/kg/hari untuk bayi prematur, dan 2–3 µg/kg/hari, hingga dosis maksimal 100 µg/kg/hari untuk bayi dan anak untuk suplementasi rutin.
- (2) Status selenium (plasma Se) harus dimonitor secara teratur untuk kasus pemberian nutrisi parenteral jangka panjang dan pasien dengan jangka panjang.⁽²²⁾

e. *Manganese (Mn)*

Rekomendasi pemberian *manganese* dalam nutrisi parenteral menurut ASPEN sebagai berikut.

- (1) Mn harus diberikan pada pemberian nutrisi parenteral jangka panjang dengan dosis tidak kurang dari 1 µg/kg/hari (pemberian maksimum suplementasi rutin 50 µg/hari).
- (2) Konsentrasi Mn harus dimonitor secara teratur pada pasien dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang
- (3) Jika pasien mulai mengalami kolestasis, konsentrasi manganese dalam darah harus ditentukan, dan pemberian Mn harus dihentikan.⁽²²⁾

f. *Molybdenum (Mo)*

Rekomendasi pemberian manganese dalam nutrisi parenteral menurut ASPEN harus diberikan pada pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang dengan dosis 1 µg/kg/hari untuk bayi prematur, dan 0,25 µg/kg/hari (maksimal pemberian 5,0 µg/hari) untuk bayi dan anak.⁽²²⁾

g. *Chromium (Cr)*

Cr dipercaya menjadi mikronutrien penting yang dibutuhkan tubuh untuk metabolisme karbohidrat. Pada anak, tidak ditemukan kasus defisiensi Cr, malah ditemukan bukti terjadi kontaminasi Cr di dalam nutrisi parenteral. Kadar Cr yang tinggi di dalam serum akan bersaing dengan zat besi dalam mengikat transferrin, sehingga menimbulkan pengaruh negatif terhadap metabolisme zat besi dan penyimpanannya. Namun, pada pemberian nutrisi parenteral jangka panjang, ditemukan kasus defisiensi dan kelebihan Cr. Cr dapat mengontaminasi larutan nutrisi parenteral hingga tingkat yang memenuhi kebutuhan tubuh sehingga penambahan suplementasi Cr tidak diperlukan, dan asupan Cr dari nutrisi parenteral tidak boleh melebihi 5 µg/hari.⁽²²⁾

h. Kalsium, Fosfor dan Magnesium

Kation Ca mungkin mengendap dengan anion fosfat anorganik, yang dapat dikurangi dengan mencampur Ca dan Fosfat dengan asam amino dan glukosa, dan bahkan lebih dengan menggunakan senyawa fosfor organik, seperti garam natrium gliserofosfat. Larutan parenteral yang mengandung Ca mungkin menyebabkan kerusakan vena perifer dan bengkak biru, ditandai dengan nekrosis jaringan yang parah. Asupan Ca dan P dalam nutrisi parenteral yang adekuat (Tabel 10) pada bayi muda harus disesuaikan hingga keduanya (Ca dan P) diekskresi secara langsung pada konsentrasi urine yang rendah (1–2 mmol/l) yang menandakan terjadinya surplus meskipun tipis. Konsentrasi darah perlu dipantau secara periodik; konsentrasi fosfat mungkin jatuh secara tiba-tiba pada pasien malnutrisi yang baru mulai mendapatkan nutrisi parenteral (*refeeding syndrome*).⁽¹⁸⁾

Tabel 10. Asupan Kalsium, Fosfor dan Magnesium yang direkomendasikan untuk bayi dan anak.⁽¹⁸⁾

Usia	Ca [mg (mmol)/kg]	P [mg (mmol)/kg]	Mg [mg (mmol)/kg]
0–6 bulan	32 (0,8)	14 (0,5)	5 (0,2)
7–12 bulan	20 (0,5)	15 (0,5)	4,2 (0,2)
1–13 tahun	11 (0,2)	6 (0,2)	2,4 (0,1)
14–18 tahun	7 (0,2)	6 (0,2)	2,4 (0,1)

Pada bayi baru lahir, tingkat penambahan mineral janin menyesuaikan, 2,0 mmol/10g berat badan yang baru tumbuh dan 1,52 mmol P masing-masing dosis harus disesuaikan. Pada pertumbuhan individual per berat badan. Bayi kurang bulan dengan kecepatan pertumbuhan 20g/hari memerlukan 4,0 mmol Ca dan 3,0 mmol P per hari agar dapat memenuhi kebutuhan janin. Jika berat badan bayi 1 kg, dosis yang dibutuhkan 4,0 dan 3,0 mmol/kg per hari. Jika berat badan bayi 2 kg, dosisnya 2 dan 1,5 mmol/kg per hari. Oleh karena itu, berbagai macam tingkat berat badan mencakup spektrum kebutuhan. Karenanya pada bayi baru lahir yang sedang tumbuh,

dapat menerima 1,3–3 mmol Ca/kg per hari dan 1–2,3 mmol P/Kg per hari; dengan rasio Ca:P (mol/mol) pada kisaran 1,3–1,7.⁽¹⁸⁾

INDIKASI DAN PEMBERIAN NUTRISI PARENTERAL

Pasien yang tidak dapat mengonsumsi nutrisi oral dalam 3 hari sebaiknya diberikan nutrisi parenteral. ESPEN merekomendasikan bahwa nutrisi enteral dapat diberikan dalam 24–48 jam setelah pasien mendapatkan perawatan, terutama pada pasien yang dirawat di ruang ICU. ESPEN merekomendasikan, semua pasien yang tidak terpenuhi target kebutuhan energinya dengan nutrisi enteral setelah 2 hari, dipertimbangkan pemberian nutrisi parenteral,⁽¹⁾ yang serupa dengan rekomendasi ESPGHAN, yaitu pemberian nutrisi parenteral segera jika nutrisi tidak dapat terpenuhi melalui oral atau enteral.⁽²⁾ Pada penyakit digestif, *short bowel syndrome* yang disebabkan oleh NEC, atresia usus, gastroskisis, atau aganglionik segmen panjang membutuhkan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang.⁽²³⁾ Pemberian nutrisi parenteral pada bayi dengan *intestinal failure* dapat menyelamatkan nyawa selama masa pertumbuhan intestinal dan adaptasi.⁽²⁴⁾ Menurut Ashley dan Howard (2003), nutrisi parenteral dapat diberikan kepada pasien dengan metode berikut.

1. Obstruksi, baik secara anatomi (malformasi kongenital, struktur, adhesi) maupun fungsional (pasca operasi *ileus prolonged*, dismotilitas intestinal).
2. Kondisi hipermetabolik atau sindrom wasting, meliputi pasien dengan sakit parah atau *critical illness* (gagal organ multisistem dan *ischemic bowel*), luka bakar, kanker, transplantasi sumsum tulang belakang atau *bone marrow transplantation*, dan penderita HIV.
3. Malabsorpsi atau penyakit mukosa, meliputi *short bowel syndrome*, *proximal enteric fistula*, *severe inflammation bowel disease*, mukositis akibat kemoterapi, dan enteritis karena radiasi.⁽¹³⁾

Nutrisi parenteral biasanya diberikan melalui pembuluh darah besar, di vena cava superior pada atrium kanan melalui vena jugularis atau vena subklavia. Nutrisi parenteral merupakan larutan hiperosmolar/hipertonik

dengan osmolaritas $> 800-1.000\text{mOsm/l}$ sehingga jika diberikan melalui pembuluh darah besar, nutrisi parenteral dapat diberikan secara maksimal. Namun, jika tidak memungkinkan, pemberian cairan nutrisi parenteral melalui pembuluh darah perifer biasanya di daerah tangan. *peripheral parenteral nutrition* (PPN) adalah nutrisi yang diberikan melalui vena perifer yaitu cairan nutrisi yang memiliki osmolaritas $\leq 800-850\text{ mOsm/l}$ (idealnya $\leq 600\text{ mOsm/l}$). Namun pemberian nutrisi parenteral melalui pembuluh darah perifer memiliki keterbatasan karena pembuluh darah perifer intoleran terhadap larutan hiperosmolar dan memiliki kecepatan infus yang lebih rendah dibandingkan pembuluh darah besar.⁽¹⁾

Berdasarkan pemeriksaan fisikokimia, nutrisi parenteral dapat disimpan pada suhu ruangan selama 10 hari dan tidak membutuhkan penyimpanan dalam kulkas pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$.⁽²⁵⁾ Selama pemberian nutrisi parenteral, perlu dilakukan monitor berkala hasil laboratorium darah. Parameter yang perlu dimonitor antara lain, elektrolit, glukosa, *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin, kalsium, albumin, darah rutin, kadar zat besi, magnesium, dan fosfat.⁽¹²⁾

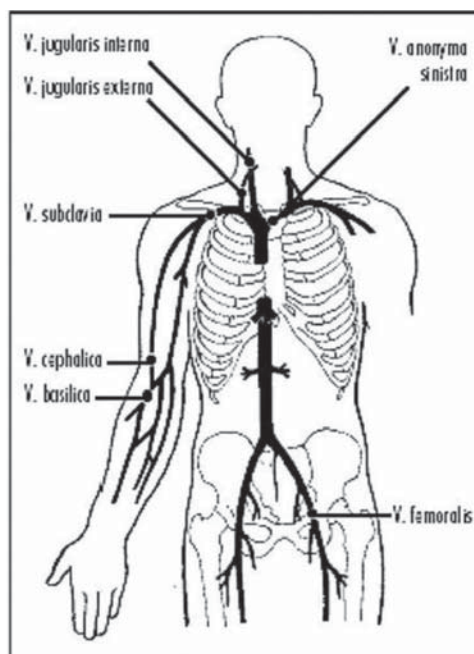
AKSES VENA DAN JENIS KATETER

Pemberian nutrisi parenteral dapat dilakukan melalui 2 tempat, yaitu akses vena sentral dan vena perifer. Pemilihan akses yang dipakai didasarkan atas pertimbangan berikut.

1. Lama pemberian nutrisi parenteral diberikan. Apabila pemberian NP tidak lebih dari 14 hari, dapat digunakan rute perifer, namun jika diberikan lebih dari 14 hari maka sebaliknya digunakan rute sentral.
2. Osmolaritas larutan. Pada akses vena sentral dimungkinkan untuk memberikan larutan dengan konsentrasi tinggi yaitu dekstrosa 25–30% yang merupakan larutan hipersomoler karena, memberikan osmolalitas sebesar $1.200-1.500\text{ mOsm/L}$. Sedangkan dengan akses vena perifer konsentrasi dekstrosa yang ditoleransi hanya antara 5–10% dengan osmolalitas sebesar $250-500\text{ mOsm/L}$, walaupun beberapa penelitian

menunjukkan bahwa konsentrasi dekstrosa sampai 12,5% masih dapat ditoleransi.^(26,27)

Akses vena sentral adalah akses vena yang memungkinkan pengiriman nutrisi langsung ke vena cava superior atau atrium kanan.⁽²⁷⁾ Pemberian nutrisi dengan konsentrasi tinggi dilakukan dengan volume yang kecil, dengan memasukkan kateter ke dalam vena cava superior yang memiliki diameter tinggi dengan arus yang besar. Keuntungan akses ini adalah tidak sakit, dapat dilakukan berulang dalam jangka waktu minggu, bulan, ataupun tahun.⁽²⁶⁾



Gambar 1. Bagian Insersi Kateter Vena.⁽²⁶⁾

Namun demikian, pada beberapa kondisi tertentu, nutrisi parenteral lebih aman diterapkan dengan akses perifer, misal ketika menggunakan larutan nutrisi dengan osmolaritas yang rendah, dengan pemberian nutrisi parsial. Pemberian akses perifer menggunakan kanula pendek atau menggunakan

midline catheter, dilakukan jika pemberian nutrisi parenteral dalam waktu terbatas, dengan osmolaritas larutan tidak melebihi 850 mOsm/L⁽²⁷⁾ karena terjadi radang pembuluh darah vena perifer hanya digunakan untuk penggunaan jangka pendek dan untuk memberikan suplementasi nutrisi parsial.

Untuk pemilihan jenis kateter, ESPGHAN merekomendasikan beberapa hal berikut.

1. Pada bayi baru lahir dan anak-anak, *peripherally inserted central catheters* (PICC) dan *tunneled central venous catheters* (CVC) harus diberikan pada pemberian nutrisi parenteral jangka panjang selama dirawat di rumah sakit.
2. Pada anak yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang dan nutrisi parenteral di rumah, direkomendasikan pemberian *tunneled CVC*.
3. Kateter hanya digunakan untuk pemberian nutrisi parenteral.
4. Kateter dengan jumlah *port* minimal atau lumen harus digunakan.
5. Jika CVC multi-lumen terpasang, maka satu lumen untuk PN; pengambilan sampel darah, transfusi dan pemantauan tekanan vena sentral dari CVC harus dihindari.
6. Untuk meningkatkan kualitas hidup pasien PN jangka panjang, dianjurkan pengambilan sampel darah melalui CVC untuk pemantauan rutin, asalkan protokol aseptik penuh diikuti.
7. Bahan kateter
 - a. Silikon dan *polyurethane* dilapisi oleh hidromer yang merupakan material yang banyak digunakan untuk pemberian nutrisi parenteral jangka panjang.
 - b. CVC yang dilapisi bahan antimikroba tidak boleh digunakan untuk anak dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang.
8. Tempat insersi
 - a. Jika CVC tidak bisa ditempatkan di vena cava superior, maka digunakan insersi di vena femoral atau kateter subclavian untuk anak.

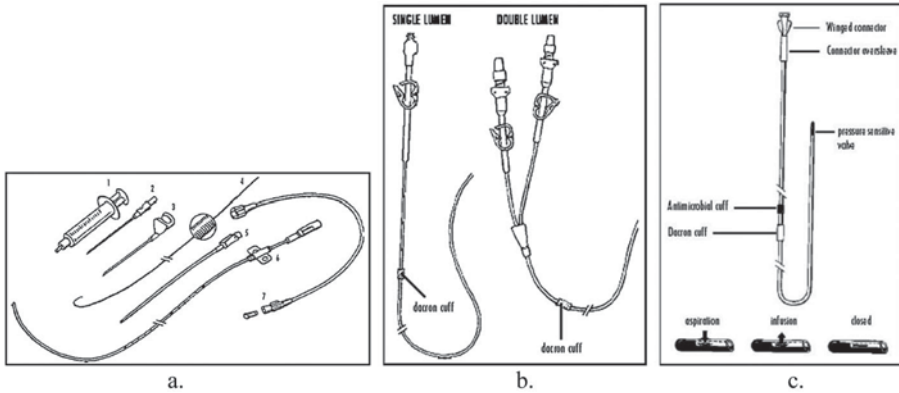
- b. Pada bayi baru lahir, pembuluh darah umbilical dapat digunakan untuk pemberian nutrisi parenteral jangka pendek.
9. Posisi ujung kateter
- a. Ujung kateter harus terletak di luar kantung perikardial untuk menghindari risiko efusi/tamponade perikardial.
 - b. Pada bayi kecil (panjang badan 47–57 cm), ujung kateter CVC jugular atau subclavian harus terletak setidaknya 0,5 cm di atas *carina* pada rontgen dada, sedangkan pada bayi yang lebih tua/lebih besar (panjang tubuh 58–108 cm) jarak tersebut harus minimal 1,0 cm.
 - c. Ujung femoral kateter harus terletak di atas vena ginjal (vertebra lumbar pertama).⁽¹³⁾

Kateter vena sentral atau *Central Venous Catheters (CVC)*

Kateter dibuat dari material yang kaku (polivinil klorida, polipropilen, polietilen) lebih mudah dimasukkan tapi mudah mengalami infeksi dan komplikasi mekanik. Kateter yang lebih lembut dan lentur (silikon dan *poliuretane*) lebih sering digunakan jangka panjang karena sifatnya yang sedikit trombogenik dan sedikit menyebabkan traumatik.⁽¹⁸⁾

Beberapa kateter versi terbaru dilapisi dengan antibiotik yang pelan-pelan dilepaskan untuk mengurangi risiko infeksi yang terkait dengan migrasi bakteri dari permukaan luar kateter. Kateter yang didesain untuk insersi sentral memiliki diameter ukuran antara 18 dan 12 (Prancis 5–10). Dalam hal bahan kateter, ESPGHAN merekomendasikan beberapa hal berikut.

1. Kateter yang digunakan untuk pemberian nutrisi parenteral jangka panjang, disarankan menggunakan bahan silikon atau *polyurethane*.
2. Penggunaan CVC yang dilapisi antimikroba tidak boleh diberikan pada anak dengan pemberian nutrisi parenteral jangka panjang.⁽¹³⁾



Keterangan:

a. insersi kateter dengan teknik Seldinger; b. kateter *Broviac*; c. kateter *Groshong*

1. *Syringe*; 2. *Introducing needle*; 3. *Canulla*; 4. *Guidewire*; 5. *Dilator*; 6. *Kateter*; 7. *Extension tubing*.

Gambar 2. Perlengkapan Insersi Kateter dengan Teknik Seldinger, Kateter *Broviac*, dan *Groshong*.⁽²⁶⁾

Akses untuk vena cava superior lebih baik menggunakan kanulasi perkutan subklavia atau vena jugular internal. Kanulasi vena subklavia menimbulkan risiko terjadinya trombosis. Namun, jika kanulasi dilakukan pada vena jugular internal, dengan letak pangkal kateter di leher, akan menyebabkan kesulitan dalam mengamankan kateter yang menutupi sisi keluarannya dengan *dressing* yang steril sehingga risiko terjadinya infeksi juga meningkat. Pemilihan vena jugular internal untuk pemberian nutrisi parenteral jangka panjang lebih baik, dengan pembentukan terowongan (*tunnel*) kateter dengan sisi keluar di dinding dada. Kateter juga dapat dimasukkan melalui vena jugular eksternal, namun sering susah memasuki vena subklavia dan masuk lebih jauh ke vena cava atas.⁽²⁶⁾

Untuk dapat memberikan nutrisi parenteral secara aman, maka diperlukan pemilihan kateter yang tepat, pemilihan ini didasarkan pada:⁽²⁶⁾

- a. Bagian insersi – perifer atau sentral.⁽²⁶⁾
- b. Pemilihan vena untuk insersi – pemilihan vena dipengaruhi oleh banyak faktor, di antaranya: teknik pungsi vena (*venopuncture*), risiko yang terkait dengan komplikasi mekanik, kemungkinan layak perawatan

yang tepat pada bagian kateter, dan risiko terjadinya trombotik serta komplikasi infeksi.

- c. Penggunaan vena femoral masih menimbulkan kontradiksi karena meningkatkan risiko kontaminasi pada sisi luaran (*exit site*) di bagian selangkangan, dan tingginya risiko trombosis vena⁽²⁷⁾.
- d. Penggunaan vena jugularis internal (baik anterior atau posterior ke otot sternoklavikularis) tidak disarankan karena tempat keluarnya sulit untuk dirawat, dan dengan demikian ada risiko tinggi pemasangan kontaminasi dan infeksi terkait kateter.⁽²⁷⁾
- e. Pada anak, insersi subklavia adalah bagian yang umum digunakan untuk memasukkan pipa CVC, meski belum terbukti menimbulkan infeksi yang lebih rendah. Kanulasi vena subklavia meningkatkan resiko terjadinya infeksi atau komplikasi yang lebih berbahaya seperti *pneumothorax* dan *haemathorax*.⁽¹⁸⁾
- f. Metode insersi – tusukan dilakukan perkutan atau melalui insisi kecil di kulit, atau melalui pembedahan.⁽²⁶⁾ Untuk dapat melakukan insersi, disarankan menggunakan pungsi vena yang dipandu oleh ultrasonografi untuk meminimalisir insiden komplikasi. Sementara penempatan dengan cara pembedahan tidak disarankan karena mahal dan meningkatkan risiko infeksi. Dalam penempatan PICC, kanulasi perkutan vena *basilic* atau vena brakial di lengan tengah, membutuhkan panduan ultrasonografi dan teknik *micro-introducer*.⁽²⁷⁾
- g. Waktu pemberian – jangka pendek, jangka panjang atau permanen.⁽²⁶⁾
 - (1) Jangka pendek – pemberian CVC non-tunneled atau pemberian insersi perifer kateter sentral (*peripherally inserted central catheters/ PICCs*), dan kateter perifer lebih sesuai untuk pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka pendek.
 - (2) Jangka menengah – Dapat digunakan PICC, kateter Hohn, kateter tunneled dan port.
 - (3) Jangka panjang – Pada pemberian nutrisi parenteral di rumah jangka panjang (<3 bulan) diperlukan peralatan jangka panjang, dengan pilihan kateter tunneled dan peralatan tanam (*implantable*).

Pada pasien yang membutuhkan akses harian (*sering*), peralatan *tunneled* lebih disarankan.⁽²⁷⁾

- h. Jarak antara bagian intravena dan bagian exit – *non tunneled* atau *tunneled*.⁽²⁶⁾
- i. Jumlah lumen – satu, dua atau tiga.⁽²⁶⁾
- j. Alokasi pangkal kateter ekstrasvna (bagian akhir) – *hub* eksternal atau perangkat implan total (TID) dengan *port* ditutupi oleh membran untuk beberapa tusukan perkutan oleh jarum khusus.⁽²⁶⁾ Pada pemberian nutrisi parenteral dengan osmolaritas tinggi, membutuhkan akses vena sentral dan harus diberikan melalui kateter yang ujungnya lebih rendah dari vena cava superior ketiga, pada bagian simpangan *atrio-caval*, atau bagian atas atrium kanan. Posisi ujungnya harus diperiksa, khususnya ketika digunakan vena yang posisinya mendekati infraklavikula ke vena subklavika.⁽²⁷⁾

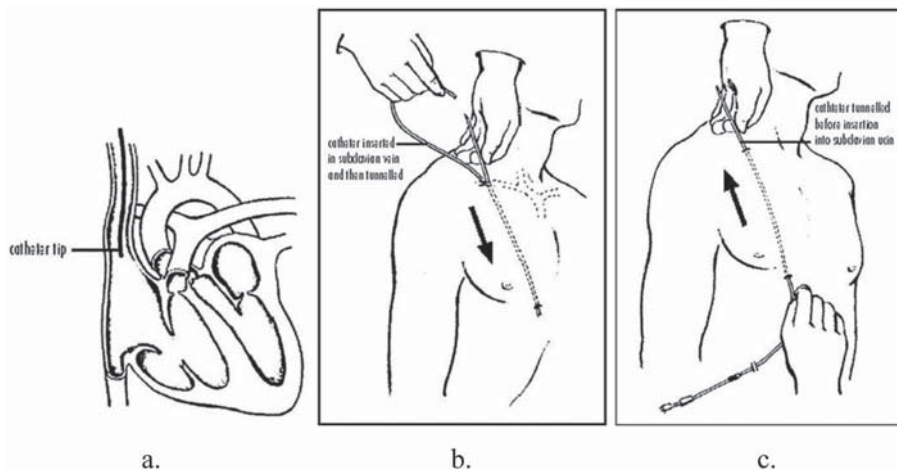
Inseri kateter

Pada kasus tertentu, CVC yang dimasukkan sebelumnya, misal selama proses operasi, dapat digunakan untuk pemberian nutrisi parenteral jangka pendek. Namun, kondisi inseri kateter kurang steril (*aseptik*) sehingga meningkatkan risiko terjadinya kontaminasi dan sepsis. Inseri kateter untuk nutrisi parenteral tidak boleh dilakukan sebagai prosedur darurat dan sifatnya harus opsional, dengan menjelaskan prosedurnya pada pasien dan keluarganya, baik manfaat maupun komplikasinya. Hal-hal berikut harus diperiksa:

1. anatomi vena,
2. volume intravaskuler,
3. parameter koagulasi darah,
4. infeksi yang akan ditimbulkan,
5. kemampuan pasien dalam menolerir prosedur di bawah pengaruh anestesi lokal.⁽²⁶⁾

Hal-hal tersebut perlu dipertimbangkan karena 50% pasien mengalami *thrombosis vena* utama tanpa ada keluhan. Sangat disarankan memeriksa

vena jugular dan subclavian menggunakan *ultrasonography* sebelum insersi jika nutrisi parenteral akan diberikan pada pasien yang sudah dipungsi dan dengan riwayat thrombophlebitis sebelumnya. Pemilihan bagian dan vena yang akan diinsersi ditentukan berdasarkan pertimbangan anatomi, preferensi pasien dan juga pengalaman dalam melakukan insersi.⁽²⁶⁾



Keterangan: a. penempatan ujung kateter; b. tunnel dengan *disconnect hub*; c. tunnel dengan *non-disconnect hub*

Gambar 3. Penempatan Ujung Kateter di Atrium Kanan dan Pelubangan (*tunnel*).⁽²⁶⁾

Pasien juga harus dipersiapkan dengan baik: mandi, rambut di leher dan dada harus dicukur. Insersi dilakukan oleh petugas yang sudah terlatih dengan kondisi steril. Untuk kateterisasi vena subclavian atau jugular, pasien harus ditempatkan di atas meja operasi dengan posisi kepala terlentang untuk menghindari emboli udara. Area yang dipilih harus disiapkan dengan antiseptik dan dibalut, biasanya menggunakan teknik Sedlinger sebagai berikut (Gambar 2a).⁽²⁶⁾

1. Infiltrasi kulit dan saluran penyisipan kateter dengan anestesi lokal.
2. Tusuk vena hanya sekali dengan *introduction needle*. Pastikan vena yang dikanulasi (bukan arteri).
3. Masukkan *guidewire* ke dalam vena, diikuti oleh dilator.

4. Biasanya CVC dilewatkan melalui *guidewire*, namun ada juga yang memasukkan kateter melalui kanula yang dapat dipisahkan (*splittable cannula*), yang dimasukkan pada dilator di atas kawat pemandu untuk menghindari kontak antara kateter dan sarung tangan.

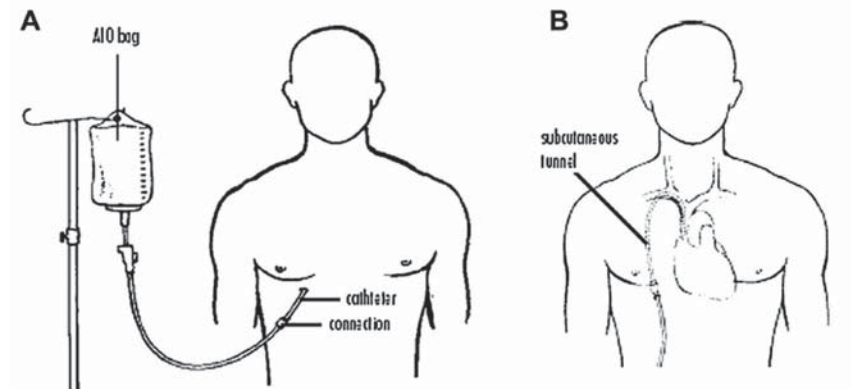
***Tunnel* atau Pelubangan**

Untuk penggunaan nutrisi parenteral jangka panjang, dan penanaman CVC permanen, diperlukan tunneling atau pelubangan, dan disarankan untuk memeriksa pasien terlebih dahulu untuk memilih tempat terbaik *exit site*, biasanya posisinya di sudut *costa*. Perlu diperhatikan pelubangan pada wanita dengan payudara, maka pelubangan melalui payudara harus dihindari, dan *exit site* harus terletak di atas atau di bawah payudara.⁽²⁶⁾

Terdapat banyak metode pelubangan atau *tunnel*, namun saat ini, kebanyakan dilakukan dengan peralatan pelubangan yang lebih sederhana. Pada prinsipnya terdapat 2 teknik dasar sebagai berikut:

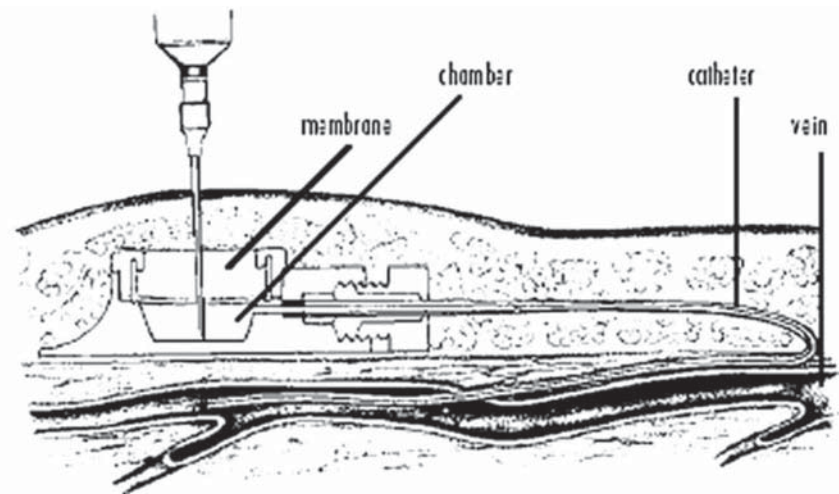
1. kateter dengan *non-disconnectable hub*, misal tipe broviac. Kateter harus dibuat terowongan terlebih dahulu dan kemudian dimasukkan ke dalam vena melalui kanula kupas (Gambar 3c);
2. kateter dengan *disconnectable hub* (misal kateter Groshong), pertama dimasukkan ke dalam vena (Gambar 3b).⁽²⁶⁾

Pada kedua prinsip ini, penting untuk meletakkan ujung kateter di bagian distal vena cava, dan *cuff* permanen terletak 2 cm dari *exit site*. Pada kateter dengan *non-disconnectable hub*, dilakukan dengan memotong ujung vaskuler kateter. Namun, pada kateter *disconnectable hub*, dilakukan dengan menempatkan secara tepat *exit site*. Setelah selesai, kateter dapat diikat dengan satu atau dua jahitan di atas kateter supaya aman, kemudian dijahit ke kulit. Jahitan dapat diambil 3 minggu pasca insersi.⁽²⁶⁾



Gambar 4. Tunneled catheter dengan Kantong AIO (All-in-one).⁽²⁶⁾

Jika vena cava superior tidak dapat diakses secara klasik, dapat dilakukan kateterisasi dengan cara *blind puncture* di pembuluh darah femoral atau secara langsung dimasukkan ke dalam *vena saphenous* atau cabangnya. Pada kondisi ini, dilakukan pelubangan di bagian dinding perut. Untuk menghindari kontaminasi kateter pada sisi masuk (*entry site*) oleh sel epitel *desquamate*, pelubangan harus diputar 180 derajat sehingga bagian akhir kateter mengarah ke bawah.⁽²⁶⁾



Gambar 5. Totally Implanted Device (TID).⁽²⁶⁾

Jika perangkat yang digunakan adalah perangkat tanam atau dikenal dengan *totally implanted device* (TID), dilakukan insisi melintang kecil di dinding dada, untuk meletakkan *port*, 3 cm lateral dari batas sternal dan tepat pada fasia pektoralis (Gambar 5).⁽²⁶⁾

Port PICC dan PAS (peralatan inplan akses vena sentral secara perifer) dimasukkan dengan menusuk vena basilika atau sefalika. Sebelum penyisipan, jarak dari tempat masuk sampai ke ruang interkostal ketiga kanan diukur di atas vena dan kateter dimasukkan ke panjang yang diukur. Penyisipan dapat dilakukan di bawah bimbingan fluoroskopi atau ultrasonografi dengan kepala pasien menghadap ke lengan penempatan. Dalam hal ini seorang radiologis harus mampu mengenali

1. lokasi kateter dan ujung kateter;
2. keberadaan pneumotoraks;
3. keberadaan cairan di rongga pleura.⁽²⁶⁾

Perawatan Kateter

Untuk mencegah infeksi terkait penggunaan kateter dan dan untuk mempertahankan patensi kateter, CVC dan TID eksternal harus dirawat dengan sangat hati-hati, sebaiknya sesuai dengan protokol tertulis, dan disesuaikan dengan jenis kateter tertentu yang digunakan. Tempat keluar CVC harus ditutup dengan kain kasa steril atau *foil* tahan air berperekat yang dapat menyerap udara (*op-site*). Pembalut kasa harus diganti setiap 48 jam, atau saat basah atau kotor. *Dressing* di tempat dapat diganti dua kali seminggu. Teknik steril harus digunakan setiap kali garis ditangani atau dibalut. Setelah balutan dilepas, kulit di sekitar tempat keluar digosok dengan alkohol dan larutan povidon-iodin atau klorheksidin, mulai dari tempat keluar dan berlanjut ke luar. Prosedur ini biasanya diulang tiga kali. Salep antiseptik kulit juga dapat dioleskan dan pembalut baru diperbaiki. Ada berbagai macam praktik untuk pembilasan kateter. CVC harus dibilas setelah digunakan dengan larutan salin 0,9%. Ketika jeda antara infus hanya 3–5 jam, CVC akan dikunci sesuai dengan protokol atau kateter memiliki katup sensitif tekanan; heparinisasi tidak diperlukan. Untuk istirahat yang

lebih lama, *saline flush* diikuti dengan *heparin lock* 100 IU/ml, dan diberikan sesuai dengan volume pengisian CVC. Kekuatan yang berlebihan tidak boleh digunakan untuk pembilasan.⁽²⁶⁾

KOMPLIKASI NUTRISI PARENTERAL

Pemberian nutrisi parenteral, meskipun sangat bermanfaat dan dapat menyelamatkan nyawa pada berbagai kondisi klinis, juga dapat menyebabkan sejumlah efek samping yang serius. Namun, komplikasinya dapat diminimalisir dengan pemantauan pasien secara hati-hati dan kerja sama tim “*nutrition support*” yang andal.⁽²⁸⁾ Pemberian nutrisi parenteral memiliki komplikasi jangka pendek dan jangka panjang.^(23,29)

Komplikasi metabolik nutrisi parenteral dapat dibagi menjadi beberapa kondisi berikut.

1. Kondisi defisiensi. Salah satu efek samping nutrisi parenteral yang sangat dramatis disebut “*refeeding syndrome*”, yang dapat terjadi pada pasien dengan gizi buruk yang menerima nutrisi parenteral secara agresif.⁽²⁸⁾
2. Komplikasi metabolik akut, meliputi gangguan elektrolit, hypoglikemia, hiperglikemia, *cholestatic jaundice*, defisiensi vitamin, asam lemak, asidosis metabolik, dan sebagainya.⁽¹⁸⁾
3. Kondisi komplikasi ini dapat terjadi selama pemberian nutrisi parenteral, yang disebabkan nutrisi yang diberikan tidak memperhitungkan
 - a. penilaian klinis, nutrisi dan biokimia setiap pasien secara rinci;
 - b. evaluasi lanjutan dari setiap kebutuhan nutrisi dan potensi koreksi kebutuhan air dan elektrolit sebelum inisiasi nutrisi parenteral;
 - c. peresepan secara hati-hati berdasarkan kapasitas metabolisme pasien.⁽³⁰⁾
4. Komplikasi metabolik kronik atau jangka panjang. Komplikasi jangka panjang nutrisi parenteral lebih rumit, karena etiologinya sangat beragam dan belum sepenuhnya jelas.⁽³⁰⁾
5. Komplikasi mekanik, menyebabkan pnemotoraks, hemotoraks, emboli udara, dan sebagainya.⁽¹⁸⁾
6. Infeksi: sepsis, flebitis, dan sebagainya.⁽¹⁸⁾

Pemberian nutrisi parenteral dapat dihentikan jika pemberian nutrisi enteral sudah dapat diberikan dan ditoleransi. NP dikurangi secara bertahap seiring bertambahnya jumlah nutrisi enteral. Sebaiknya nutrisi parenteral tidak dihentikan secara mendadak, tetapi dalam 24 jam, bahkan pada neonatus harus dilakukan dalam 2–3 hari. Nutrisi parenteral baru dihentikan seluruhnya bila asupan nutrisi enteral sudah mencapai 2/3 kebutuhan.⁽¹⁸⁾

Komplikasi Jangka Pendek

Risiko terjadinya komplikasi akibat pemberian nutrisi parenteral terutama terjadi pada anak < 1 tahun yang disebabkan oleh “*fat overload syndrome*”,^(23,29) dengan gejala, antara lain nyeri kepala, demam, *hepatosplenomegaly*, sesak, perdarahan spontan, dan kelainan darah (anemia, leukopenia, trombositopenia, koagulopati) yang biasanya membaik setelah pemberian emulsi lemak intravena dihentikan. Oleh karena itu, pemberian emulsi lemak intravena sebaiknya diberikan dengan kecepatan yang lambat, yaitu 0,13–0,17 g/kg/jam pada bayi dan 0,08–0,13 g/kg/jam pada anak.⁽²⁹⁾ Hipertrigliseridemia dan hiperglikemia dapat terjadi pada pemberian nutrisi parenteral jangka pendek. Hipertrigliseridemia, terjadi pada 25–50% kasus. Jangka waktu kejadiannya bergantung pada penyakit penyertanya, misal hiperglikemia, *simultaneous renal insufficiency*, penggunaan steroid, dan jumlah lipid yang diberikan. Hipertriglisidemia parah (> 1.000 mg/dL atau 11,4 mmol/L), dan kadar trigliserida > 5.000 mg/dL atau 57,0 mmol/L) dapat menginduksi pankreatitis akut yang dapat memengaruhi sirkulasi mikro sehingga penting mempertahankan kadar trigliserida darah di bawah 400 mg/dL atau 4,6 selama pemberian infus nutrisi parenteral.⁽²⁸⁾

Refeeding syndrome, dengan gejala hiperglikemia, dapat dialami oleh pasien diabetes karena asupan karbohidrat secara parenteral. Hal ini terjadi karena tubuh merespons metabolisme pasca pemberian secara agresif, atau karena *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), dan penyebab lain karena terapi steroid sistemik. Pada kasus yang parah, terjadi *hyperosmolar*, bahkan koma karena hiperglikemia non-ketotik.⁽²⁸⁾

Refeeding syndrome secara khusus cukup tinggi terjadi pada pasien *severely malnourished* atau gizi buruk, terutama pada pemberian beberapa hari pertama, dengan gejala klinis seperti pada pemberian nutrisi secara oral/enteral, yaitu diare, mual, dan muntah. Adapun komplikasi yang terjadi berupa kondisi berikut:

1. defisiensi vitamin B2 dan beriberi akut,
2. kelebihan volume dengan edema, *cardiac insufficiency* dan edema paru-paru,
3. ketidakseimbangan elektrolit (*electrolyte disorders*), termasuk hipofosfatemia, hipokalemia, dan hipomagnesemia,
4. aritmia (bradikardi, takhikardia ventrikuler),
5. intoleransi glukosa (hiperglikemia, glukosuria, dehidrasi dan koma hiperosmoler.⁽²⁸⁾)

Komplikasi Jangka Panjang

Komplikasi jangka pendek pemberian nutrisi parenteral adalah infeksi.⁽⁵⁾ Sedangkan komplikasi jangka panjang adalah hiperbilirubinemia, gagal hati dan *metabolic bone disease*.⁽³¹⁾ Komplikasi *hepatobiliary* pada anak dengan nutrisi parenteral, antara lain steatosis, kolestasis, batu empedu, fibrosis, dan serosis.⁽⁵⁾ Kolestasis merupakan permasalahan metabolik terbesar yang berhubungan dengan pemberian nutrisi parenteral, terutama pada bayi prematur.⁽²⁾ Kolestasis adalah peningkatan bilirubin terkonjugasi pada serum > 2 mg/dL.⁽³²⁾

EMULSI LEMAK INTRAVENA



Lemak adalah komponen integral dalam nutrisi parenteral, terutama pada neonatus,⁽³³⁾ sementara emulsi lemak adalah komponen sensitif dalam nutrisi parenteral. Setiap *droplet* minyak dalam emulsi lemak dilapisi dengan membran fosfolipid yang memberikan potensial zeta (negatif) dan mencegah terbentuknya *droplet* yang lebih besar (10). Jika *droplet* melebihi ukuran eritrosit (6–8 μm) dapat terjadi emboli dan menyebabkan kondisi fatal dalam tubuh.⁽²⁵⁾ Emulsi lemak intravena dapat diberikan secara terpisah maupun sebagai campuran dari nutrisi parenteral dalam satu kantong. Hasil investigasi oleh Watrobska-Swietlikowska *et al.* (2014) menyebutkan bahwa tidak ada pengaruh berbagai tipe emulsi lemak intravena terhadap kestabilan cairan nutrisi parenteral.⁽³⁴⁾ Pada neonatus, jika tidak dapat diberikan nutrisi enteral, nutrisi parenteral harus diberikan segera setelah lahir.⁽³⁵⁾

Emulsi lemak merupakan sumber asam lemak. Asam lemak merupakan sekelompok senyawa hidrokarbon yang berantai panjang dengan gugus karboksilat pada ujungnya. Di dalam metabolisme tubuh, asam lemak berfungsi untuk

1. turut berperan dalam pembentukan membran sel,
2. sebagai prekursor metabolit lemak aktif (seperti prostaglandin, leukotrien, tromboxan),
3. sebagai prekursor hormon seks,
4. meregulasi sel dalam proses ekspresi gen,
5. menentukan integritas struktur dan fluiditas membran sel,
6. memodulasi jalur sinyal reseptor yang terlibat dalam apoptosis, inflamasi, dan respon imun yang dimediasi oleh sel,
7. memengaruhi beberapa mediator bioaktif dalam tubuh.^(1,33,36)

Asam lemak memiliki empat peranan utama dalam nutrisi parenteral:

1. asam lemak merupakan unit penyusun fosfolipid dan glikolipid,
2. asam lemak memodifikasi protein melalui ikatan kovalen asam lemak,
3. asam lemak merupakan molekul bahan bakar, dan
4. asam lemak disimpan dalam bentuk triasilgliserol atau trigliserida yang berperan sebagai hormon dan cakra intrasel.⁽⁴⁾

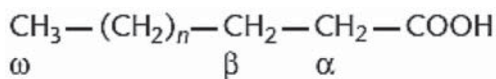
Menurut ESPGHAN dan ESPEN, asam lemak esensial harus diberikan pada pasien yang mendapatkan nutrisi parenteral.⁽⁴⁾ Emulsi lemak intravena pada pasien yang bergantung pada nutrisi parenteral merupakan sumber utama asam esensial utama dan berperan dalam pencegahan defisiensi asam lemak esensial.⁽⁷⁾ Pada bayi, asam keseimbangan asam lemak penting, terutama dalam periode neonatus untuk mendukung pertumbuhan, perkembangan visual dan kognitif⁽³⁵⁾ sehingga emulsi lemak intravena harus segera diberikan karena memberikan sumber energi yang besar dan memberi pasokan asam lemak yang penting untuk mencegah terjadinya gagal tumbuh, terutama pada bayi dengan berat badan lahir sangat rendah.⁽³⁷⁾

JENIS DAN KLASIFIKASI LEMAK

Istilah untuk menggambarkan struktur asam lemak sering kali membingungkan, khususnya bagi orang awam. Karenanya diperlukan sistem penamaan khusus yang meliputi:

1. panjang rantai karbon,
2. jumlah “*unsaturation*” atau ketidak jenuhan,
3. konfigurasi stereo “*unsaturation*”
4. posisi struktur “*unsaturation*” pertama dan hubungannya dengan atom karbon terminal metil.⁽³⁸⁾

Asam lemak merupakan rantai karbon dengan grup metil pada satu ujung akhirnya dan satu gugus karbonil pada ujung lainnya. Dalam penulisannya, huruf n digunakan untuk menggambarkan posisi ikatan ganda yang paling dekat dengan gugus akhir metilnya (ω), sementara atom karbon di samping gugus karbonil disebut karbon α , atom selanjutnya disebut karbon β .⁽³⁹⁾



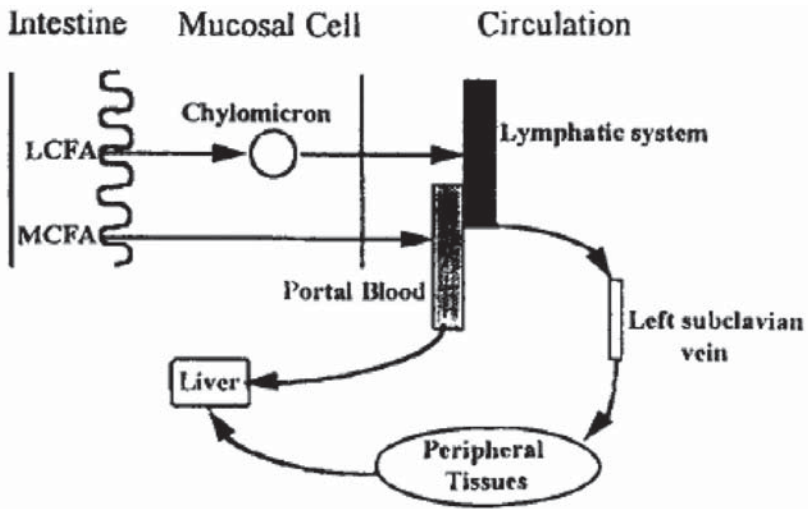
Gambar 6. Nomenklatur Asam Lemak.⁽³⁹⁾

Berdasarkan ikatan gandanya, asam lemak diklasifikasikan menjadi berikut.

1. Asam lemak *saturated* (tidak ada ikatan ganda). Asam lemak *saturated* dipenuhi dengan hidrogen yang jenuh, dengan rantai hidrokarbon lurus dan jumlah atom karbonnya genap. Lemak *saturated* yang sering ditemui berjumlah karbon atom 12–22.⁽³⁹⁾ Berdasarkan panjang rantai karbon, dibedakan berdasarkan panjang rantai sebagai berikut.
 - a. Asam lemak rantai pendek (< 8 karbon). Asam lemak rantai pendek atau dikenal dengan istilah *short-chain fatty acids* (SCFAs) merupakan metabolit yang diproduksi oleh microbiota usus melalui fermentasi serat. Contohnya adalah asetat (Ac), propionat (Pr) dan butirat (Bu), dan dapat diabsorpsi secara cepat, karena bentuknya yang folatil.⁽⁴⁰⁾ Butirat dan SCFA lainnya diketahui mampu menginduksi apoptosis di bawah kondisi spesifik sehingga dapat mengontrol proliferasi sel. SCFA berperan dalam regulasi homeostasis energi dan berat badan.⁽⁴¹⁾ Kegunaan lain SCFA adalah menstimulasi:

- (1) absorpsi air, natrium, klorida dan bikarbonat
 - (2) aliran darah melalui membran mukosa usus
 - (3) proliferasi kolonosit
 - (4) produksi mukus
 - (5) membatasi reproduksi bakteri saprofit dan putrefikasi karena penurunan asam.⁽⁴²⁾
- b. Asam lemak rantai sedang (8–14 karbon). Asam lemak rantai sedang atau *medium-chain fatty acids* (MCFAs) bertindak sebagai agonis *Peroxisome Proliferator Activated Receptors* (PPRA).⁽⁴¹⁾ MCFA bersifat *saturated* jika dibandingkan dengan asam lemak rantai panjang atau *long chain fatty acids* (LCFA), dikenal juga dengan istilah *medium-chain triglycerides* (MCT), dengan satu atau lebih ikatan ganda, yang memengaruhi ukuran molekul dan kemampuan larut airnya sehingga memudahkan proses digesti, absorpsi, dan transport. MCFA terdiri dari asam kaproik (C6:0, asam heksanoat), asam kaprilik (C8:0, asam oktanoat) dan asam kaprik (C10:0, sama dekanat), serta asam laurat (C12:0), yang mengandung unit C2 (asetil-KoA). Pada pH normal, MCFA ditemukan dalam bentuk terdisosiasi (terionisasi).⁽⁴³⁾ Oleh karena itu, MCFA memiliki beberapa kelebihan dalam metabolisme antara lain:^(43,44)
- (1) siap didigesti dan diabsorpsi,
 - (2) mudah ditranspor ke liver dan mudah digunakan sebagai energi,
 - (3) sedikit terakumulasi sebagai lemak tubuh,
 - (4) mudah terhidrolisis sepenuhnya pada saat proses lipolisis, membentuk monogliserid.

MCFA ditemukan dalam bentuk triasil gliserol di dalam makanan, meski kandungannya rendah. Misal di dalam 100 g mentega dan krim segar, MCFA hanya ditemukan masing-masing sebanyak 3 g dan 2 g. Sementara di dalam ASI, MCFA ditemukan 1–3%.⁽⁴³⁾ Di dalam produk komersial, MCFA ditemukan dalam bentuk C8:0 dan C10:0.



Gambar 7. Perbedaan Transport Asam Lemak MCT dan LCT.⁽⁴⁵⁾

Di dalam darah, MCFA berikatan dengan albumin, dan ditranspor menuju liver melalui vena porta. Begitu ditranspor ke liver, MCFA mengalami beberapa jalur katabolisme, termasuk β -oksidasi, megaloksidasi dan oksidasi peroksisomal.⁽⁴⁵⁾ Setelah di dalam liver, MCFA dapat melewati membran mitokondria secara independen tanpa berikatan dengan karnitin *palmitoyltransferase*. Sebelum mengalami oksidasi, MCFA diaktifkan oleh *medium-chain octanoyl-CoA synthetase* yang distimulasi oleh karnitin. Karena MCFA dapat dengan bebas masuk ke dalam mitokondria hepatosit sehingga mudah mengalami sintesis *ketone bodies*, menyebabkan peningkatan keton di dalam plasma yang dapat digunakan sebagai substrat energi.⁽⁴⁶⁾

- c. Asam lemak rantai panjang (≥ 16 karbon), atau *long chain (saturated) fatty acids* (LCFA), misalkan asam *lauric* (12:0), *myristic* (14:0), *palmitic*, dan *stearic* (18:0). Asam lemak kelompok ini memiliki pengaruh atherogenik dan thromogenik, dan banyak ditemukan di minyak kelapa, minyak sawit, dan produk cokelat. Pada sumber

hewani, lemak ini didapat dari mentega, lemak hewan (sapi dan babi).⁽⁴²⁾

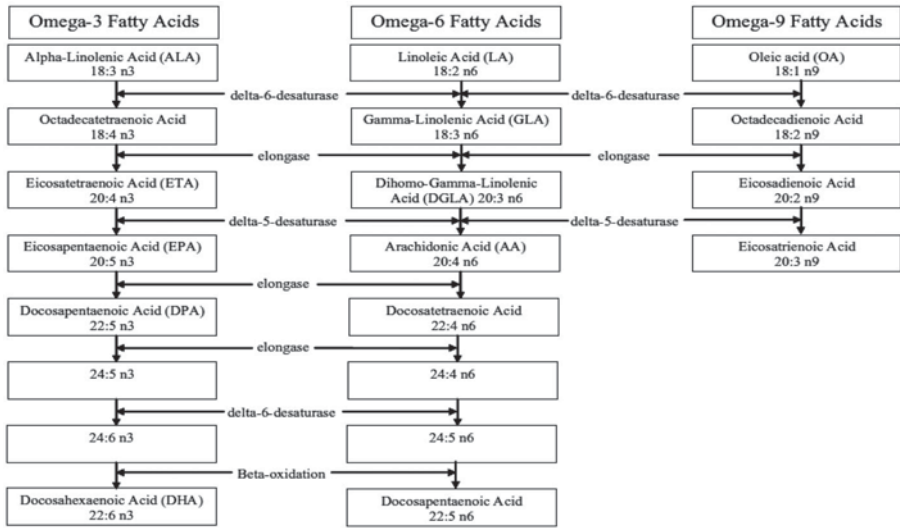
- d. Asam lemak rantai sangat panjang (≥ 20 karbon).⁽¹⁾ Asam lemak rantai sangat panjang atau dikenal dengan *very long-chain fatty acids* (VLCFA), dapat dibagi menjadi 3 kelas utama: *saturated*, *monoenoic* dan *polyenoic*. VLCFA dapat dibagi lagi berdasarkan hidroksilasi dan cabangnya.⁽⁴⁷⁾ VLCFA dapat dimodifikasi dan diturunkan menjadi komponen yang sangat fleksibel dan prekursor sejumlah lipid penting. VLCA diperlukan untuk sintesis membran lipid (fosfolipid) dan sphingolipid di dalam plasma dan membran vakuola. VLCA dapat pula dilebur menjadi triasil gliserol.⁽⁴⁸⁾ VLCFA sedikit melimpah jika dibandingkan LCFA. VLCFA dengan rantai karbon 22 dan 24 ditemukan di seluruh tubuh. Sementara VLCFA dengan rantai karbon ≥ 26 , dikenal sebagai *ultra long-chain fatty acid* (ULCFA), ditemukan di jaringan spesifik, seperti kulit, retina, *meibomian gland*, testis, dan otak.⁽⁴⁹⁾
2. Asam lemak *unsaturated* (terdapat 1 atau lebih ikatan ganda). Berdasarkan jumlah ikatan gandanya, asam lemak *unsaturated* diklasifikasikan menjadi:⁽¹⁾
 - a. Asam lemak *monounsaturated* (1 rantai ganda) atau disebut sebagai *monosaturated fatty acids* (MUFA), dengan satu ikatan ganda karbon – karbon yang berkonfigurasi *cis* (atom hidrogen pada sisi ikatan ganda berorientasi pada arah yang sama). Letak ikatan dapat berbeda-beda. Panjang rantai karbon 16-22. Isomer *trans* dapat diproduksi ketika proses hidrogenasi minyak *unsaturated* dan di dalam saluran cerna oleh mikrobiota usus. Keberadaan ikatan ganda menyebabkan restriksi pada mobilitas rantai asil pada titik itu, sementara konfigurasi *cis* memberi “belitan” pada bentuk molekulernya, dan secara termodinamik sedikit stabil dibandingkan bentuk *trans*, dengan titik leleh yang lebih rendah juga.⁽³⁹⁾
 - b. Asam lemak *polyunsaturated* (dua atau lebih rantai ganda). Pada bentuk *polyunsaturated fatty acids* atau PUFAs, ikatan ganda

pertama mungkin ditemukan di antaran atom karbon ke-3 dan ke-4 dari karbon ω , sehingga disebut asam lemak ω -3. Jika ikatan ganda pertama berada antara karbon ke-6 dan ke-7, maka disebut asam lemak ω -6. Ikatan ganda pada PUFA memisahkan satu sama lain oleh grup metilen. PUFA yang diproduksi oleh tanaman dan fitoplankton sangat penting bagi organisme di strata lebih tinggi, termasuk mamalia dan ikan. Asam lemak ω -3 dan ω -6 tidak dapat mengalami interkonversi, dan keduanya merupakan nutrisi penting. PUFA akan mengalami metabolisme lebih lanjut di dalam tubuh dengan menambahkan atom karbon dan desaturasi (ekstraksi hidrogen).⁽³⁹⁾ ARA merupakan contoh jenis asam lemak ω -6 dengan panjang rantai karbon 20 dan 4 ikatan ganda, dirumuskan dalam $C_{20}:4n-6$. Asam linoleat $C_{18}:2n-6$ dan α -linolenat $C_{18}:3n-3$.⁽⁴⁹⁾

ASAM LEMAK ESENSIAL

Istilah asam lemak esensial atau *essential fatty acids* (EFA) mengacu pada jenis PUFA yang harus ada di dalam makanan karena lemak tersebut tidak dapat disintesis oleh tubuh, namun memiliki peranan penting untuk menjaga kesehatan. Terdapat 2 famili EFA, yaitu omega-3 (ω -3), terdiri dari α -*Linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA); dan omega-6 (ω -6) atau *linoleic acid* (LA).⁽⁵⁰⁾

Sumber omega-6 adalah tanaman, seperti minyak jagung, minyak biji bunga matahari, dan kedelai. Sedangkan sumber omega-3 adalah minyak ikan. Sedangkan minyak zaitun mengandung asam lemak oleat omega-9. Asam lemak omega-3 dan omega-6 disebut asam lemak esensial dan berperan dalam metabolisme asam arakidonat (omega-6), asam eikosapentanoat (EPA-omega-3) dan asam dokosaheksaenoik (DHA-omega-3). Pasien dalam kondisi kritis membutuhkan asam lemak esensial: 9–12 gram/hari asam linoleat dan 1–3 gram/hari asam alfa linolenat.⁽¹⁾



Gambar 8. Metabolisme Asam Lemak Esensial.⁽⁵¹⁾

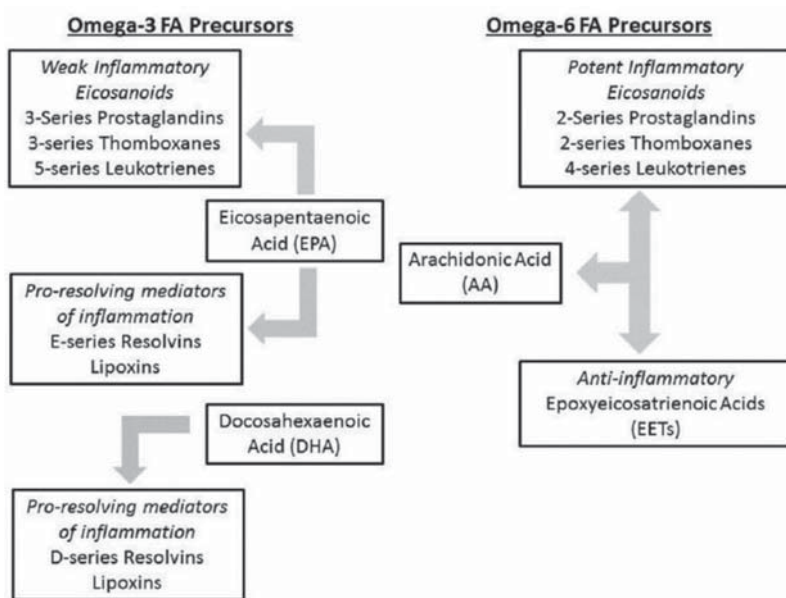
SEJARAH PERKEMBANGAN EMULSI LEMAK INTRAVENA

Intralipid merupakan emulsi lemak pertama yang di-*approved* oleh FDA. Intralipid pertama kali ditemukan tahun 1961 di Swedia oleh Arvid Wretling,⁽⁵²⁾ yang diperkaya oleh asam lemak linolenat (53%) dan asam oleat (24%)⁽²⁾. Namun menurut studi pada tahun 1970–1980-an, emulsi lemak berbasis minyak kedelai dapat menimbulkan beberapa efek samping imunologis, seperti menurunnya migrasi granulosit dan fagositosis sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi hingga sepsis.⁽⁶⁾

Formula lemak dalam nutrisi parenteral terdiri dari trigliserida dengan fosfolipid sebagai zat pengemulsi. Ada beberapa formula lemak parenteral yang tersedia, antara lain sebagai berikut.⁽¹⁾

1. Minyak kedelai (*Soybean oil-based*): trigliserida rantai panjang (LCT).
2. “*Pharmaceutical*” *mixtures* (biasanya 50:50): campuran LCT minyak kedelai dan trigliserida rantai sedang dari minyak kelapa (MCT).
3. “*Pharmacological*” *mixtures*: campuran trigliserida (gliserol memiliki distribusi secara acak dengan panjang rantai yang berbeda-beda).

4. Campuran (20:80) minyak kedelai dan minyak zaitun.
5. Campuran minyak ikan (seperti 30:30:25:15 *soybean*:MCT:minyak zaitun:minyak ikan; 40:50:10 *soybean*:MCT:minyak ikan).
6. Minyak ikan dan pengemulsinya.



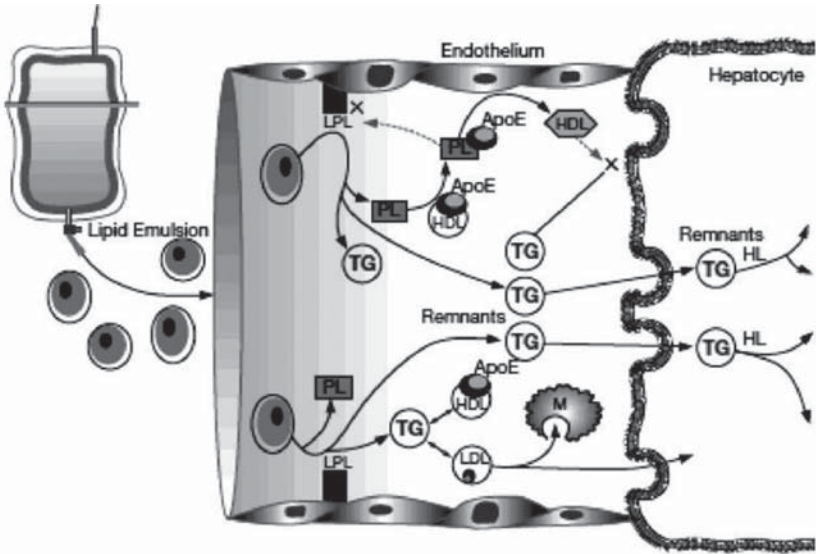
Gambar 9. Peran Asam Lemak dalam Inflamasi.⁽⁵¹⁾

Pada awalnya, ASPEN (2012) membuat beberapa generasi emulsi lemak intravena berdasarkan derivat asam lemak. Namun, di kemudian hari beberapa generasi emulsi lemak intravena diklasifikasikan berdasarkan respons inflamasi yang ditimbulkan oleh formula lemak intravena itu sendiri.⁽⁷⁾ Inflamasi dikategorikan berdasarkan intensitas proses inflamasi itu sendiri. The American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (1992) memperkenalkan definisi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan *multiple organ dysfunction syndrome*. Selama proses penyakit kritis terjadi maka akan terjadi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator inflamasi disertai dengan penurunan aktivitas antioksidan (dapat dikarenakan defisiensi nutrisi saat

itu atau pemberian nutrisi yang kurang optimal. Adanya ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan berkembangnya sepsis hingga kerusakan organ. Oleh karena itu, nutrisi parenteral diharapkan dapat menjadi bagian integral intervensi untuk menurunkan respons pro-inflamasi tersebut dan meningkatkan efek antiinflamasi.⁽³³⁾

Produk Metabolisme Asam Lemak Esensial dan Pengaruhnya pada Respons Sistem Imun

Lipoprotein lipase menempel pada membran sel endotel pembuluh darah vena dan menghidrolisis droplet emulsi menjadi trigliserida dan fosfolipid. Trigliserida dihidrolisis lebih lanjut oleh sel hati melalui enzim hepatic lipase (HL). Trigliserida yang dilepas selama proses hidrolisis membutuhkan apolipoprotein (Apo) membentuk *low-density lipoproteins* (LDL; Apo B-100) dan/atau *high-density lipoproteins* (HDL; Apo-E).⁽¹¹⁾



Gambar 10. Metabolisme Emulsi Lemak Intravena.⁽¹¹⁾

Partikel LDL diambil oleh sel hepar atau makrofag. Fosfolipid yang dilepas selama proses hidrolisis berinteraksi dengan HDL-Apo-E yang akan

diubah menjadi *free-cholesterol-phospholipid complexes* (FC) melalui interaksi dengan sel membran. Adanya kompleks fosfolipid dan Apo-E menurunkan aktivitas enzimatis dari lipoprotein lipase (LPL-gambar X) yang dapat mengurangi aktivitas hidrolisis perifer dan meningkatkan konsentrasi trigliserida dan jumlah droplet emulsi lemak yang masuk ke hati.⁽¹¹⁾

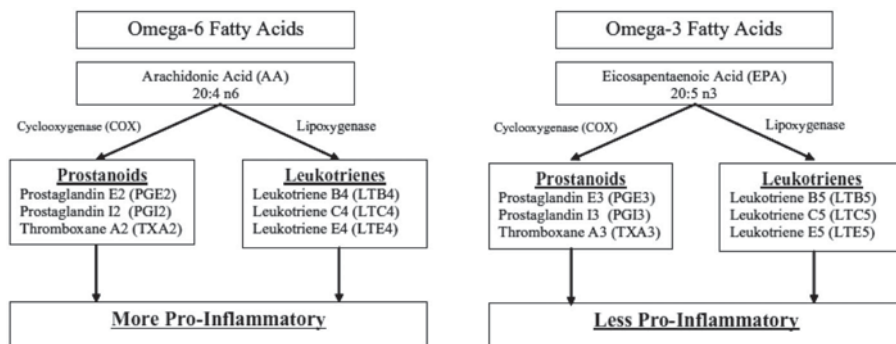
Di dalam darah, asam lemak terdapat dalam bentuk yang teresterifikasi, terikat dengan gliserol, untuk membentuk fosfolipid dan trigliserida atau dengan terikat dengan kolesterol untuk membentuk lipoprotein. Sedangkan asam lemak yang tidak teresterifikasi terikat secara non kovalen dengan albumin. Konsentrasi lemak dan lipoprotein di dalam darah diatur oleh hormon dan sitokin. Adanya perubahan kondisi fisiologis atau patologis seperti inflamasi dapat memengaruhi konsentrasi lemak dan lipoprotein tersebut dalam darah. Proses penyakit yang terjadi secara akut dapat menyebabkan aktivasi dari proses inflamasi, seperti produksi sitokin, eikosanoid, dan reaktif spesies. Produksi mediator inflamasi tersebut dapat merusak jaringan tubuh dan berhubungan dengan luaran yang buruk.⁽¹⁾ Oleh karena itu, pemberian lemak yang cukup pada pasien dengan penyakit kritis dan bayi prematur memiliki peran penting dalam memengaruhi luaran pasien.⁽⁴⁾ Beberapa jenis asam lemak disajikan dalam Tabel 11.

Tabel 11. Jenis-Jenis Asam Lemak.⁽⁶⁾

Asam Lemak	Panjang rantai	Saturation State	Sumber	Omega
Caprylat	Medium	SFA	CO	
Laurat	Medium	SFA	CO	
Caprat	Medium	SFA	CO	
Palmitat	Panjang	SFA	FO, OO, SO	
Stearat	Panjang	SFA	SO	
Oleat	Panjang	MUFA	OO, SO	Omega-9
Linoleat	Panjang	PUFA	SO	Omega-6
Arakidat	Panjang	PUFA	Egg lipid, mat, alga oil	Omega-6
Alfa Linolenat	Panjang	PUFA	SO	Omega-3
Eicosapentaenoat	Panjang	PUFA	FO	Omega-3
Dokosaheksaenoat	Panjang	PUFA	FO	Omega-3

Keterangan: CO: Coconut Oil; FO: Fish Oil; OO: Olive Oil; PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid; SFA: Saturated Fatty Acid; SO: Soybean Oil

Dalam metabolisme asam lemak, elongasi dan desaturasi mengubah asam linoleat (LA) → asam arakidonat (AA). Pada kondisi defisiensi asam lemak esensial, simpanan tubuh omega-3 dan omega-6 berkurang, menyebabkan penurunan asam arakidonat (AA) dan peningkatan lipogenesis *de novo*. Asam oleat (omega-9) dapat diproduksi secara endogen melalui elongasi dan desaturase. Mekanisme ini mempertahankan jumlah ikatan ganda pada sel membran untuk membentuk integritas struktur sel. Lemak tubuh dimetabolisme dan disimpan di dalam hati. Peningkatan kandungan lemak dapat menyebabkan metabolisme lemak dari kelebihan trigliserida perifer, penyimpanan dalam adiposa, penurunan *export* lemak dari hati sebagai VLDL, peningkatan lipogenesis *de novo*, dan penurunan beta oksidasi dalam asam lemak. Saat terjadi peningkatan lemak tersaturasi membentuk simpanan lemak dan mediator inflamasi, asam lemak *polyunsaturated*, terutama asam lemak omega-3 berperan sebagai hepatoprotektif. Omega-3 menurunkan sintesis asam lemak dan oksidasi asam lemak tersaturasi. Sedangkan asam lemak *monounsaturated* menurunkan kandungan lemak hati, dan mencegah terjadinya akumulasi lemak dan steatosis.⁽⁵¹⁾



Gambar 11. Metabolit Omega-3 dan Omega-6.⁽⁵³⁾

Produk asam lemak omega-6 adalah mediator pro inflamasi, sedangkan EPA (*omega-3 derived*) merupakan antiinflamasi.⁽²⁾ Jika AA memberikan efek proinflamasi, EPA dan DHA memberikan efek antiinflamasi melalui mekanisme imunomodulasi.⁽³³⁾ ALA membentuk produk EPA, termasuk

leukotrien 5 dan prostaglandin 3 (prostaglandin E3, *thromboxane* A3). EPA berperan penting dalam prostaglandin 3 dan tromboksan melalui jalur COX dan leukotrien 5 melalui jalur LOX. EPA berperan sebagai substrat kompetitif terhadap COX and LOX. ALA dan asam lemak omega-3 menghambat aktivitas omega-6 sehingga menghambat produksi AA. Adanya EPA menyebabkan mediator bergeser menjadi kondisi antiinflamasi. EPA dan DHA berikatan dengan PPARs α/γ dan *G-protein coupled receptors (GPR) 120 and 40*. Ikatan tersebut menyebabkan penghambatan degradasi I κ B (*the inhibitory subunit of NF- κ B*) melalui penurunan proses fosforilasi dan menurunkan NF- κ B. Omega-3 FA-PPAR- γ unit dapat berinteraksi dan menghambat NF- κ B dengan cara mencegah migrasi nukleus dan proses transkripsi. Omega-3 FA-PPAR- γ unit dapat berinteraksi dan menghambat NF- κ B dengan cara mencegah migrasi nukleus dan proses transkripsi.⁽⁵¹⁾

GENERASI EMULSI LEMAK INTRAVENA



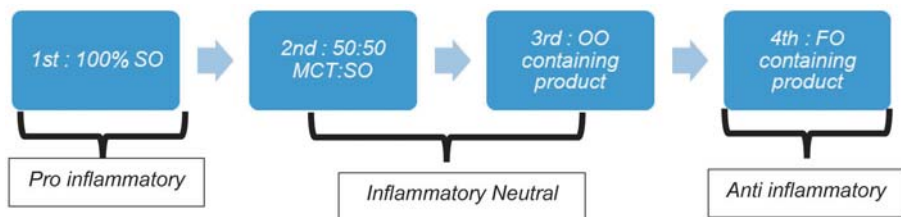
Saat ini, emulsi minyak kedelai yang tinggi asam linoleat masih digunakan pada sebagian besar studi sebagai referensi. Campuran emulsi lemak MCT/LCT saat ini masih digunakan sebagai standar. Beberapa literatur juga menyimpulkan bahwa emulsi minyak zaitun aman, ditoleransi baik, dan memiliki efek positif terhadap fungsi hati. Pemberian emulsi lemak yang diperkaya minyak ikan dapat menurunkan lama perawatan pada pasien dengan penyakit kritis. Penambahan minyak ikan dapat mencegah respons stres terhadap endotoksin. Minyak ikan meningkatkan kandungan EPA dan DHA pada membran sel dan menurunkan sintesis mediator inflamasi, seperti eikosanoid, sitokin, TNF- α , IL-6, dan IL-8.⁽¹⁾ Berdasarkan ESPAN, pemberian EPA dan DHA direkomendasikan pada emulsi lemak karena berperan dalam proses inflamasi.

Tabel 12. Formula emulsi lemak intravena.⁽⁷⁾

Produk	Asam lemak total (konsentrasi %)	Komposisi (%)	Generasi	Kcal/L	pH	Osmolalitas (mOsm/L)
Intralipid ^A	10	100 SO	Pertama	1.100	6–8,9	260
Intralipid ^A	20	100 SO	Pertama	2.000	6–8,9	260
Nutrilipid ^B	20	100 SO	Pertama	2.000	6–8,9	390
Lipofundin MCT/LCT10%	10	50:50 SO(LCT):MCT	Kedua	1.022	7,4	345
Lipofundin MCT/LCT 20%	20	50:50 SO (LCT):MCT	Kedua	1.908	7,4	380
Lipovenous MCT ^C	20	50:50 SO:MCT	Kedua	1.950	6,5–8,7	273
Structolipid 20%	20	64:36 SO:MCT	Kedua	1.960	8	350
ClinOleic	20	80:20 OO:SO	Ketiga	2.000	6–8	270
Clinolipid	20	80:20 OO:SO	Ketiga	2.000	6–9	260
Lipidem atau Lipoplus	20	50:40:10 MCT:SO:LCT	Keempat	1.910	6,5–8,5	410
SMOFlipid	20	30:30:25:15 SO:MCT:OO:FO	Keempat	2.000	8	380
Omegaven	10	100 FO	Keempat	1.120	7,5–8,7	308-376

Generasi emulsi lemak intravena diklasifikasikan menjadi empat kategori, antara lain sebagai berikut.⁽⁷⁾

1. Generasi pertama: proinflamasi.
2. Generasi kedua: inflamasi netral.
3. Generasi ketiga: inflamasi netral.
4. Generasi keempat: antiinflamasi.



Gambar 12. Generasi Emulsi Lemak Intravena.⁽⁷⁾

GENERASI PERTAMA

Emulsi lemak intravena generasi pertama berbasis minyak kedelai/*Soybean oil-based intravenous fat emulsion* (SO-IVEF) sudah lama digunakan sebagai generasi pertama nutrisi parenteral (7,10,35). Beberapa contoh produk lemak intravena yang mengandung 100% SO antara lain Intralipid, Nutrilipid, Liposyn III, Ivelip, Lipovenoes, Intralipos 10%, Lipofundin-N, Soyacal, dan Intrafat.^(7,53) SO-IVEF mengandung asam lemak PUFA omega-6 (50%), omega-3 (10%), omega-9 (15%), dan trigliserida rantai panjang. Perbandingan kandungan omega-6:omega-3 pada SO-IVEF adalah 7:1.⁽³³⁾ SO-IVEF tidak mengandung asam eikosapentanoat atau asam dekosahexaenoat, namun mengandung 15% asam lemak *saturated* dan 85% asam lemak *non-saturated*.⁽⁷⁾

Penggunaan SO-IVEF menyebabkan penurunan sistem imun yang disebabkan oleh komponen SO-IVEF berupa asam lemak rantai panjang, fitosterol, tingginya kadar omega-6, dan rendahnya kandungan alfa tokoferol.⁽⁹⁾ Beberapa studi mengatakan bahwa pemberian SO-IVEF yang mengandung omega-6 memberikan dampak terjadinya peningkatan petanda inflamasi seperti TNF alfa, Interferon gamma dan IL-6.^(54,55) Kelebihan omega-6 dalam tubuh menyebabkan ketidakseimbangan asam lemak pada sel membran dan menyebabkan produksi mediator inflamasi dan berdampak pada terjadinya supresi imun tubuh.⁽⁵⁶⁾

Proses inflamasi yang diinduksi oleh omega-6 dapat memengaruhi luaran pada pasien. Selain itu, penggunaan emulsi lemak berbasis minyak kedelai memiliki keterbatasan pada anak yang menderita alergi kedelai, sehingga dapat menyebabkan terjadinya defisiensi asam lemak esensial. Dalam komposisinya, SO-IVE mengandung fitosterol yang merupakan senyawa yang biasa ditemukan pada tanaman. SO-IVE meningkatkan kandungan fitosterol dalam darah dan dapat mengganggu aliran bilier dan dapat meningkatkan risiko terbentuknya batu empedu.⁽⁷⁾ Dalam studi *in vivo* pada bayi babi prematur, didapatkan bahwa serum *direct bilirubin*, *gamma glutamyl transferase* (GGT), dan asam empedu plasma meningkat setelah 14 hari pemberian nutrisi parenteral dan tertinggi pada kelompok SO namun kandungan fitosterol memiliki hubungan yang lemah dengan kejadian kolestasis.⁽⁵⁷⁾

Pada kasus anak dengan penyakit kritis, terjadi peningkatan ROS dan mediator inflamasi karena rendahnya aktivitas antioksidan. ROS dapat bereaksi dengan ikatan ganda pada lemak *non-saturated* sehingga memproduksi lemak peroksidasi yang tidak stabil yang dapat menyebabkan kematian sel. Banyaknya jumlah ikatan ganda pada PUFA yang menjadi target peroksidasi lemak dapat meningkatkan risiko terjadinya stress oksidatif.⁽³⁶⁾ Oleh karena itu, saat ini telah berkembang beberapa produk emulsi lemak intravena dengan komposisi yang berbeda sebagai pengganti PUFA untuk menurunkan risiko terjadinya stress oksidatif dan meningkatkan luaran pasien.^(7,36)

GENERASI KEDUA LEMAK INTRAVENA

Generasi kedua lemak intravena mengandung 50:50 campuran SO:MCT. SO di dalam produk lemak intravena generasi kedua lebih dikenal sebagai lemak LCT berdasarkan pabrik pembuatnya.⁽⁷⁾ Contoh generasi kedua, antara lain: Structolipid 20% (64% LCT–36% MCT), Lipofundin MCT/LCT (50% MCT-50% LCT), dan Lipovenoes MCT (50% LCT-50% MCT).⁽⁵³⁾ Dibanding dengan LCT, MCT memiliki sifat imunologis yang netral serta memiliki kandungan omega-6 dan fitosterol yang lebih rendah.⁽⁵⁸⁾ Metabolisme MCT berbeda dengan LCT. MCT membutuhkan sedikit karnitin untuk memasuki mitokondria. Minyak yang kaya MCT (yang dapat berasal dari minyak kelapa seperti asam *caproate*) lebih resistan terhadap kerusakan oksidatif.⁽⁶⁾

Studi pada tikus wistar tahun 2012 menunjukkan bahwa penggantian SO dengan MCT/SO menurunkan frekuensi terjadinya nekrosis pada kolon melalui modulasi ekspresi sitokin.⁽⁵⁵⁾ MCT memiliki kelebihan, yaitu memiliki kemampuan oksidasi yang lebih cepat sehingga mampu memberikan energi lebih cepat daripada SO. Selain itu, MCT lebih mudah dieliminasi dari sirkulasi dan memiliki afinitas terhadap albumin lebih rendah dibandingkan LCT. Komponen MCT berasal dari minyak kelapa dan minyak kacang yang terdiri dari 71% *caprylic acid* dan 22% *capric acid*.⁽⁷⁾ Namun, MCT dalam metabolismenya lebih mudah terjadi pemecahan sehingga meningkatkan produksi keton pada pasien dengan penyakit kritis.⁽⁶⁾

GENERASI KETIGA LEMAK INTRAVENA

Generasi ketiga lemak intravena mengandung 80:20 OO:SO, seperti ClinOleic (komponen: SFA 15%, MUFA 65%, dan PUFA 20%),^(7,53) terdapat peningkatan kandungan omega-6 dibandingkan omega-3.⁽⁷⁾ ClinOleic berupa cairan yang menyerupai susu. ClinOleic 20% adalah cairan isotonis yang memiliki osmolaritas 345 mOsmL/kg air dan kandungan energi 8.360 MJ (2.000 kcal)/L.⁽⁵⁹⁾

GENERASI KEEMPAT LEMAK INTRAVENA

Generasi keempat lemak intravena mengandung minyak ikan.⁽⁷⁾ Contoh generasi keempat, antara lain: Omegaven[®] (Fresenius Kabi, Germany), Lipoplus[®]/Lipidem[®] (B. Braun, Germany), dan SMOFlipid[®] (Fresenius Kabi, Germany). Omegaven[®] mengandung 10% emulsi minyak ikan. Lipoplus[®] mengandung campuran 50% MCT, 40% minyak kedelai, dan 10% minyak ikan. SMOFlipid[®] mengandung 30% minyak kedelai, 30% MCT, 25% minyak zaitun, dan 15% minyak ikan. Komponen aktif minyak ikan, antara lain n-3 LC-PUFAs, *eicosapentaenoic acid* (EPA, C20:5 n-3), *docosahexaenoic acid* (DHA, C22:6 n-3), dan n-6 LC-PUFA *arachidonic acid* (AA, C20:4 n-6).⁽³³⁾ Minyak ikan merupakan sumber utama EPA dan DHA,⁽⁷⁾ yang merupakan komponen bioaktif omega-3. Efek emulsi lemak yang disebutkan “kaya minyak ikan” atau “kaya omega-3” adalah menunjuk pada kandungan LC-PUFAs EPA, dan DHA.⁽³³⁾

Tingginya kandungan omega-3 diharapkan dapat memberikan efek antiinflamasi yang besar⁽⁷⁾ karena asam lemak omega-3 dapat menghambat fungsi inflamasi dengan menurunkan proliferasi limfosit, sitotoksitas sel NK, produksi sitokin, dan produksi antibodi. Selain itu, omega-3 dapat menekan respons neutrofil terhadap leukoriene B₄, menurunkan kemampuan *Antigen-Presenting Cell* (APC), dan menurunkan ekspresi dari HLA kelas II terhadap fagositosis⁽³³⁾. Minyak ikan merupakan suplemen yang digunakan dalam manajemen disfungsi metabolik yang berhubungan dengan peningkatan lemak serum, glukosa, resistansi insulin, dan steatosis. EPA dan DHA memiliki efek

mengubah ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lemak dan glukosa, yaitu menekan transkripsi gen yang mengkode faktor transkripsi, seperti *sterol regulatory element binding protein*, *carbohydrate responsive element binding protein*, *specific lipogenic enzyme*, dan menginduksi ekspresi gen yang mengkode enzim yang terlibat dalam oksidasi peroksisomal dan mikrosomal FA.⁽²⁾

Omega-3 menurunkan akumulasi lemak di dalam sel hati. Asam lemak *saturated* lebih hepatotoksik dibandingkan asam lemak *nonsaturated* disebabkan oleh aktivasi jalur oksidasi asam lemak melalui reseptor nukleus, seperti PPARa. Minyak ikan menyebabkan aktivasi PPARa sehingga menginduksi proliferasi peroksisom dan meningkatkan regulasi gen yang terlibat di dalam oksidasi asam lemak peroksisom dan mitokondria sehingga menurunkan akumulasi metabolit lemak di sel hati. PPARa menurunkan konsentrasi trigliserida serum melalui regulasi transkripsi apolipoprotein densitas besar dan sangat rendah yang meningkatkan lipolisis dan bersihan zat sisa.⁽²⁾

Mekanisme lain yang menyebabkan tingginya risiko terjadinya hepatotoksisitas pada pemberian asam lemak *saturated* adalah melalui aktivasi inflamasi selular. Asam lemak *saturated* dapat menyebabkan aktivasi inflamasi sel, tidak hanya sebagai pemicu terjadinya lipotoksisitas melainkan juga bekerja sebagai ligan TLR4. DHA dapat menghambat induksi TLR-4 yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi. Oleh karena itu, munculnya generasi terbaru emulsi lemak intravena yang diperkaya minyak ikan diharapkan dapat mengubah keseimbangan pada jalur inflamasi hepar dan fungsi metabolik selama nutrisi parenteral.⁽²⁾

Tabel 13. Kandungan Lemak dalam Emulsi Lemak Intravena.⁽⁶⁰⁾

Merk	Intralipid	Lipofundin	Clinoleic	Structolipid
Tipe emulsi	Kedelai	MCT/LCT	20% Minyak Zaitun/ Kedelai	MCT/LCT
Generasi	1	2	2	2
Asal Minyak				
Kedelai	100	50	20	64
Kelapa	0	50	0	36

Merk	Intralipid	Lipofundin	Clinoleic	Structolipid
Zaitun	0	0	80	0
Ikan	0	0	0	0
Konsentrasi W3 (g/L)				
Rasio W6:W3	7:1	7:1	9:1	7:1
Linoleat	44-62	27	18.5	35
Alfa Linolenat	4-11	4	2	5
Alfa Tokoferol (mg/L)	38	85 ± 20	32	6.9
EPA	0	0	0	0
DHA	0	0	0	0
Fitosterol (mg/L)	348	NA	327 ± 8	NA

Keterangan: DHA: *docosahexaenoic acid*; EPA: *eicosapentaenoic acid*; LCTs: *long-chain triglycerides*; MCTs: *medium-chain triglycerides*; MSF:MCTs/soybean/fish; SMOF: *soybean/MCTs/olive/fish*

SMOFlipid adalah emulsi lemak generasi terbaru yang memiliki sifat fisik stabil selama 2 hari dan sifat kimia yang stabil dalam 24 jam. Oleh karena itu, SMOFlipid baik diberikan pada populasi neonatus karena memberikan 90% kandungan vitamin E dan tidak meningkatkan proses peroksidasi dalam tubuh.^(61,62) Emulsi lemak campuran minyak kedelai, minyak zaitun, dan minyak ikan memiliki kemampuan yang lebih lemak untuk membentuk aglutinasi dengan CRP sehingga cocok untuk pasien dengan kadar CRP yang tinggi. Penurunan nilai CRP dapat pula disebabkan akibat penurunan inflamasi yang terjadi dengan pemberian emulsi lemak kaya fosfokolin dan mencegah terjadinya *fat overloading syndrome* karena mengalami aglutinasi dengan lemak endogen/lemak eksogen.⁽⁶³⁾

Namun, sebuah laporan kasus di *Children's Hospital Zagreb*, Kroasia melaporkan anak usia 2 tahun dengan *short bowel syndrome* menderita "*fat overload syndrome*" (takikardi, takipneu, dan asidosis metabolik) akibat pemberian infus cepat SMOFlipid yang mengandung 20% minyak kedelai, MCT, minyak zaitun, dan minyak ikan. Anak tersebut mendapatkan infus SMOFlipid 100 ml 20% SMOFlipid dalam 30 menit (20 gram, 1,75 gram/kg/hari, 3,6 g/kg/jam), dan setelah 1 jam terjadi keluhan muntah, sesak, demam subfebris, dan pucat.⁽²⁹⁾

Tabel 14. Kandungan Lemak dalam Emulsi Lemak Intravena.⁽⁶⁰⁾

Merk	Lipoplus	SMOFlipid	Omegaven
Tipe emulsi	Kedelai/MCT/W3-SMOF	Kedelai/MCT/Zaitun/W3-SMOF	Ikan
Generasi	3	3	3
Asal Minyak			
Kedelai	40	30	0
Kelapa	50	30	0
Zaitun	0	25	80
Ikan	10	15	100
Konsentrasi W3 (g/L)	4,5	15,5	37,3
Rasio W6:W3	2,7:1	2,5:1	1:8
Linoleat	25,7	21,4	4,4
Alfa Linolenat	3,4	2,5	1,8
Alfa Tokoferol (mg/L)	190 ± 30	200	150 ± 296
EPA	3,7	3	19,2
DHA	2,5	2	12,1
Fitosterol (mg/L)	NA	47,6	0

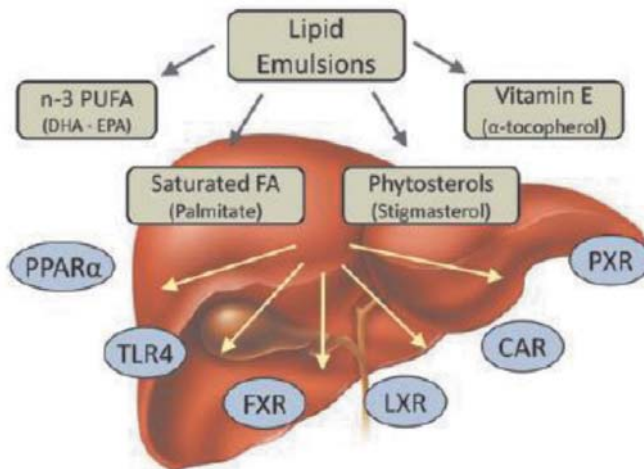
Keterangan: DHA: *docosahexaenoic acid*; EPA: *eicosapentaenoic acid*; LCTs: *long-chain triglycerides*; MCTs: *medium-chain triglycerides*; MSF: *MCTs/soybean/fish*; SMOF: *soybean/MCTs/olive/fish*

KOMPLIKASI NUTRISI PARENTERAL YANG DISEBABKAN OLEH PEMBERIAN EMULSI LEMAK

Selain itu, pemberian nutrisi lemak jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya *Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease* (PNALD) yang berhubungan dengan kandungan emulsi lemak intravena dalam nutrisi parenteral.⁽⁵⁾

PNALD adalah kondisi kolestasis, peningkatan bilirubin terkonjugasi > 2 mg/dL setidaknya dalam 2 minggu berturut-turut,⁽¹⁹⁾ dengan angka kejadian pada anak yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang sekitar 15–40%. Namun, risiko terjadinya PNALD lebih tinggi pada dewasa, yaitu 30–60%.⁽⁵⁾ Mekanisme yang mendasari terjadinya PNADL sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun diduga beberapa kandungan dari emulsi

lemak intravena, seperti fitosterol berperan penting dalam perkembangan PNALD.⁽⁶⁴⁾



Keterangan: CAR = Constitutive Androstane Receptor; DHA = Docosahexanoic Acid; EPA = Eicosapentanoic Acid; FXR = Farnesoid X Receptor; EPA = Eicosapentaenoic Acid; FXR = Farnesoid X Receptor; LXR = Liver X Receptor; PPARalfa = Peroxisome Proliferator Activated Receptor; PXR = Pregnane X Nuclear Receptor; TLR4 = Toll-Like Receptor 4

Gambar 13. Skema Komponen Emulsi Lemak Intravena dan jalur Sinyal Reseptor yang Memengaruhi PNALD.⁽²⁾

PNALD ditandai dengan adanya akumulasi lemak intrahepatal, steatosis, resistansi insulin, dan inflamasi.⁽²⁾ PNALD dapat menyebabkan steatosis, kolestasis, kolelitiasis, fibrosis hati, hipertensi portal, hingga penyakit hati stadium akhir.⁽⁹⁾ Patobiologi steatohepatitis terjadi melalui mekanisme hipotesis “two-hit”. Akumulasi lemak intrahepatal yang terjadi diikuti oleh “hit” kedua yang menyebabkan fibrosis jaringan.⁽²⁾ Tahapan awal cedera hati dapat menyebabkan terjadinya steatosis dan menjadi steatohepatitis yang dimediasi oleh TNF- α serta mediator inflamasi lainnya yang dilepaskan oleh sel Kupffer selama terjadinya proses inflamasi.⁽⁵¹⁾ Penyebab PNALD dibagi menjadi 2 kategori, antara lain penyebab yang berhubungan dengan nutrisi dan nonnutrisi. Faktor yang berhubungan dengan nutrisi parenteral dan non nutrisi yang berpengaruh pada PNALD disajikan dalam Tabel 15.⁽⁵⁾

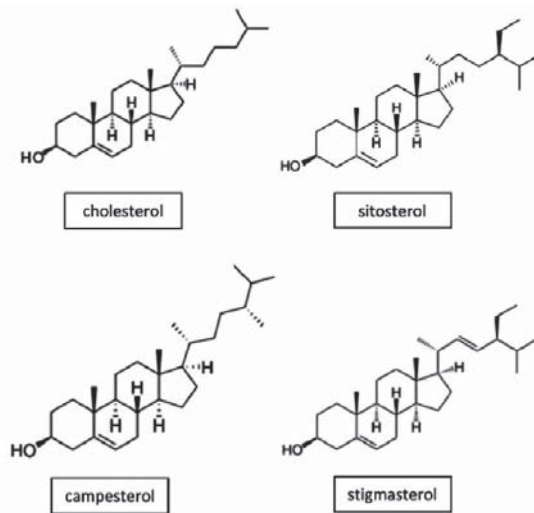
Beberapa komponen emulsi lemak intravena yang disebutkan dapat menyebabkan atau mencegah terjadinya PNALD, antara lain asam lemak, rasio omega-3 dan omega-6, fitosterol, serta kandungan vitamin E dalam nutrisi parenteral.^(2,64) Fitosterol memiliki komponen yang sama dengan asam empedu. Tingginya kadar fitosterol darah berhubungan dengan risiko kolestasis. Fitosterol menghambat pengeluaran asam empedu sehingga terjadi akumulasi asam empedu di dalam hepar.⁽²⁰⁾ Beberapa studi menyebutkan bahwa fitosterol berhubungan dengan PNALD yang dapat merusak mekanisme seluler sintesis asam empedu dan ditranspor oleh *antagonizing hepatocyte* FXR. Namun, kondisi kurangnya stimulasi FXR oleh asam empedu pada anak yang mendapatkan nutrisi parenteral dapat dipengaruhi oleh mikrobiota usus dan bakteri yang berperan dalam metabolisme asam empedu.⁽²⁾

Tabel 15. Faktor Terjadinya PNALD.⁽⁵⁾

Faktor yang berhubungan dengan nutrisi parenteral	Faktor non nutrisi parenteral hanya pada anak	Faktor non nutrisi pada anak dan dewasa
Durasi	Prematur	Episode sepsis berulang
Masukan kalori yang tinggi	Berat badan lahir rendah	Pemberian makan yang terlambat
Lemak > 1 gram/kg/hari	Durasi pemberian antibiotik setelah operasi saluran pencernaan pada infant	Sisa panjang usus
Defisiensi Cistein dan Taurin	Laparotomi	Penyakit primer yang mendasari
Defisiensi Choline	<i>Gastroschisis</i> dan <i>Atresia Jejunum</i>	Obat-obatan hepatotoksik

Konsumsi asam linoleat yang berlebihan di dalam tubuh akan diubah menjadi asam arakidonat yang merupakan prekursor proinflamasi (seperti TNF alfa, IL-6, dan molekul lainnya). Mediator pro-inflamatori tersebut menyebabkan inflamasi kronis di hati dan menimbulkan kolestasis dan fibrosis. Asam linoleat dapat mengalami peroksidasi yang memproduksi lemak peroksidase dan memicu terjadinya reaksi inaktivasi enzim, protein, dan komponen lainnya yang berperan pada viabilitas sel.⁽²⁰⁾ Studi *in vivo*

menyebutkan bahwa terdapat supresi dari *hepatic expression* dari *farnesoid X receptor* (FXR), *cholesterol 7-hydroxylase* (CYP7A1), dan *plasma 7-hydroxy-4-cholesten-3-one* (C4) pada kelompok yang mendapatkan emulsi lemak intravena dan protein CYP7A1 meningkat pada kelompok dengan emulsi lemak berbasis SO.⁽⁵⁷⁾



Gambar 14. Struktur Sterol.⁽⁶⁵⁾

Fitosterol dan kolesterol dieliminasi oleh transporter pada sel hepar. Sterol dapat dieliminasi melalui konversi ke asam lemak dan disekresikan ke dalam empedu. Sterol diabsorpsi oleh sel usus dan dieliminasi ke dalam usus. Pada minyak yang berasal dari tanaman, kandungan fitosterol berhubungan dengan asam lemak omega-6. Pemberian nutrisi parenteral dapat mengubah transporter pada kanalikuli bilier sehingga menurunkan ekspresi MDR2 (*multidrug resistance 2 P-glycoprotein*), mRNA dan fungsi transporter (seperti phosphatidylcholine). Kolesterol adalah substrat untuk sintesis asam empedu. Ambilan kolesterol melalui HepG2 dapat dihambat oleh emulsi lemak berbasis SO atau oleh partikel fosfolipid di dalamnya. Adanya penghambatan ambilan kolesterol dapat menyebabkan penurunan sintesis asam empedu dan memicu terjadinya kolestasis.⁽⁶⁵⁾

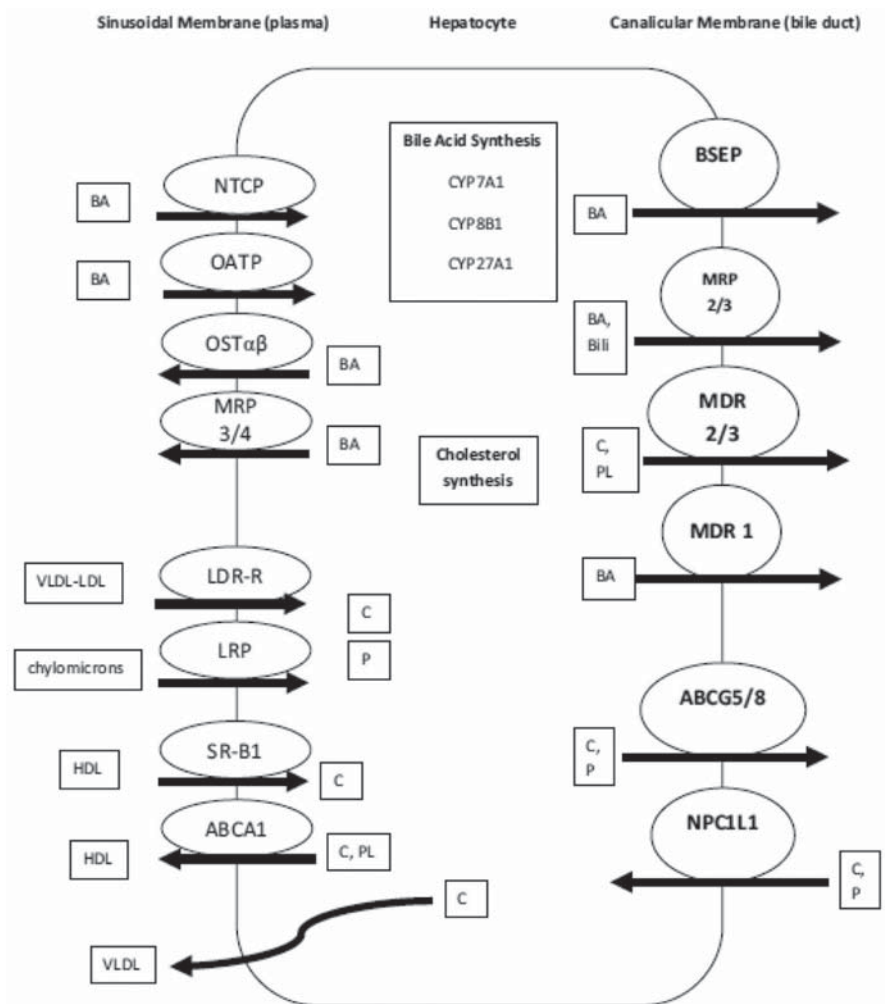
Tabel 16. Jenis Sterol pada Beberapa Merk Emulsi Lemak.⁽⁶⁵⁾

Lipid Emulsion	Cholesterol	β -sitosterol	Campesterol	Stigmasterol
Soy bean				
a. Ivelip	74.9 \pm 1.3	277.0 \pm 5.6	51.6 \pm 1.2	59.4 \pm 1.3
b. Intralipid	274.1 \pm 3.6	302.6 \pm 2.0	55.4 \pm 0.5	65.1 \pm 0.5
c. Liposyn III	63.6 \pm 2.9	390.7 \pm 18.7	94.3 \pm 4.3	93.4 \pm 3.7
d. Lipofundin N	217.5 \pm 2.4	420.3 \pm 4.7	85.9 \pm 1.0	96.5 \pm 0.9
MCT/LCT				
e. Lipofundin MCT	219.4 \pm 2.9	191.6 \pm 3.2	30.9 \pm 0.6	46.0 \pm 1.0
f. Structolipid	280.4 \pm 0.5	240.0 \pm 0.6	44.0 \pm 0.4	48.8 \pm 0.3
Olive/soybean				
g. Clinolipid	109.7 \pm 0.4	240.6 \pm 2.1	13.3 \pm 0.1	12.2 \pm 0.0
Fish oil containing				
h. Omegaven	265.0 \pm 3.8	ND	1.0 \pm 0.1	1.4 \pm 0.4
i. SMOF	423.6 \pm 19.2	131.6 \pm 7.1	20.5 \pm 1.0	18.5 \pm 0.8

Keterangan: nilai dalam \pm SD ($\mu\text{g/mL}$). LCT: long-chain triglycerides; MCT: medium-chain triglycerides; ND: not detected; SMOF: SMOFlipid

Pada Tabel 6 didapatkan bahwa emulsi lemak berbasis SO kaya akan kandungan beta sitosterol dan stigmasterol. Fitosterol terdapat dalam semua jenis emulsi lemak. Namun, kandungan fitosterol tertinggi terdapat pada minyak tanaman. Kandungan kolesterol tertinggi terdapat pada SMOFlipid. Sedangkan Omegaven memiliki kandungan stigmasterol paling sedikit.⁽⁶⁵⁾

Jika melihat mekanisme pembentukan asam empedu di atas, emulsi lemak berbasis SO yang kaya fitosterol menurunkan ekspresi reseptor FXR, reseptor LXR, *the canalicular bile acid transporter* (BSEP), transporter bilirubin terkonjugasi (MRP2), eksporter fitosterol/kolesterol (ABCG5/8). Pada nutrisi parenteral yang mengandung fitosterol, fitosterol menekan induksi ABCG5 dan ABCG8 yang dibutuhkan untuk mentranspor fitosterol ke luar sel hati. ABCG5/8 diatur oleh LXR. Kadar mRNA LXR rendah pada hewan yang mendapatkan nutrisi parenteral berbasis SO dibandingkan dengan FO.⁽⁶⁵⁾



Keterangan: ABCA1, ATP-binding cassette subfamily A member 1 protein; ABCG5/8, ATP-binding cassette subfamily G member 5/8 proteins; BA, bile acids; Bili, bilirubin; BSEP, bile salt export pump (ABCB11); C, cholesterol; CYP7A1, cholesterol 7- α hydroxylase; CYP8B1, sterol-12 α -hydroxylase; CYP27A1, sterol 27-hydroxylase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LDL-R, low-density lipoprotein receptor; LRP, low-density lipoprotein receptor related protein; MDR1, multidrug resistance 1 P-glycoprotein; MDR 2/3, multidrug resistance 2/3 P-glycoprotein (also known as ABCB4); MRP 2/3, multispecific organic anion transporter 2/3; MRP 3/4, multispecific organic anion transporter 3/4; NPC1L1, Niemann-Pick C1-Like 1; NTCP, sodium-taurocholate cotransporter; OATP, organic anion transporting polypeptide; OST α/β , organic solute transporter α/β ; P, phytosterols; PL, phospholipids; SR-B1, scavenger receptor B1; VLDL, very low density lipoproteins

Gambar 15. Mekanisme Pembentukan Asam Empedu.⁽⁶⁵⁾

Studi eksperimental yang dilakukan oleh Kasmi *et al.* (2013) menunjukkan, kandungan fitosterol, terutama stigmasterol dalam emulsi lemak intravena berbasis SO dapat menyebabkan kolestasis dan aktivasi makrofag hati pada PNALD melalui mekanisme supresi transporter asam empedu, bilirubin, dan sterol yang dimediasi oleh fitosterol. Stigmasterol menyebabkan supresi ekspresi transporter kanalikuli bilier (*Abcb11/BSEP*, *Abcc2/MRP2*) melalui sifat antagonisme terhadap reseptor *Fxr* and *Lxr* dan kegagalan regulasi *hepatic sterol exporters* (*Abcg5/g8/ABCG5/8*).⁽⁶⁴⁾ Studi RCT di Italia (2013) menunjukkan bahwa pada bayi prematur yang diberi emulsi lemak berbasis SO memiliki kandungan fitosterol dalam darahnya yang lebih tinggi dibandingkan pada bayi yang mendapat emulsi lemak campuran dengan minyak ikan dan MCT.⁽⁶⁶⁾ Asam lemak omega-3 dan vitamin E disebutkan dapat menurunkan risiko terjadinya steatosis, inflamasi, dan resistansi insulin, namun untuk mencegah PNALD masih membutuhkan studi lebih lanjut.⁽²⁾

Selain PNALD, *intestinal failure-associated liver disease* (IFALD) dapat terjadi pada 66% anak yang mendapatkan nutrisi parenteral jangka panjang.⁽⁶⁷⁾ IFALD adalah ketidakmampuan usus mengabsorpsi cairan walaupun sedikit dan energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan pertumbuhan.⁽²⁰⁾ Kriteria IFALD, antara lain: bilirubin terkonjugasi ≥ 2 mg/dL pada bayi dengan durasi nutrisi parenteral ≥ 14 hari dan tidak ada penyebab kolestasis.⁽⁶⁸⁾ Pada IFALD dapat terjadi peningkatan kadar enzim hati dan pada pemeriksaan biopsi hepar didapatkan gambaran kolestasis, steatosis, lipidosi, hingga *cirrhosis*.⁽⁶⁹⁾ IFALD membutuhkan nutrisi parenteral jangka panjang, tetapi di sisi lain IFALD dapat merupakan komplikasi penggunaan nutrisi parenteral jangka panjang.^(19,69)

Adanya dismotilitas, malabsorpsi, dan ketidakmampuan usus menyebabkan nutrisi enteral tidak dapat diberikan sehingga IFALD membutuhkan nutrisi parenteral jangka panjang terutama pada bayi. Nutrisi parenteral pada *Intestinal failure* merupakan jembatan adaptasi usus yang memberikan asupan nutrisi dan cairan untuk mencegah terjadinya dehidrasi dan memicu pertumbuhan. Namun, IFALD dapat terjadi beberapa minggu

setelah pemberian nutrisi parenteral terutama pada bayi prematur dan berat badan lahir rendah.⁽⁶⁹⁾ Prematuritas, berat badan lahir rendah, *short bowel syndrome*, usia gestasi kurang, durasi pemberian, reseksi usus, dan sepsis merupakan faktor risiko terjadinya IFALD pada pemberian nutrisi parenteral.^(7,60,70) Namun, menurut Iyer dalam *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (2011), IFALD merupakan terminologi baru untuk menggantikan PNALD.⁽⁷¹⁾ Sebanyak 2/3 pasien dengan *intestinal failure* akan menjadi PNALD yang kemudian disebut dengan IFALD (67). Tidak ada kejadian IFALD yang terjadi tanpa adanya pemberian nutrisi parenteral. Namun, PNALD dapat terjadi tanpa adanya *intestinal failure*.⁽⁷¹⁾ Beberapa penelitian terkait pengaruh emulsi lipid disajikan pada Tabel 17.

Tabel 17. Penelitian pada Emulsi Lemak Intravena

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Kotiya et al., 2016 <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> . 2016; 70:11:06-15 (67)	23 RCT pada bayi prematur <i>Systematic Review dan Meta-Analysis</i>	Emulsi lemak 50% SO vs Emulsi lemak+FO Subjek yang mendapatkan emulsi lemak berbasis FO memiliki insiden kolestasis lebih rendah (relative risk (RR) = 0.50; 95% confidence interval (CI) = 0.27–0.92, P = 0.03) dibandingkan SO. Emulsi lemak berbasis FO cenderung meningkatkan parameter pertumbuhan : penambahan berat badan, lingkaran kepala, waktu <i>regain weight</i> (mean difference (MD) = 0,24; 95% CI = – 0,63–0,15)
Hojdak et al., 2016 <i>JPGN</i> . 2016; 62: 776–792 (20)	23 RCT : 17 pada bayi prematur; 2 pada anak; 1 pada neonatus; 3 pada bayi dan anak <i>Systematic Review dan Meta-Analysis</i>	SO vs Emulsi Lemak+FO (SMOFlipid) 17 pada bayi preterm dengan durasi pendek 2 pada anak dengan durasi pendek 1 pada neonatus dengan durasi lama 3 pada infant dan anak dengan durasi lama Meta-analysis → tidak ada perbedaan kejadian kolestasis dan peningkatan bilirubin pada penggunaan berbagai jenis emulsi lemak durasi pendek Metaanalisis → sulit dilakukan pada penelitian penggunaan emulsi lemak panjang karena data heterogen Penggunaan FO menurunkan enzim hati, level bilirubin pada anak non-kolestasis dibandingkan dengan SO

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Wang <i>et al.</i> , 2016 JPEN.2016; 40(6):842–850 (72)	103 bayi prematur RCT <i>double blind</i>	51 bayi mendapatkan SO 52 bayi mendapatkan OO Bilirubin direk meningkat signifikan pada kelompok SO dibandingkan OO setelah 7 hari
Diamond <i>et al.</i> , 2016 JPEN.2016; XX(X):1-12 (67)	12 bayi (< 24 bulan dengan <i>Short Bowel Syndrome</i> atau <i>intestinal failure</i> RCT	13 intralipid 11 SMOFlipid (>40% total kalori) SMOFlipid → bilirubin terkonjugasi dalam serum menurun hingga 0 µmol/L dibandingkan intralipid (hazard ratio, 10.6; 95%; P=.03) → SMOFlipid menurunkan risiko IFALD pada anak dengan kerusakan usus dibandingkan Intralipid
Uthaya <i>et al.</i> , 2016 <i>Am J Clin Nutr.</i> 2016; 103:1443–52 (73)	168 bayi dengan usia gestasi < 31 minggu RCT	SMOFlipid vs SO Tidak ada perbedaan signifikan antara kandungan lemak intrahepatoseluler antara kelompok SMOF dengan SO [adjusted mean SMOF:SO ratio: 1.1 (95% CI: 0.8, 1.6; P = 0.58) SMOF tidak memengaruhi kandungan lemak intrahepatoseluler.
Lee <i>et al.</i> , 2016 JPEN.2016; 40:437-440 (74)	<i>Case Report</i>	SMOFlipid vs Omegaven (1 gram/kg/hari) Case 1 : P/11 bulan/Dx : <i>extensive Hirschsprung disease</i> (hingga ke jenunum proksimal) → <i>direct bilirubinemia</i> saat 3 months → SMOFlipid ganti Omegaven → penurunan <i>direct bilirubin</i> setelah 60 hari dan IFALD membaik setelah 90 hari Case 2 : L/1 bulan/Dx <i>gastroschisis + megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome</i> → peningkatan <i>direct bilirubin</i> sejak 5 minggu → Omegaven saat bulan ke-5 → penurunan bilirubin dan IFALD membaik setelah 5 bulan
Lavalle <i>et al.</i> , 2016 JPEN.2016; XX(X):1–9 (75)	Bayi babi Eksperimental	SMOFlipid vs Intralipid (SO) masing-masing 10 gram/kg/hari Kontrol : sow fed SO: terjadi peningkatan <i>Parabacteroides</i> (P < .05) SMOFlipid : terjadi peningkatan <i>Enterobacteriaceae</i> (P < .05)

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Turner <i>et al.</i> , 2016 JPEN 2016;40:97-981 (76)	Bayi bayi RCT	100% SO (Intralipid) vs campuran 30% SO, 30% MCT, 25% OO, 15% FO (SMOFlipid) dosis 10 gram/kg/hari SMOFlipid → aliran empedu lebih tinggi ($P = .008$), kadar bilirubin total lebih rendah ($P = .001$) dan kadar CRP lebih rendah ($P = .023$) dibandingkan kelompok dengan SO Kadar w-6 lebih rendah di plasma dan otak pada kelompok SMOFlipid Kadar docosahexaenoic acid (DHA) tidak berbeda
Kenneth <i>et al.</i> , 2016 JPEN.2016; 40:656-671 (8)	Bayi bayi prematur Eksperimental	1) Intralipid; 2) Intralipid + vitamin E; 3) Omegaven; 4) Omegaven + phytosterols (β -sitosterol, campestero, dan stigmasterol) selama 14 hari Kadar bilirubin direk, <i>gamma glutamyl transferase</i> , trigliserida serum, LDL, trigliserida hepar lebih rendah ($P < .05$) pada kelompok 2,3,4. <i>Hepatic cholesterol 7-hydroxylase</i> dan <i>organic solute transporter-a expression</i> lebih rendah ($P < .05$) dan portal plasma FGF19 serta gen <i>microsomal cytochrome P450 2E1 fatty acid oxidation</i> lebih tinggi pada kelompok 2,3,4.
Levit <i>et al.</i> , 2016. JPEN.2016; 40(3): 374–382 (77)	Bayi dengan usia gestasi ≤ 29 minggu RCT	SO dosis rendah (1g/kg/hari) atau dosis kontrol (3g/kg/hari) emulsi lemak intravena Outcome → cholestasis (bilirubin direk $\geq 15\%$ bilirubin total pada 28 hari atau sudah full feed) → tidak ada perbedaan pada kedua kelompok (69% vs. 63%, 95% CI (-0.1, 0.22), $p=0.45$)
Kapoor <i>et al.</i> , 2015 <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 205; 2 (78)	RCT atau <i>quasi-randomised</i> pada bayi prematur (< 37 minggu) <i>Systematic Review dan Meta-Analysis</i>	SO (generasi pertama) vs generasi baru MOFS-LE, e.g. SMOFlipid®; MFS-LE, e.g. Lipidem®; OS-LE, e.g. ClinOleic®; MS-LE, e.g. Lipovenoes MCT®; F-LE, e.g. Omegaven®; BS-LE, e.g. PFE 4501®; Structured LE, e.g. Structolipid®; FO-SO (MOFS-LE, MFS-LE, and F-LE) Tidak ada perbedaan bermakna pada kejadian sepsis, PNALD, kolestasis, durasi ventilasi, NEC, jaundice, intraventricular <i>haemorrhage grade III-V</i> , <i>periventricular leukomalacia</i> (PVL), <i>patent ductus arteriosus</i> (PDA), <i>hypertriglyceridaemia</i> , and <i>hyperglycaemia</i>

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Park <i>et al.</i> , 2015 Nutr.2015; 145:277–83 (70)	36 studi pada <i>infant</i> (termasuk prematur) dan anak usia < 1 tahun <i>Systematic Review</i> dan <i>Meta-Analysis</i>	FO vs emulsi lemak non FO FO → memperbaiki PNAC (OR: 6.14; 95% CI: 2.27, 16.6; P < 0.01) FO tidak memiliki efek yang signifikan terhadap kejadian PNAC (OR:0.56; 95% CI: 0.28, 1.10; P = 0.09) dibandingkan SO dan OO FO efektif memperbaiki PNAC namun tidak mencegah terjadinya PNAC pada bayi yang mendapatkan nutrisi parenteral jangka panjang
Skouroliakou <i>et al.</i> , 2016 Nutrition in Clinical Practice. 2015; 31(2):235– 244 (62)	60 bayi prematur (usia gestasi 26–32 minggu) RCT – double blind	Intervensi: emulsi lemak dengan MCT/w-3 PUFA Kontrol: SO Emulsi lemak dengan MCT/w-3 PUFA berhubungan signifikan dengan tingginya kandungan α tocopherol, EPA, DHA, dan w-3 PUFA, serta rendahnya kadar asam linolenat, total PUFA, dan rasio w-6/w-3 PUFA dibandingkan dengan emulsi lemak SO
Muto <i>et al.</i> , 2015 JPEN.2015;XX(X):1–8 (79)	16 ekor bayi babi usia 2–5 hari dengan berat badan 1,8–2,5kg RCT	SO, n=8; SO+ α -tocopherol, n=8 SO vs SO+E merata aliran empedu (5.91 vs 5.54 μ L/g liver; P =.83), konsentrasi asam empedu (39.2 vs 26.6 μ mol/L;P=.12), konsentrasi total bilirubin (35.2 vs 26.9 μ mol/L;P=.56) Ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme asam empedu tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok Kadar CRP tidak berbeda bermakna (41.8 vs 36.8 μ g/mL;P =.22) dan kadar plasma 8- <i>isoprostane</i> tidak berbeda bermakna (27.9vs26.1pg/mL; P = .77)
Lauriti <i>et al.</i> , 2014 JPEN.2014; 38:70–85 (80)	<i>Systematic Review</i> 23 RCT	Angka kejadian PNAC sesuai dengan lama pemberian nutrisi parenteral (15.7% untuk \leq 1 bulan s/d 60.9% untuk \geq 2 bulan; P<.0001)
Calkins <i>et al.</i> , 2014 JPEN.2014; 38(6): 682–692 (69)	Pasien IFALD usia 2 minggu-18 tahun Kohort	FO vs SO (kontrol) <i>Outcome</i> primer: membaiknya kolestasis <i>Outcome</i> sekunder : transplantasi, kematian, dan <i>full enteral feed</i> 75% kelompok FO → kolestasis membaik dalam waktu 17 minggu vs. 6% pada kelompok SO (p < 0.0001) Kelompok FO memiliki kadar bilirubin direk lebih rendah pada minggu ke-8 (p=0.03), 12, 16, 20 dan 24 (p<0.0001).

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Pawlik <i>et al.</i> , 2014 JPEN.2014 ;38(6):711–716 (81)	Infant dengan BBL<1250 gram RCT	Intervensi → 60 infants: SO-OO-FO (50% volume of soybean and olive oil (20% ClinOleic, Baxter SA, Norfolk, United Kingdom) and a 50% volume of fish oil (10% Omegaven, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)) Kontrol → 70 infants : SO dan OO (20% <i>soybean and olive oil</i> emulsion (20% ClinOleic, Baxter SA). Bayi prematur yang mendapat emulsi FO memiliki risiko terjadinya ROP lebih rendah (risk ratio [RR], 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.24–0.96) dan risiko terjadinya kolestasis lebih rendah (RR, 0.18; 95% CI, 0.055–0.56) dibandingkan emulsi lemak standar Bayi prematur yang mendapat emulsi FO memiliki kadar DHA plasma dan eritrosit pada hari ke-7 (4.5 kali lipat lebih tinggi) dan ke-14 (2.7 kali lipat lebih tinggi).
Vlaardinger <i>et al.</i> , 2014 J. Lipid Res. 2014. 55: 466–477 (57)	Bayi bayi prematur	100% SO, 100% FO, atau campuran SO/MCT/OO/FO Serum direct bilirubin, gamma glutamyl transferase (GGT), dan asam empedu plasma meningkat setelah 14 hari pemberian nutrisi parenteral dan tertinggi pada kelompok SO Terdapat supresi dari <i>hepatic expression</i> dari farnesoid X receptor (FXR), <i>cholesterol 7-hydroxylase</i> (CYP7A1), dan plasma 7 hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) Protein CYP7A1 meningkat pada kelompok dengan SO Ekspresi gen <i>Organic solute transporter alpha</i> (OST) tertinggi pada kelompok SO Kandungan fitosterol memiliki hubungan yang lemah dengan kejadian kolestasis
Finn <i>et al.</i> , 2014 JPEN.2014; 39(6): 656– 667 (9)	9 studi <i>Systematic Review</i>	SO vs MCT-FO-SO Metaanalisis: tidak ada perbedaan bermakna insiden infeksi antara SO vs Kombinasi antara MCT-FO-OO ($P=.846$) MCT-FO-OO menurunkan total bilirubin dengan perbedaan 2.09 mg/dL (95% <i>confidence interval</i> , -4.42 to 0.24) ($P=.08$)

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Premkumar <i>et al.</i> , 2014 <i>Adv. Nutr.</i> 5.2014; 65–70 (82)	Bayi < 6 bulan dengan PNALD Kohort	Resolusi kolestasis pada bayi yang mendapatkan FO yaitu pada hari ke-40
Buschmann <i>et al.</i> , 2014 <i>Mediators of Inflammation</i> .2014; 15 (83)	Tikus tipe C57bl/6wild paling muda usia 8 minggu Experiment	Lipofundin, Smoflipid, dan Clinoleic Terdapat peningkatan jumlah leukosit setelah suntikan Lipofundin dibandingkan dengan emulsi lemak lainnya Terdapat penurunan infiltrasi PMN setelah pemberian Clinoleic
Klein <i>et al.</i> , 2013 <i>Nutrition in Clinical Practice</i> .2013; 28(1):87-94 (84)	PNAC (<1 tahun dan mendapatkan nutrisi parenteral >3 minggu)	SO vs FO Setelah pemberian FO terjadi peningkatan kadar EPA ($P < .017$) (6.3 ± 3.0 s/d 147.8 ± 53.1 $\mu\text{g/mL}$), DHHA (20.7 ± 6.5 s/d 163.7 ± 43.4 $\mu\text{g/mL}$), <i>pristanic acid</i> (0.01 ± 0.01 s/d 0.17 ± 0.03 $\mu\text{g/mL}$), dan <i>phytanic acid</i> (0.06 ± 0.03 s/d 0.64 ± 0.15 $\mu\text{g/mL}$) sedangkan total <i>plasma w-6 fatty acids</i> (termasuk asam linoleat) menurun ($P < .017$). FO meningkatkan kandungan <i>w-3 fatty acids</i> pada bayi prematur tanpa menyebabkan defisiensi <i>w-6</i> pada 8.3 ± 5.8 minggu
Savini <i>et al.</i> , 2013 <i>Am J Clin Nutr.</i> 2013; 98:312–8 (66)	144 bayi preterm (BBL 500–1.249 g) RCT <i>double blind</i>	Kelompok: S [100% <i>soybean oil</i> (SO)], MS [50% <i>medium-chain triglycerides</i> (MCTs) and 50% SO], MSF (50% MCTs, 40% SO, and 10% fish oil (FO)), OS (80% <i>olive oil</i> dan 20% SO), MOSF (30% MCTs, 25% <i>olive oil</i> , 30% SO, dan 15% FO). Konsentrasi b-sitosterol (fitosterol) lebih rendah signifikan pada kelompok MSF vs MS. Tiga pasien (2.1%) menderita kolestasis (1 MS, 1 MSF, dan 1 MOSF) → kejadian kolestasis jarang dan tidak ada perbedaan bermakna pada fungsi hari setelah 6 minggu di kelima kelompok
Nehra <i>et al.</i> , 2013 <i>JPEN</i> .2013; 37:498-505 (85)	<i>Case Control</i> Retrospektif	SO 1 g/kg/hari vs SO 2–3 g/kg/hari Angka kejadian kolestasis tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok (51.7%, 1-g <i>group</i> ; 43.8%, 2- to 3-g <i>group</i> ; $P = .61$) Tidak ada perbedaan saat terjadinya kolestasis di antara kedua kelompok (1 gram : 32.6 ± 24.1 hari; 2-3 gram : 27.7 ± 10.6 hari; $P = .48$)

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Vasudevan <i>et al.</i> , 2013 <i>Nutrition in Clinical Practice</i> . 2013; 28(6): 753–757	15 bayi prematur (rata-rata gestasi 26–28 minggu) <i>Case Control</i>	5 bayi : OO 10 bayi (kontrol) : SO Terdapat penurunan tekanan a pulmonalis pada kelompok OO dibandingkan SO Terdapat penurunan kadar <i>thromboxane/prostaglandin F1</i> alpha ratio di urine pada kelompok OO
Rayyan <i>et al.</i> , 2012 JPEN.2012; 36(1):815-94S (35)	53 bayi prematur Dengan usia gestasi < 34 dan BBL 500–2.000 g <i>RCT double blind</i>	SMOFlipid 20% (kelompok intervensi; n = 26) dan SO (Intralipid 20%, kelompok kontrol; n = 27) selama 7-14 hari Terdapat penurunan yang signifikan pada kadar bilirubin total dan direk pada kelompok dengan SMOFlipid dibandingkan SO ($P < .05$). Kandungan EPA dan DHA lebih tinggi dengan rasio omega6/omega-3 lebih rendah pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol ($P < .05$)
Skouroliakou <i>et al.</i> , 2012 <i>Nutrition in Clinical Practice</i> . 2012; 27(6):817-824 (61)	Bayi berat badan lahir sangat rendah (n = 129) dan berat badan bayi rendah (n = 153) Studi observasional	SMOFlipid (kelompok I) dan Intralipid (kelompok II) BBLSR: 7.4% kelompok I dan 13.3% kelompok II menderita kolestasis ($P = .39$; <i>odds ratio</i> [OR], 0.52; 95% <i>confidence interval</i> [CI], 0.15–1.76) Durasi pemberian SO berhubungan independen terhadap kejadian kolestasis ($P < .001$; OR, 0.925; 95% CI, 0.888–0.963) BBLSR pada kelompok I memiliki insiden BPD lebih rendah, <i>alkaline phosphatase and phosphate</i> lebih rendah, <i>high-density lipoprotein</i> (HDL) lebih tinggi, dan <i>rasio cholesterol-to-HDL ratio</i> lebih rendah dibanding kelompok II
Bertevello <i>et al.</i> , 2012 JPEN.2012; 36(4) 442-448 (55)	Tikus Wistar (n = 40) <i>RCT</i>	Eksperimental kolitis setelah TPN 72 jam : 100% <i>soybean oil</i> (SO) 50% MCT + 50% <i>soybean oil</i> (MCT/SO); 80% <i>olive oil</i> +20% <i>soybean oil</i> (OO/SO); saline (CC) SO berhubungan dengan kerusakan jaringan MCT/SO tidak berhubungan dengan nekrosis ($P < .005$) OO/SO memiliki risiko terjadi <i>ulcer and necrosis</i> ($P < .005$) SO berhubungan dengan peningkatan ekspresi interferon- γ ($P = .005$) OO/SO meningkatkan ekspresi interleukin (IL)-6 dan menurunkan tumor <i>necrosis factor-α expression</i> ($P < .05$) MCT/SO menurunkan ekspresi IL1 ($P < .05$) dan meningkatkan ekspresi IL-4 ($P < .001$)

Tahun Jurnal	Subjek (Populasi) Metode penelitian	Intervensi Outcome
Angsten <i>et al.</i> , 2012 JPEN.2012; 36:587-595 (86)	20 bayi dengan <i>Short Bowel Syndrome</i> Cohort Retrospektif	Intralipid (kontrol) vs Omegaven+ClinOleic Kelompok subjek kolestasis yang mendapatkan Omegaven + ClinOleic memiliki kadar bilirubin direk yang membaik setelah 2.9 bulan dan subjek yang meninggal karena gagal hati sebanyak 10% Pada kelompok subjek yang mendapatkan SO, subjek yang meninggal sebanyak 33% akibat gagal hati dan hanya 2 bayi yang memiliki kadar bilirubin kembali normal → Kombinasi emulsi lemak FO-OO berhubungan dengan <i>outcome</i> yang lebih baik pada bayi dengan SBS

KONTROVERSI GENERASI BARU EMULSI LEMAK INTRAVENA



Emulsi lemak intravena dapat menginduksi stres oksidatif dan respons inflamasi yang berhubungan dengan beberapa komplikasi, seperti kolestasis, PNALD, dan *Bronchopulmonary Dysplasia* (BPD) terutama pada bayi prematur.⁽⁶²⁾ Selama proses penyakit kritis terjadi, maka akan terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mediator inflamasi disertai dengan penurunan aktivitas antioksidan (dapat dikarenakan defisiensi nutrisi saat itu atau pemberian nutrisi yang kurang optimal. Adanya ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan berkembangnya sepsis hingga kerusakan organ.⁽³³⁾ Dalam 3 dekade terakhir ini, nutrisi parenteral dikembangkan untuk memperbaiki status nutrisi mulai dari bayi prematur hingga anak dengan gangguan usus. Tidak hanya jenis lemak, pengaturan jumlah lemak, dan pemberian nutrisi parenteral tanpa lemak dilakukan untuk mencegah dan mengobati kolestasis terkait dengan nutrisi parenteral.⁽²⁰⁾

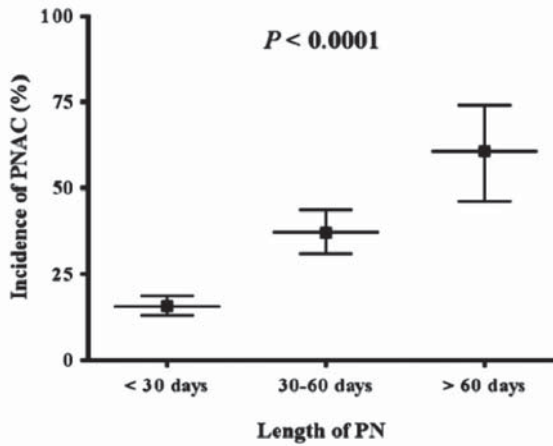
Nutrisi parenteral diharapkan dapat menjadi bagian integral intervensi untuk menurunkan respons proinflamasi tersebut dan meningkatkan efek antiinflamasi.

Rasio antara n-6/n-3 PUFA yang dilepaskan dari hidrolisis membran fosfolipid memproduksi mediator inflamasi seperti prostaglandin (PGs), tromboksan (TXs), dan leukotriene (LTs). Pemberian n-6 PUFA AA meningkatkan hingga 2 kali lipat PGs, TXs, *5-hydroxy-eicosatetraenoic acid* (HETE), dan 4 kali lipat LTs sehingga dapat meningkatkan proses inflamasi dalam tubuh. Adanya EPA dan DHA dipercaya dapat memberi keseimbangan pada mediator inflamasi sehingga mempercepat resolusi terjadinya inflamasi.⁽³³⁾

Komplikasi nutrisi parenteral terkait dengan durasi pemberian emulsi lemak intravena.⁽⁶²⁾ Pemberian nutrisi parenteral dalam jangka panjang dapat menimbulkan PNALD,⁽⁶⁰⁾ yang menyebabkan tingginya angka mortalitas jika sudah terjadi sirosis hati. Generasi emulsi lemak pertama yang berbasis minyak kedelai kaya asam linoleat mengandung asam arakidonat yang merupakan prekursor mediator pro inflamasi dan dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai komplikasi nutrisi parenteral, seperti PNALD.⁽⁶²⁾

Komplikasi penggunaan nutrisi parenteral ini juga terkait dengan lama pemberian. Beberapa tahun belakangan ini penelitian dilakukan untuk menciptakan emulsi lemak intravena yang dapat mengobati hingga mencegah terjadinya PNALD, mulai dari formula yang kaya omega-3 dari minyak ikan,⁽⁶⁰⁾ yang mendorong terciptanya beberapa generasi emulsi lemak intravena. Namun, beberapa penelitian yang ada menghasilkan hasil yang berbeda-beda.

Generasi pertama emulsi lemak intravena yang berbasis minyak kedelai murni dan kaya asam lemak rantai panjang *non-saturated* telah digunakan pada anak, termasuk pada bayi prematur.⁽⁷⁸⁾ Namun, generasi pertama dapat meningkatkan mediator pro inflamasi sehingga menyebabkan proses inflamasi terus berjalan. Generasi baru nutrisi parenteral yang mengandung minyak zaitun murni (Clinoleic), minyak ikan murni (Omegaven), dan campuran minyak kedelai, MCT, dan minyak ikan (Lipofundin, SMOFlipid, dan Lipoplus) diperkenalkan pertama kali di Eropa untuk meningkatkan luaran pada pasien, terutama pada bayi prematur.⁽⁸⁷⁾ Meskipun emulsi lemak berbasis minyak zaitun dan minyak ikan memiliki fungsi antiinflamasi, mekanisme immodulator masih kontroversial.⁽⁸³⁾



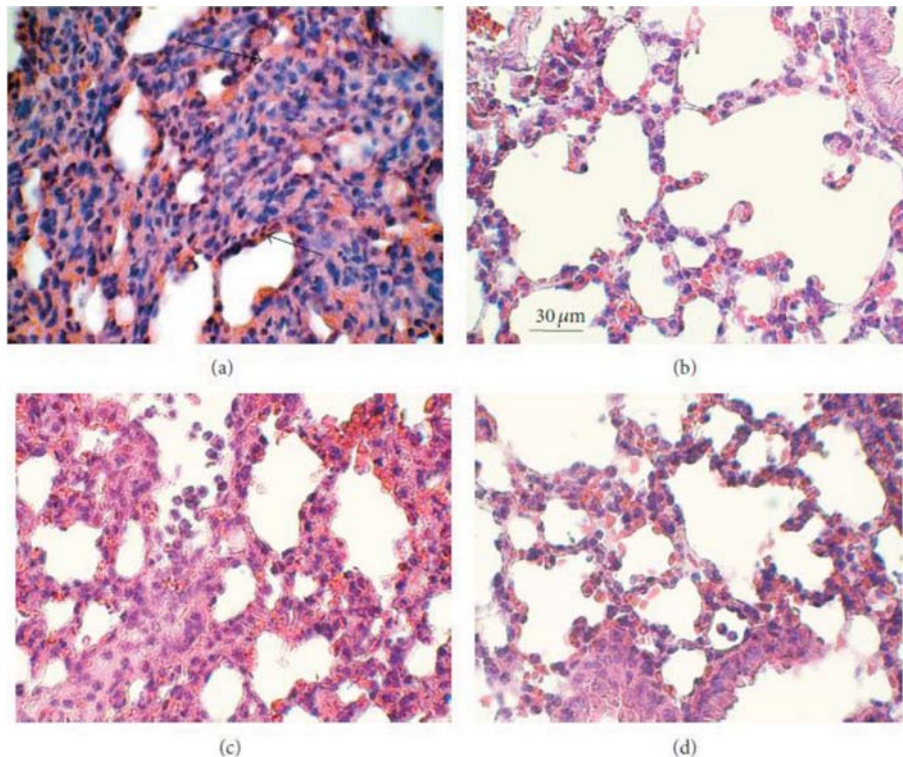
Gambar 16. Hubungan Kejadian PNAC dengan Durasi Pemberian Nutrisi Parenteral.⁽⁸⁰⁾

Lauriti *et al.* (2014) melakukan *systematic review* pada 23 penelitian terkait penggunaan nutrisi parenteral (beberapa generasi) dengan kejadian *Parenteral Nutrition Associated Cholestasis* (PNAC) pada bayi prematur dan anak dengan risiko tinggi atau tidak berisiko tinggi. Dari hasil studi tersebut didapatkan bahwa secara keseluruhan kejadian PNAC terkait dengan durasi pemberian nutrisi parenteral. Sebanyak 15,7% PNAC terjadi pada pasien yang mendapatkan nutrisi parenteral selama 14–30 hari dan kejadian ini meningkat hingga 60,8% PNAC pada pasien yang mendapatkan nutrisi parenteral > 60 hari dengan nilai $p < 0.000$.⁽⁸⁰⁾

PENELITIAN SO VS SMOFLIPID

Buschmann *et al.* (2014) melakukan studi *in vivo* tentang efek antiinflamasi pada emulsi lemak minyak ikan, minyak zaitun, minyak kedelai, dan lipofundin. Emulsi lemak berbasis minyak zaitun (Clinoleic) dan minyak ikan (SMOFlipid) menghambat adhesi leukosit dibandingkan Lipofundin selama inflamasi yang diinduksi oleh LPS pada otot kremaster *murine*. Lipofundin merupakan satu-satunya emulsi lemak yang menyebabkan adhesi leukosit pada otot kremaster *murine* yang mengalami inflamasi akibat trauma. Sedangkan

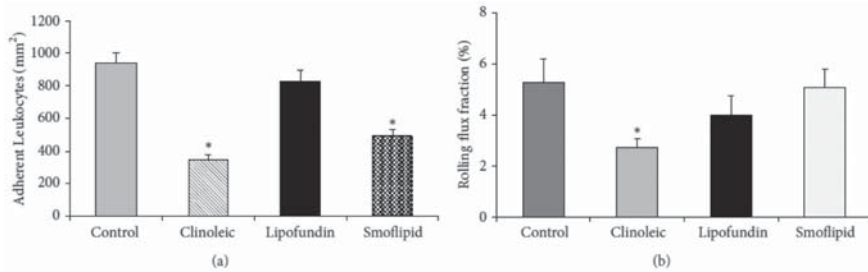
Clinoleic adalah emulsi lemak paling efektif yang menghambat migrasi leukosit dan meningkatkan *survival rate* selama endotoksemia. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa Clinoleic memiliki kemampuan antiinflamasi yang lebih kuat dibandingkan Smoflipid dan Lipofundin.⁽⁸³⁾



Keterangan: (a): Pengobatan dengan 2 g/kg Clinoleic (b), Lipofundin (c) Smoflipid (d) normal salin (kontrol)

Gambar 17. Efek Pemberian Lipofundin, SMOFlipid, dan Clinoleic pada Inflamasi Paru-paru Tikus selama Endotoksemia yang Diinduksi oleh LPS.⁽⁸³⁾

Pada hewan coba (tikus) dilakukan induksi inflamasi pada paru dengan pemberian *Escherichia coli* LPS (serotype 055:B5, 40mg/kg i.p.). Dari pemeriksaan histologi didapatkan bahwa terdapat peningkatan jumlah leukosit setelah suntikan Lipofundin dibanding dengan emulsi lemak lainnya. Terdapat penurunan infiltrasi PMN setelah pemberian Clinoleic.⁽⁸³⁾

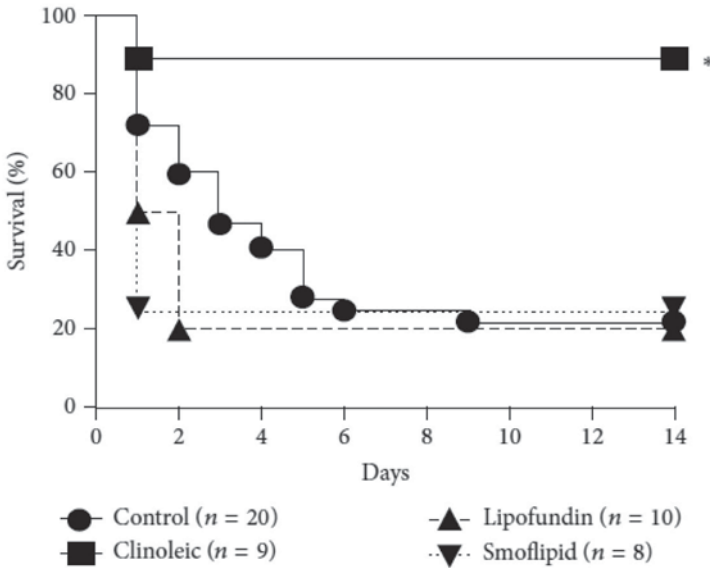


Keterangan: (a) Jumlah adesi leukosit per mm² luas permukaan area (b) *rolling flux fraction* pada otot kremaster tikus yang mendapatkan emulsi lemak

Gambar 18. Efek Emulsi Lemak Terhadap Infiltrasi Leukosit selama Proses Inflamasi yang Diinduksi oleh LPS.⁽⁸³⁾

Pada Gambar 11, terdapat perbedaan yang bermakna (nilai $p < 0,05$) adhesi leukosit pada tikus yang mendapatkan emulsi lemak. Pada hewan coba tikus yang dilakukan induksi inflamasi dengan *E. coli*, terjadi peningkatan kemokin yang diinduksi oleh $TNF\alpha$ dan molekul adhesi pada leukosit. Pada grafik (a) didapatkan peningkatan penanda inflamasi (peningkatan adhesi leukosit) setelah suntikan LPS intraskrotum, namun adhesi leukosit ini ditekan dengan pemberian Clinoleic dan SMOFlipid. Namun pada pemberian lipofundin, adhesi leukosit menyerupai dengan kontrol. Lipofundin tidak memengaruhi adesi leukosit pada hewan coba. Pada gambar (b) didapatkan bahwa Lipofundin dan SMOFlipid tidak memengaruhi “*leucocyte rolling*”, sedangkan pemberian Clinoleic dapat menurunkan “*leucocyte rolling flux fraction*”.⁽⁸³⁾

Buschmann *et al.* (2015) melakukan studi pada tikus untuk menilai efek antiinflamasi emulsi lemak intravena. Studi tersebut membuat sebuah kondisi lethal endoksemia yang diinduksi oleh *Escherichia coli* LPS dan diberikan Lipofundin, SMOFlipid, ClinOleic dan *normal saline* dosis 2 gram/kg/hari. Pada studi tersebut dilakukan observasi *survival rate* selama 14 hari. Angka *survival rate* pada kontrol sebanyak 20% dan tidak mengalami perubahan yang bermakna pada pemberian Lipofundin (20%) dan SMOFlipid (25%). Sedangkan ClinOleic pada studi terbukti memperbaiki *survival rate* yaitu dengan peningkatan angka *survival rate* sebesar 90%.⁽⁷⁵⁾



Gambar 19. Tingkat Ketahanan Hidup Leukosit yang Bergantung pada Lemak (Lipid) selama Diinduksi oleh Endotoksin dari Paparan LPS.⁽⁸³⁾

Selain memengaruhi proses inflamasi, studi eksperimental pada hewan yang dilakukan oleh Lavallee *et al.* (2016) menunjukkan bahwa komposisi cairan nutrisi yang berbeda dapat memengaruhi komposisi mikrobiota pada usus.⁽⁷⁵⁾ Emulsi lemak campuran minyak kedelai, minyak zaitun, dan minyak ikan memiliki kemampuan yang lebih lemak untuk membentuk aglutinasi dengan CRP sehingga cocok untuk pasien dengan kadar CRP yang tinggi.⁽⁶³⁾ Hal ini senada dengan penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Turner *et al.* (2016) bahwa kelompok bayi babi yang mendapatkan SMOFlipid memiliki kadar CRP lebih rendah ($P=0,023$) dibandingkan kelompok dengan SO.⁽⁷⁶⁾ Penurunan nilai CRP dapat pula disebabkan akibat penurunan inflamasi yang terjadi dengan pemberian emulsi lemak kaya fosfokolin dan mencegah terjadinya *fat overloading syndrome* dikarenakan aglutinasi dengan lemak endogen/lemak eksogen.⁽⁶³⁾ Metaanalisis yang mengevaluasi kelebihan emulsi lemak intravena yang diperkaya omega-3 menunjukkan penurunan komplikasi infeksi pada pasien yang menjalani tindakan pembedahan.⁽³³⁾ Namun, hal ini

berbeda dengan metaanalisis yang dilakukan oleh Finn *et al.* (2014) terhadap hubungan emulsi lemak dengan infeksi.⁽⁹⁾

Tabel 18. Metaanalisis Hubungan Emulsi Lemak dengan Kejadian Sepsis pada Pemberian Nutrisi Parenteral.⁽⁷⁸⁾

Study or Subgroup	All alternative-LE		S-LE		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
Beken 2014	2	40	3	40	4.6%	0.67 [0.12, 3.78]		
D'ascenzo 2014	10	39	8	41	11.9%	1.31 [0.58, 2.98]		
Demirel 2011	4	20	7	20	10.7%	0.57 [0.20, 1.65]		
Gawecka 2008	4	18	8	20	11.5%	0.56 [0.20, 1.54]		
Koksal 2011	8	32	7	32	10.7%	1.14 [0.47, 2.78]		
Savini 2013	23	114	4	30	9.6%	1.51 [0.57, 4.04]		
Skouroliakou 2010	0	14	0	18		Not estimable		
Vlaardingerbroek 2014	13	48	20	48	30.4%	0.65 [0.37, 1.15]		
Wang 2015	8	50	7	50	10.7%	1.14 [0.45, 2.91]		
Total (95% CI)		375	299	100.0%		0.90 [0.66, 1.23]		
Total events	72		64					
Heterogeneity: Chi ² = 5.34, df = 7 (P = 0.62); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)								

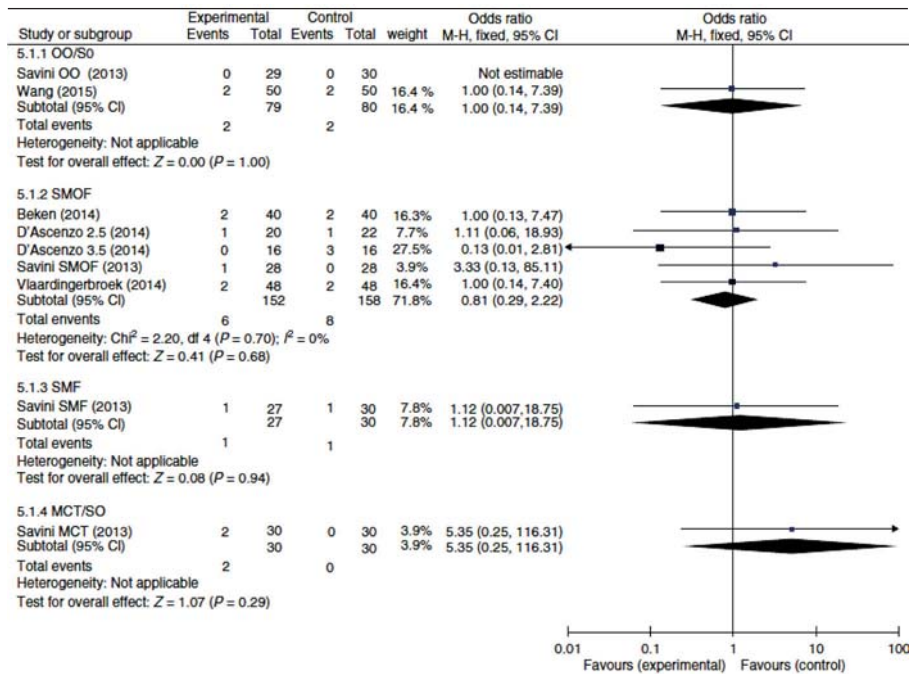
Keterangan S-LE: emulsi lemak berbasis SO; LE: *Triglycerides/long chain triglycerides* (MCT/LCT-LE), *MCT-olive-fish-soy oil-LE* (MOFS-LE), *MCT-fish-soy oil-LE* (MFS-LE), *olive-soy oil-LE* (OS-LE), dan *borage-soy oil-LE* (BS-LE).

Dari hasil metaanalisis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik di antara kelompok yang mendapatkan emulsi lemak berbasis minyak kedelai (SO) atau yang lainnya terhadap risiko terjadinya sepsis. Hal ini ditunjukkan dengan nilai RR=0,90 (95% CI 0,66 hingga 1,23) dan tidak ada heterogenitas pada studi tersebut.⁽⁷⁸⁾ Hal ini senada dengan studi metaanalisis yang dilakukan oleh Kotiya *et al.* (2016) bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kejadian sepsis bayi prematur yang diberi emulsi lemak berbasis SO dengan emulsi lemak campuran (RR = 0,97, 95% CI = 0.85–1.12, P = 0,70).⁽⁸⁸⁾

Sebuah laporan kasus di *Children's Hospital Zagreb*, Kroasia melaporkan anak usia 2 tahun dengan *short bowel syndrome* menderita “*fat overload syndrome*” (takikardi, takipneu, dan asidosis metabolik) akibat pemberian infus cepat SMOFlipid yang mengandung 20% minyak kedelai, MCT, minyak zaitun, dan minyak ikan. Anak tersebut mendapatkan infus SMOFlipid 100 ml 20% SMOFlipid dalam 30 menit (20 gram, 1,75 gram/kg/hari, 3,6 g/kg/jam), dan setelah 1 jam terjadi keluhan muntah, sesak, demam subfebris, dan pucat.⁽²⁹⁾

Studi eksperimental pada tikus menyatakan bahwa kandungan fitosterol pada emulsi lemak berbasis minyak kedelai dapat memicu terjadinya kolestasis. Penggantian emulsi lemak berbasis minyak kedelai dengan minyak ikan dapat mencegah terjadinya kolestasis dan aktivasi makrofag hati pada tikus dengan gangguan usus yang mendapatkan nutrisi parenteral selama 7 hari.⁽⁶⁴⁾ Di Madrid, Spanyol dilaporkan kasus kolestasis yang membaik setelah pemberian emulsi lemak intravena yang terbuat dari minyak ikan dibanding dengan campuran minyak kedelai, MCT, minyak zaitun, dan minyak ikan.⁽⁸⁷⁾

Table 19. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena pada Kejadian Kolestasis Dibanding dengan Emulsi Lemak SO pada neonatus.⁽²⁰⁾



Keterangan: CI = confidence interval; MCT/SO = medium-chain triglycerides and SO-based lipid emulsion; OO/SO = olive oil- and Sobased lipid emulsion; SO = soya bean oil-based lipid emulsion; SMF = multicomponent intravenous lipid emulsion (SO, MCT, fish oil [FO]); SMOF = multicomponent FO-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, OO, and FO).

Pada studi tersebut didapatkan bahwa risiko kolestasis pada kelompok yang mendapat nutrisi parenteral berbasis SO/OO memiliki angka kejadian kolestasis lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mengonsumsi FO.⁽²⁰⁾

Beberapa penelitian RCT yang membandingkan angka kejadian PNALD pada 10 bayi yang mendapatkan emulsi lemak berbasis minyak kedelai dan 9 *infant* mendapatkan emulsi lemak berbasis minyak ikan tidak ada perbedaan yang bermakna.⁽²⁴⁾ Namun, studi lain yang dilakukan oleh Pawlik *et al.* (2014), memberikan hasil yang berbeda terhadap kejadian kolestasis pada bayi prematur. Pawlik *et al.* (2014) melakukan studi pada bayi dengan berat badan lahir < 1.250 g dengan usia gestasi < 32 minggu yang dirawat di *The neonatal intensive care unit (NICU) of Jagiellonian University Hospital, Krakow, Polandia*, bulan Agustus 2010–Mei 2012 dan kriteria eksklusi: malformasi kongenital, kelainan metabolik, dan infeksi kongenital. Bayi prematur yang mendapat emulsi FO memiliki risiko terjadinya kolestasis lebih rendah (RR, 0,18; 95% CI, 0,055–0,56) dibandingkan emulsi lemak standar.⁽⁷⁰⁾ Hal ini senada dengan hasil metaanalisis yang dilakukan oleh Kotiya *et al.* (2016) bahwa kejadian kolestasis pada bayi prematur yang mendapatkan emulsi lemak FO lebih rendah (*relative risk* (RR) = 0,50; 95% *confidence interval* (CI) = 0,27–0,92, P = 0,03) dibandingkan yang mendapatkan emulsi lemak SO.⁽⁸⁸⁾

Rayyan *et al.* (2012) dalam studinya pada bayi prematur memberikan hasil bahwa terdapat penurunan yang signifikan pada kadar bilirubin total dan direk pada kelompok dengan SMOFlipid dibandingkan SO ($P < 0,05$).⁽³⁵⁾ Hal ini senada dengan studi yang dilakukan oleh Skouroliakou *et al.* (2012), pada subjek bayi dengan berat badan lahir sangat rendah pada kelompok yang diberikan SMOFlipid sebanyak 7,4% dan pada kelompok yang diberikan Intralipid (SO) sebanyak 13,3% menderita kolestasis ($P = 0,39$; *odds ratio* [OR], 0,52; 95% *confidence interval* [CI], 0,15–1,76).⁽⁶²⁾

Kandungan EPA dan DHA lebih tinggi dengan rasio omega 6/omega-3 lebih rendah pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol ($P < 0,05$).⁽³⁵⁾ Studi *in vivo* oleh Turner *et al.* (2016) pada bayi babi menyatakan bahwa pada kelompok babi yang diberi SMOFlipid memiliki aliran empedu lebih tinggi

($P = 0,008$) dan kadar bilirubin total lebih rendah ($P = 0,001$) dibandingkan kelompok dengan SO (76). Namun, Studi RCT lain yang dilakukan oleh Skouroliakou *et al.* (2016), tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar bilirubin direk dan enzim hati yang berhubungan dengan kolestasis pada pemberian emulsi lemak intravena yang berbasis SO atau yang diperkaya oleh omega-3.⁽⁶²⁾ Hal ini sesuai dengan penelitian RCT oleh Levit *et al.* (2016), bahwa tidak ada perbedaan kejadian peningkatan bilirubin (risiko kolestasis) pada kelompok bayi prematur yang diberikan emulsi lemak berbasis SO dosis rendah (1g/kg/day) atau dosis 3g/kg/day (69% vs. 63%, 95% CI (-0,1, 0,22), $p=0,45$).⁽¹⁹⁾ Hal ini serupa dengan studi retrospektif yang dilakukan oleh Nehra *et al.* (2013) pada bayi prematur bahwa angka kejadian kolestasis tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok (51,7%, 1-g SO s v43,8%, 2–3 gram SO; $P = 0,61$). Tidak ada perbedaan saat terjadinya kolestasis di antara kedua kelompok (1 gram : $32,6 \pm 24,1$ hari; 2–3 gram : $27,7 \pm 10,6$ hari; $P=0,48$).⁽⁸⁵⁾

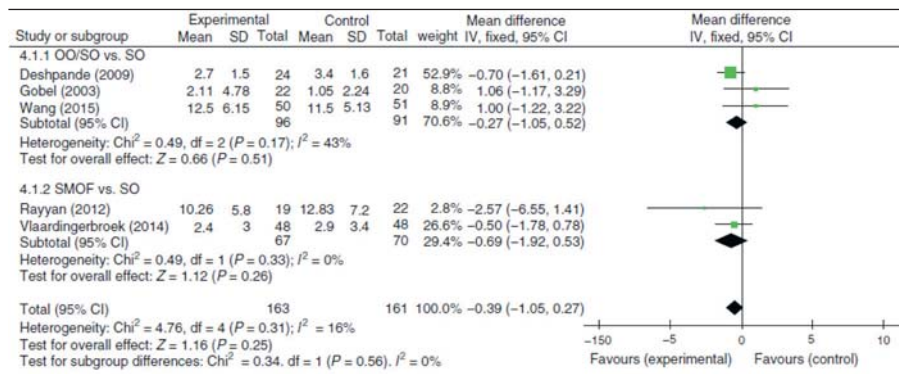
Tabel 20. Metaanalisis Perubahan Kadar Bilirubin Total pada Bayi Prematur yang mendapatkan emulsi lemak campuran (SMOFlipid) dan emulsi lemak berbasis SO (Intralipid).⁽⁹⁾

First Author and Year	Test Group		Control Group		Weight, %	Mean Difference		Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
Rayyan 2012 ⁵⁰	-2.94 (2.68)	26	1.09 (3.17)	27	39.1	-4.03 (-5.78 to -2.28)		
Skouroliakou 2010 ⁵²	-1.36 (3.54)	14	-0.66 (3.49)	18	32.2	-0.70 (-3.16 to 1.76)		
Tomsits 2010 ⁵³	-6.62 (5.41)	26	-5.60 (4.91)	25	28.8	-1.02 (-3.85 to 1.81)		
Total (95% CI)		66		70	100	-2.09 (-4.42 to 0.24)		

Heterogeneity: $\tau^2 = 2.81$, $Q = 6.05$, $df = 2$ ($P = .05$), $I^2 = 67\%$. Test for overall effect: standard error = 1.19, $P = .08$. CI, confidence interval; IV, independent variable.

Dari studi metaanalisis yang dilakukan oleh Finn *et al.* (2014), terdapat penurunan bilirubin total sebanyak 2,09 mg/dL (95% CI=4,42–0,24) pada bayi prematur yang mendapatkan emulsi lemak campuran (SMOFlipid- MCT/ OO/FO) dibandingkan dengan bayi prematur yang mendapat emulsi lemak berbasis minyak kedelai, namun hasil ini secara statistik tidak signifikan ($P = 0,08$), dan terdapat heterogenitasi di antara studi ($I^2 = 67\%$, $P = 0,05$).⁽⁹⁾

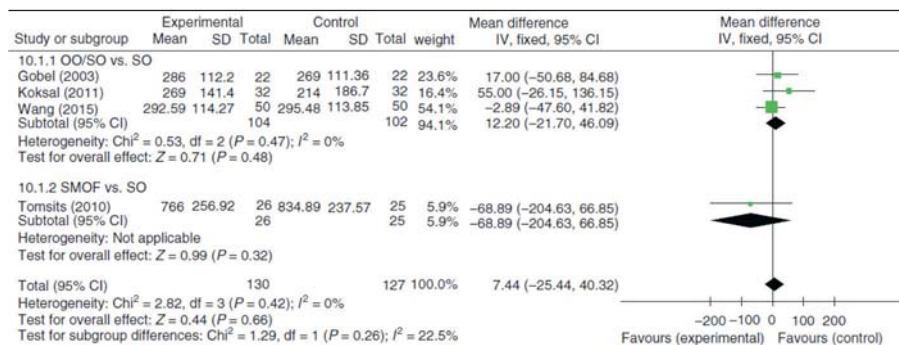
Tabel 21. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena terhadap Bilirubin Terkonjugasi dibandingkan Emulsi Lemak berbasis SO.⁽²⁰⁾



Keterangan: *CI* = confidence interval; *OO/SO* = olive oil- and SO-based lipid emulsion; *SD* = standard deviation; *S* = soya bean oil-based lipid emulsion; *SMOF* = multicomponent fish oil (FO)-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, olive oil, and FO).

Berdasarkan hasil studi, tidak terdapat perbedaan kadar bilirubin terkonjugasi pada berbagai jenis lemak intavena.⁽²⁰⁾

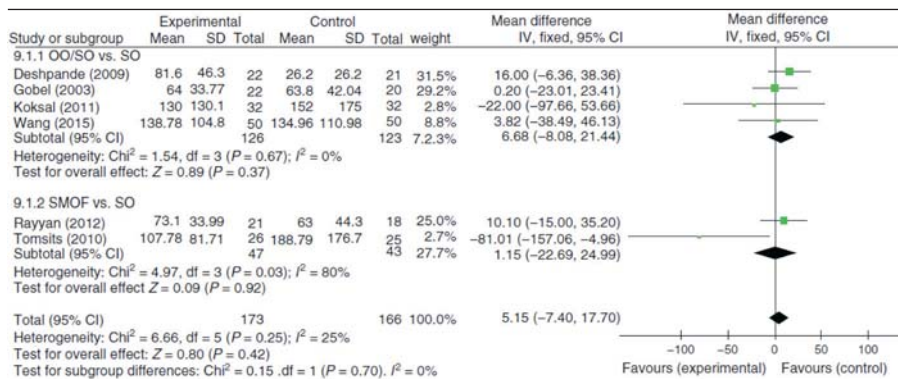
Tabel 22. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Kadar ALP dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO.⁽²⁰⁾



Keterangan: Alkaline phosphatase (ALP); *CI*, confidence interval; *OO/SO*, olive oil- and SO-based lipid emulsion; *SD*, standard deviation; *SO*, soya bean oil-based lipid emulsion; *SMOF*, multicomponent fish oil (FO)-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, olive oil, and FO).

Berdasarkan hasil studi, tidak terdapat perbedaan kadar ALP pada berbagai jenis lemak intavena.⁽²⁰⁾

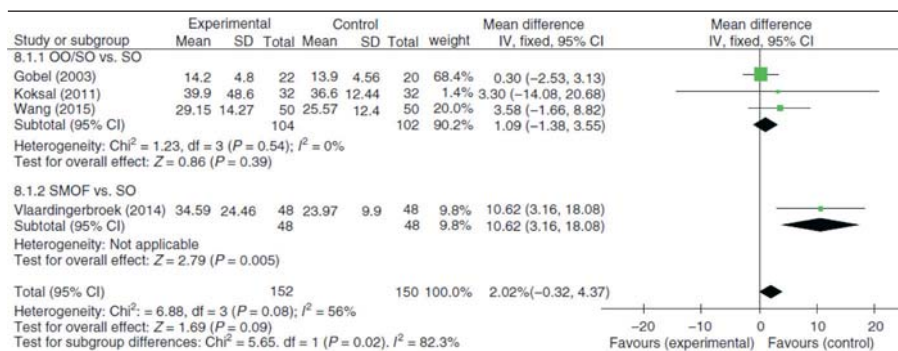
Tabel 23. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena pada Kadar GGT dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO.⁽²⁰⁾



Keterangan: g- glutamyltransferase (GGT). CI, confidence interval; OO/SO, olive oil– and SO-based lipid emulsion; SD, standard deviation; SO, soya bean oil–based lipid emulsion; SMOF, multicomponent fish oil (FO)-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, olive oil, and FO).

Berdasarkan hasil studi, tidak terdapat perbedaan pada kadar GGT pada berbagai jenis lemak intavena.⁽²⁰⁾

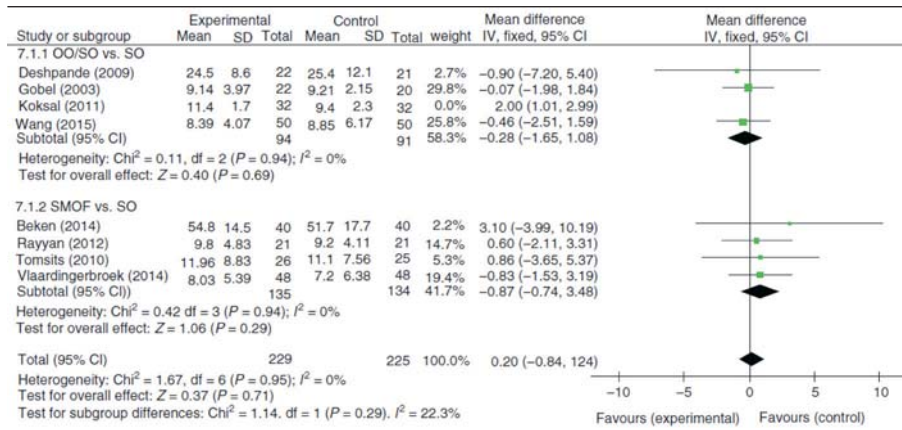
Tabel 24. Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Kadar AST dibandingkan Emulsi Lemak Berbasis SO.⁽²⁰⁾



Keterangan: Aspartate Transaminase (AST). CI, confidence interval; OO/SO, olive oil– and SO-based lipid emulsion; SD, standard deviation; SO, soya bean oil–based lipid emulsion; SMOF, multicomponent fish oil (FO).

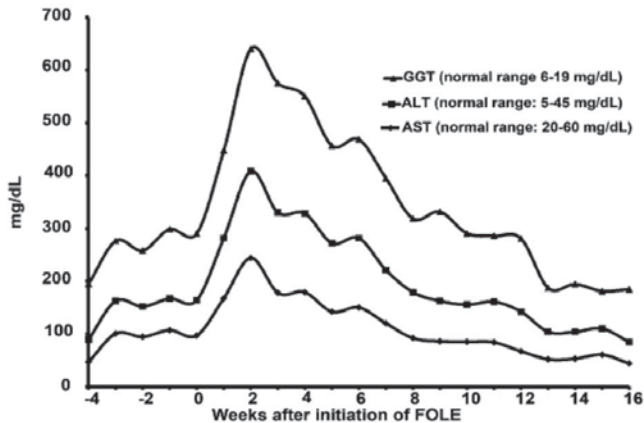
Berdasarkan hasil studi, tidak terdapat perbedaan pada kadar AST pada emulsi lemak campuran intravena dengan emulsi lemak berbasis SO.⁽²⁰⁾

Tabel 25. Emulsi Lemak Campuran dibandingkan SO pada kadar ALT.⁽²⁰⁾



Keterangan: Alanine Transaminase (ALT). CI, confidence interval; OO/SO, olive oil- and SO-based lipid emulsion; SD, standard deviation; SO, soya bean oil-based lipid emulsion; SMOF, multicomponent fish oil (FO)-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, olive oil, and FO).

Studi oleh Premkumar *et al.* (2014) pada bayi yang menderita PNALD, terdapat perbaikan kadar *aspartate aminotransferase*, *alanine aminotransferase*, dan *g-glutamyl transferase* namun tidak sampai pada batas normal.⁽⁸²⁾

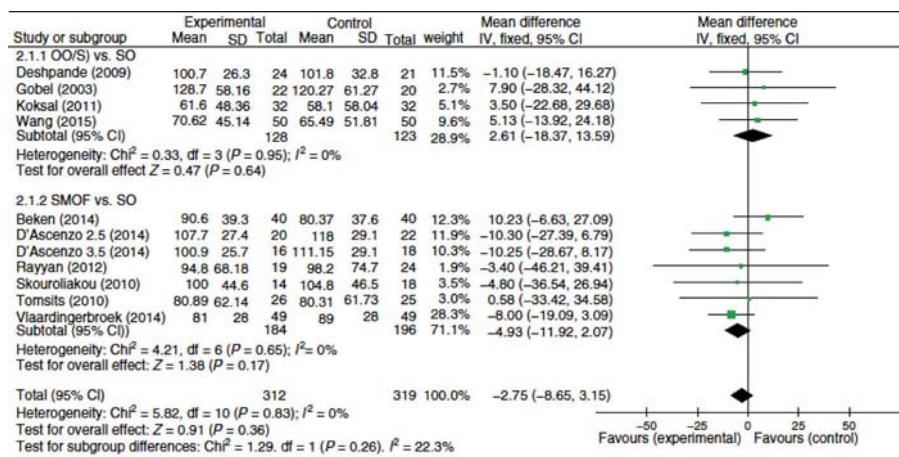


Keterangan: Alanine Transaminase (ALT). CI, confidence interval; OO/SO, olive oil- and SO-based lipid emulsion; SD, standard deviation; SO, soya bean oil-based lipid emulsion; SMOF, multicomponent fish oil (FO)-containing intravenous lipid emulsion (SO, medium-chain triglycerides, olive oil, and FO).

Gambar 20. Kadar GGT, ALT, dan AST setelah pemberian emulsi lemak FO.⁽²²⁾

Pengurangan dosis emulsi lemak intravena berbasis minyak kedelai tidak mencegah ataupun menghambat terjadinya kolestasis⁽³¹⁾ karena pemberian nutrisi parenteral hanya sampai 4 minggu.⁽⁶²⁾ Menurut Wang *et al.* (2016) pada bayi prematur, bilirubin direk meningkat signifikan pada kelompok SO dibandingkan OO setelah 7 hari pada akhir studi.⁽⁷²⁾ Sedangkan studi in vivo oleh Vlaadinger *et al.* (2014), didapatkan bahwa serum direct bilirubin, *gamma glutamyl transferase* (GGT), dan asam empedu plasma meningkat setelah 14 hari pemberian nutrisi parenteral dan tertinggi pada kelompok SO.⁽⁵⁷⁾ Savini *et al.* (2013) melakukan studi RCT serupa pada bayi prematur dengan berat badan lahir 500–1.249 g yang mendapatkan nutrisi parenteral sejak lahir di Italia.⁽⁶⁶⁾

Table 26. Efek Emulsi Lemak Campuran Intravena Terhadap Bilirubin Total Dibandingkan Emulsi Lemak berbasis SO.⁽²⁹⁾



Hasil studi menunjukkan bahwa angka kejadian kolestasis jarang dan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kejadian kolestasis pada bayi yang mendapatkan emulsi lemak berbasis minyak kedelai dibandingkan dengan emulsi lemak campuran MCT/FO/OO dalam 6 minggu pemberian.⁽⁶⁶⁾ Hojsak *et al.* (2016) melakukan *systematic review* dan metaanalisis pada 23 penelitian RCT pada tahun 2015 (17 penelitian dengan subjek bayi prematur

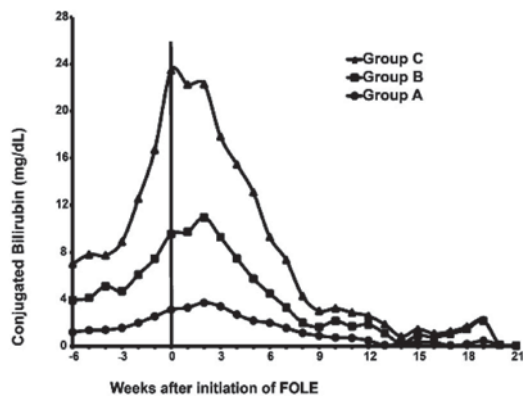
yang diberikan nutrisi parenteral dalam durasi pendek, 2 penelitian dilakukan pada anak yang mendapatkan nutrisi parenteral dalam durasi pendek setelah pembedahan dan transplantasi sumsum tulang, 1 penelitian dilakukan pada neonatus yang mendapatkan nutrisi parenteral dalam durasi panjang, dan 3 penelitian dilakukan pada bayi dan anak yang mendapatkan nutrisi parenteral dalam durasi panjang). Berdasarkan hasil metaanalisis didapatkan bahwa tidak ada perbedaan kadar bilirubin pada kelompok subjek yang diberi emulsi lemak berbasis minyak kedelai ataupun berbasis minyak ikan. Sedangkan pada studi pemberian emulsi lemak intravena durasi panjang, meta analisis tidak dapat dilakukan disebabkan data heterogen.⁽²⁹⁾

Tabel 26 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada level bilirubin subjek dalam 6–14 hari setelah pemberian emulsi lemak campuran intravena dibandingkan dengan pemberian emulsi lemak berbasis minyak kedelai saja.⁽²⁹⁾ Menurut ESPGHAN, tidak ada perbedaan risiko kolestasis pada penggunaan berbagai jenis emulsi lemak intravena pada neonatus dalam durasi pendek. Penggunaan emulsi lemak intravena yang mengandung minyak ikan memberi peran dalam menurunkan kadar bilirubin total pada anak yang mendapatkan nutrisi parenteral durasi panjang, namun belum didukung oleh bukti ilmiah. Pemberian SMOFlipid selama 4 minggu aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan gangguan saluran cerna total yang memerlukan PN, serta memberikan perbaikan profil lipid yang baik dan meningkatkan fungsi hati. Saat SMOFlipid digunakan sebagai pengganti intraipid untuk mengurangi risiko kolestasis.⁽²²⁾

PENELITIAN PEMBERIAN SO VS OMEGAVEN (100% FO)

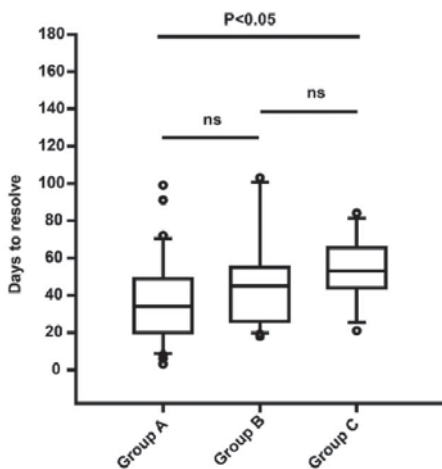
Pemberian FO dosis 1 gr/kg/hari selama 24 minggu pada 10 subjek yang menderita IFALD berhubungan dengan perbaikan kolestasis dan fungsi hati dibandingkan dengan 20 subjek kontrol yang mendapatkan SO. Sebanyak 75% subjek yang mendapatkan FO mengalami perbaikan kolestasis pada minggu ke-17 pemberian FO⁽⁶⁹⁾. Premkumar *et al.* (2014) melakukan studi pada bayi (2 minggu–6 bulan) yang menderita PNALD dan mendapatkan

emulsi lemak FO sebanyak 1 gram/kg/hari. Subjek dikelompokkan menjadi 3 kategori, A (bilirubin terkonjugasi 2,1–5 mg/dL), B (bilirubin terkonjugasi 5,1–10 mg/dL) dan C (bilirubin terkonjugasi > 10 mg/dL). Pada pemberian FO terdapat tren penurunan bilirubin terkonjugasi.⁽⁷⁴⁾



Keterangan: A = 2,1–5,0 mg/dL (n = 47); B = 5,1–10 mg/dL (n = 23); and group C = 0,10 mg/dL (n = 13). CB, conjugated bilirubin; FOLE, fish oil-based lipid emulsion; ns, not significant.

Gambar 21. Pola Penurunan Bilirubin Terkonjugas pada Pemberian FO.⁽⁸²⁾



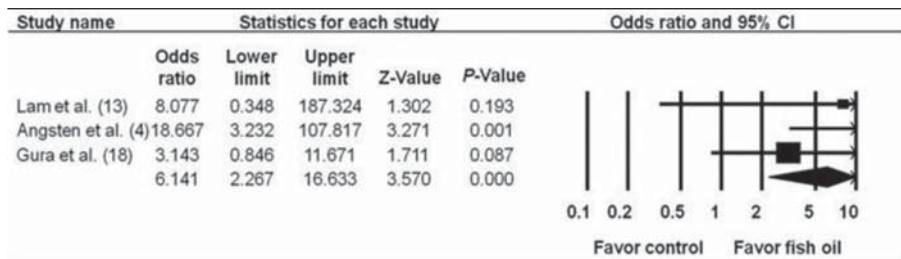
Keterangan: A = 2,1–5,0 mg/dL (n = 47); B = 5,1–10 mg/dL (n = 23); and group C = 0.10 mg/dL (n = 13). CB, conjugated bilirubin; FOLE, fish oil-based lipid emulsion; ns, not significant

Gambar 22. Perbandingan Waktu Resolusi pada Bilirubin Terkonjugasi.⁽⁸²⁾

Berdasarkan hasil studi didapatkan bahwa waktu resolusi kolestasis pada kelompok A adalah 34 hari (3–135 hari) lebih cepat dibandingkan kelompok C dengan waktu 53 hari (21–84 hari dengan nilai $p < 0,05$)⁽⁷⁴⁾.

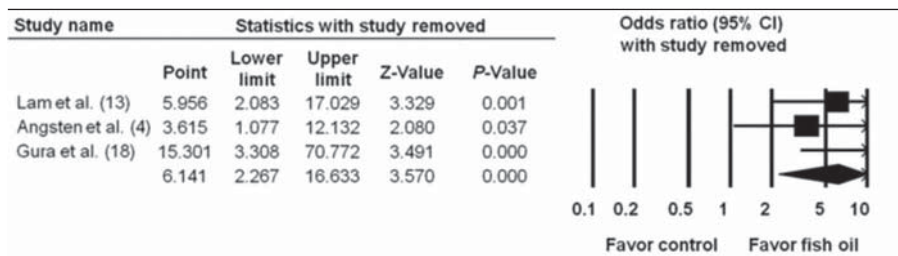
Studi metaanalisis yang dilakukan oleh Park *et al.* (2015) menyatakan bahwa emulsi lemak berbasis FO dapat memperbaiki PNAC (OR: 6,14; 95% CI: 2,27, 16,6; $P < 0,01$) namun tidak memiliki efek yang signifikan terhadap kejadian PNAC (OR:0,56; 95% CI: 0,28, 1,10; $P = 0,09$) dibandingkan SO dan OO. Park *et al.* (2015) menyimpulkan bahwa FO efektif memperbaiki PNAC namun tidak mencegah terjadinya PNAC pada bayi yang mendapatkan nutrisi parenteral jangka panjang.⁽⁷⁰⁾

Tabel 27. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Membaiknya (*Reverse*) PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾



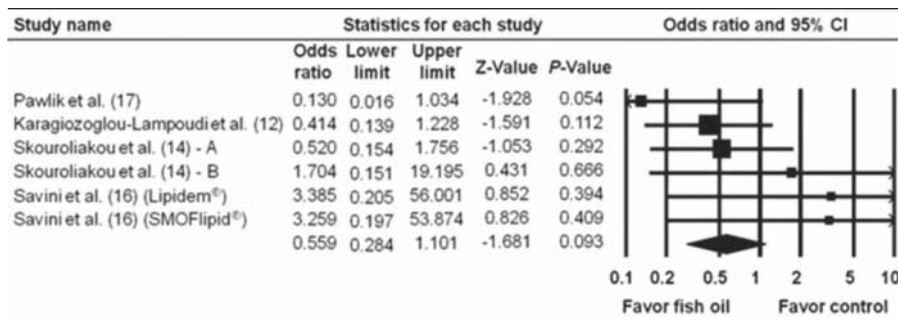
Tabel 27 merupakan *forest plot of the fixed effect model* yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan membaiknya PNALD. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi. Pemberian emulsi lemak yang mengandung FO dapat memperbaiki PNALD dengan nilai odds ratio 6.14 (OR: 6,14; 95% CI: 2,27, 16,6; $P < 0,01$) tanpa heterogenitas ($P = 0,28$, $I^2 = 22,3\%$).⁽⁷⁰⁾

Tabel 28. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Membaiknya (Reverse) PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾



Tabel 28 merupakan analisis sensitivitas yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan membaiknya PNALD. Tidak ada perbedaan sensitivitas di hasil penelitian tersebut. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi.⁽⁷⁰⁾

Tabel 29. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾



Keterangan: Skouroliaikou A and B (kelompok A, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1.500 gram; kelompok B, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1.500–2.500 gram).

Tabel 29 merupakan *forest plot of the fixed effect model* yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan pencegahan terjadinya PNALD. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi. Pemberian emulsi lemak berbasis minyak ikan tidak memberikan efek pencegahan terjadinya PNALD yang signifikan

dibandingkan emulsi lemak berbasis minyak kedelai atau minyak zaitun (OR: 0,56; 95% CI: 0,28, 1,10; P = 0,09) dan tidak ada bukti heterogenitas (P = 0,29, I2 = 18,4%).⁽⁷⁰⁾

Tabel 30. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾

Study name	Statistics with study removed					Odds ratio (95% CI) with study removed
	Point	Lower limit	Upper limit	Z-Value	P-Value	
Pawlik et al. (17)	0.666	0.325	1.363	-1.113	0.266	
Karagiozoglou-Lampoudiet al. (12)	0.677	0.285	1.610	-0.882	0.378	
Skouroliaikou et al. (14) - A	0.578	0.255	1.307	-1.318	0.188	
Skouroliaikou et al. (14) - B	0.509	0.251	1.030	-1.877	0.061	
Savini et al. (16) (Lipidem [®])	0.500	0.249	1.006	-1.944	0.052	
Savini et al. (16) (SMOFlipid [®])	0.501	0.249	1.008	-1.938	0.053	
	0.559	0.284	1.101	-1.681	0.093	<p>0.1 0.2 0.5 1 2 5 10</p> <p>Favor fish oil Favor control</p>

Keterangan: Skouroliaikou A and B (kelompok A, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1500 gram; kelompok B, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1.500–2.500 gram).

Tabel 30 merupakan analisis sensitivitas yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan pencegahan terjadinya PNALD. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi. Tidak ada perbedaan dalam pencegahan terjadinya PNALD pada kelompok yang diberi emulsi lemak berbasis minyak ikan atau yang lainnya. Tidak ada publikasi bias ditemukan pada studi ini dengan *the Begg-Mazumdar rank correlation test* (P = 0.06), atau *the Eggers regression test results* (P = 0,22).⁽⁷⁰⁾

Tabel 31 merupakan metaanalisis kumulatif yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan pencegahan terjadinya PNALD. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi. Tidak ada perbedaan yang bermakna dalam pencegahan terjadinya PNALD pada berbagai kelompok jenis emulsi lemak.⁽⁷⁰⁾

Tabel 31. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾

Study name	Cumulative statistics				P-Value	Cumulative odds ratio (95% CI)
	Point	Lower limit	Upper limit	Z-Value		
Pawlik et al. (17)	0.130	0.016	1.034	-1.928	0.054	
Karagiozoglou-Lampoudiet al. (12)	0.322	0.123	0.844	-2.304	0.021	
Skouroliaikou et al. (14) - A	0.387	0.182	0.825	-2.460	0.014	
Skouroliaikou et al. (14) - B	0.442	0.215	0.909	-2.220	0.026	
Savini et al. (16) (Lipidem [®])	0.501	0.249	1.008	-1.938	0.053	
Savini et al. (16) (SMOFlipid [®])	0.559	0.284	1.101	-1.681	0.093	

Keterangan: Skouroliaikou A and B (kelompok A, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1500 gram; kelompok B, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1.500–2.500 gram).

Tabel 32. Metaanalisis Hubungan antara Emulsi Lemak yang Mengandung FO dan Pencegahan Terjadinya PNALD pada Subjek Neonatus.⁽⁷⁰⁾

Group	Study name	Statistics for each study				Odds ratio and 95% CI
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	P-Value	
Fish oil	Pawlik et al. (17)	0.130	0.016	1.034	0.054	
Fish oil	Karagiozoglou-Lampoudiet al. (12)*	0.414	0.139	1.228	0.112	
Mixture	Skouroliaikou et al. (14) - A*	0.520	0.154	1.756	0.292	
Mixture	Skouroliaikou et al. (14) - B*	1.704	0.151	19.195	0.666	
Mixture	Savini et al. (16) (Lipidem [®])	3.385	0.205	56.001	0.394	
Mixture	Savini et al. (16)*	3.259	0.197	53.874	0.409	
Mixture		0.666	0.325	1.363	0.266	

Keterangan: Skouroliaikou A and B (kelompok A, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1500 gram; kelompok B, neonatus 23–36 minggu dengan BBL 1.500–2.500 gram); Fish oil: Omegave (100% minyak ikan); *SMOFlipid

Tabel 32 merupakan analisis subgroup yang menunjukkan hubungan antara emulsi lemak intravena yang mengandung FO dengan pencegahan terjadinya PNALD. Gambar *diamond* menunjukkan besar efek pada masing-masing studi. Pada studi ini, subjek dikelompokkan berdasarkan kandungan FO (FO vs campuran): FO (Omegaven yang mengandung 100% minyak ikan; dan campurannya seperti SMOFlipid (15% minyak ikan); Lipidem (10% minyak ikan). Tidak ada emulsi lemak Omegaven (OR:0,13; 95% CI: 0,02,

1,03; P = 0,05) atau campuran (OR:0,67; 95% CI: 0,33, 1,36; P = 0,27); SMOFlipid (15% *fish oil*), Lipidem (10% *fish oil*), atau kombinasi Omegaven dan emulsi lemak berbasis minyak kedelai seperti ClinOleic yang memberi efek protektif terhadap kejadian PNALD. Omegaven cenderung menurunkan kejadian PNALD namun tidak signifikan (OR: 0,13; 95% CI: 0,02, 1,03; P =0,05). Hal ini karena emulsi lemak berbasis minyak ikan memiliki efek antiinflamasi yang dapat mencegah dan memperbaiki PNALD terutama pada bayi prematur dengan usia gestasi < 32 minggu.⁽⁷⁰⁾

Lee *et al.* (2016) melaporkan kasus terkait pemberian Omegaven. Seorang bayi perempuan berusia 11 bulan dengan *extensive Hirschsprung disease* (hingga ke jenjunum proksimal) mengalami *direct bilirubinemia* saat 3 bulan dan mendapatkan Omegaven sebagai pengganti SMOFlipid yang diberikan sebelumnya, maka didapatkan penurunan *direct bilirubin* setelah 60 hari dan IFALD membaik setelah 90 hari (74). Jika dilakukan restriksi lemak dalam penanganan PNALD, anak memiliki risiko terjadinya defisiensi asam lemak. Penggantian emulsi lemak yang ada dengan emulsi lemak yang berbasis minyak ikan dapat menjadi alternatif pengobatan PNALD namun saat ini Omegaven hanya tersedia di Amerika Serikat dan penggunaannya masih dalam pengawasan.⁽²⁴⁾

Dari beberapa studi, adanya lemak generasi baru yang mengandung minyak ikan memiliki luaran yang lebih baik dibandingkan emulsi lemak berbasis SO. Ada beberapa mekanisme berbeda yang terlibat didalamnya. SO terbuat dari asam lemak omega-6 dan hanya mengandung dua asam lemak *polyunsaturated* yang dibutuhkan oleh tubuh, yaitu asam linoleat dan alfa linolenat. Linoleat diubah menjadi asam arakidonat yang dapat memicu terbentuknya prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien. Asam alfa linolenat dimetabolisme menjadi EPA dan DHA, yang memiliki sifat antiinflamasi dan berperan penting dalam perkembangan visual dan kognitif. Di sisi lain, emulsi lemak berbasis FO kaya omega-3, EPA, dan DHA yang merupakan asam lemak esensial. Studi yang dilakukan oleh Klein *et al.* (2013) dengan subjek anak usia < 1 tahun yang menderita PNALD didapatkan bahwa setelah pemberian FO terjadi peningkatan kadar EPA ($P < 0,017$) ($6,3 \pm 3,0$

s/d147,8±53,1 µg/mL), DHA (20,7±6,5 s/d 163,7±43,4 µg/mL), *pristanic acid* (0,01±0,01 s/d 0,17±0,03 µg/mL), dan *phytanic acid* (0,06±0,03 s/d 0,64±0,15 µg/mL) sedangkan total plasma w-6 *fatty acids* (termasuk asam linoleat) menurun ($P < .017$). FO meningkatkan kandungan w-3 *fatty acids* pada bayi prematur tanpa menyebabkan defisiensi w-6 pada 8,3±5,8 minggu⁽⁸⁴⁾.

Pada bayi prematur, anak dengan gangguan usus dan kolestasis, absorpsi asam lemak endogen sangat terbatas. Transfer asam lemak *polyunsaturated* pada semester 3 melalui plasenta pada bayi prematur sangat rendah sehingga risiko tinggi terjadinya defisiensi asam lemak sejak lahir. Oleh karena berbagai hal tersebut, komponen lemak kaya asam lemak esensial sangat diperlukan dalam nutrisi parenteral.⁽⁶⁹⁾

Emulsi lemak berbasis SO memiliki rasio omega 6-omega 3 yang tinggi sehingga meningkatkan risiko terjadinya inflamasi, terutama pada hepar.⁽⁶⁹⁾ Selain itu, asam lemak *polyunsaturated* mempercepat terjadinya peroksidasi lemak. Oleh karena itu, dibutuhkan vitamin E. Berikut beberapa kandungan vitamin E dalam emulsi lemak disajikan dalam Tabel 33.

Tabel 33. Kandungan Vitamin E pada Emulsi Lemak Generasi Pertama.⁽⁸⁹⁾

Vitamin E	Soybean oil-containing				
	Intralipid [®]	Ivelip [®]	Lipofundin [®] N	Liposyn [®] III	Liposyn [®] II
α-T	21.02 ± 0.21a	12.86 ± 0.14b	173.05 ± 3.23c	16.18 ± 0.32d	40.37 ± 1.08e
β-T	3.76 ± 0.74a	1.74 ± 0.26b	4.25 ± 0.09c	2.56 ± 0.05d	2.36 ± 0.07d
γ-T	107.54 ± 0.85a	77.70 ± 0.89b	156.98 ± 1.21c	125.00 ± 0.83d	57.43 ± 0.86e
δ-T	32.99 ± 0.15a	51.22 ± 0.60b	49.56 ± 0.07b	42.27 ± 0.23c	24.52 ± 0.11d
α-T3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
β-T3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
γ-T3	N/D	N/D	N/D	0.02 ± 0.00	0.09 ± 0.01
δ-T3	0.02 ± 0.00a	0.04 ± 0.00b	0.04 ± 0.00b	0.05 ± 0.00b	0.04 ± 0.00b
∑T	165.31 ± 1.95a	143.53 ± 1.88b	383.84 ± 4.61c	186.01 ± 1.43d	124.68 ± 2.12e
∑T3	0.02 ± 0.00a	0.04 ± 0.00b	0.04 ± 0.00b	0.07 ± 0.00c	0.13 ± 0.01d
Total	165.33 ± 1.95a	143.86 ± 1.91b	383.87 ± 4.61c	186.08 ± 1.43d	124.81 ± 2.14e
%T	99.99	99.774	99.99	99.96	99.89
%T3	0.01	0.03	0.01	0.04	0.11

Xu *et al.* (2014) melakukan studi analisis kandungan vitamin E secara kuantitatif pada berbagai jenis emulsi Konsentrasi vitamin E diukur pada emulsi lemak berbasis minyak kedelai (Intralipid, Ivelip, Lipofundin N, Liposyn III, and Liposyn II), asam lemak rantai sedang dan panjang (Lipofundin, MCT, dan Structolipid), minyak zaitun (ClinOleic), minyak ikan, (Omegaven), dan campurannya (SMOFlipid, Lipidem). *Tocopherols* (alfa, beta, gamma, delta) adalah komponen terbanyak dalam emulsi lemak intravena. Pada emulsi lemak intravena berbasis minyak kedelai kecuali Lipofundin-N, kandungan homolog vitamin E terbanyak adalah gamma tokoferol (57–156 mg/mL). ClinOleic memiliki kandungan terbanyak *alfa tocopherol* (32 mg/mL) dan emulsi lemak paling banyak kandungan alfa tokoferol adalah Omegaven dibandingkan emulsi lemak lainnya (230 mg/mL).⁽⁸⁹⁾

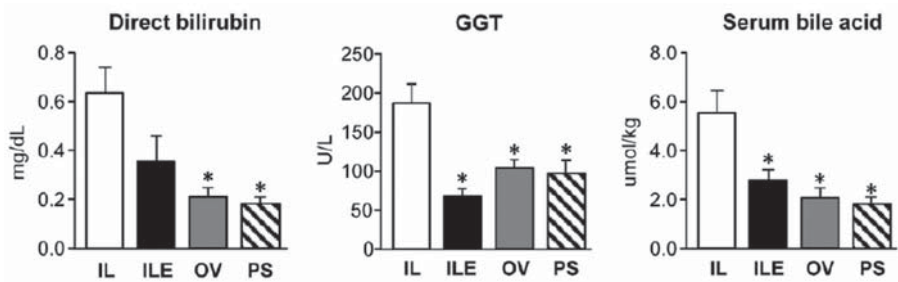
Tabel 34. Kandungan Vitamin E pada Emulsi Lemak Generasi Pertama.⁽⁸⁹⁾

Vitamin E	MCT/LCT		Olive oil- containing	Fish oil-containing		
	Lipofundin [®] MCT	Structolipid [®]	ClinOleic [®]	SMOFlipid [®]	Lipidem [®]	Omegaven [®]
α-T	132.02 ± 5.59f	28.35 ± 1.046g	32.03 ± 0.67h	164.50 ± 2.66c	176.72 ± 0.69c	230.12 ± 0.78i
β-T	2.09 ± 0.07d	1.85 ± 0.01b	0.58 ± 0.11e	1.46 ± 0.14f	1.52 ± 0.03f	N/D
γ-T	67.60 ± 1.01f	68.61 ± 0.70f	13.97 ± 0.03g	29.24 ± 0.62h	56.62 ± 0.31e	0.15 ± 0.00i
δ-T	21.21 ± 0.16d	27.73 ± 0.06e	10.51 ± 0.03f	10.71 ± 0.13f	68.82 ± 0.25g	0.01 ± 0.00h
α-T3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	0.67 ± 0.20
β-T3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	0.03 ± 0.00
γ-T3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
δ-T3	0.02 ± 0.00a	0.02 ± 0.00a	0.01 ± 0.00a	0.03 ± 0.04b	0.09 ± 0.00c	N/D
∑T	222.92 ± 6.74f	126.54 ± 1.80e	57.09 ± 0.83g	205.91 ± 3.56h	303.68 ± 1.27i	230.28 ± 0.78j
∑T3	0.02 ± 0.00a	0.02 ± 0.00a	0.01 ± 0.00a	0.03 ± 0.04b	0.09 ± 0.00c	0.70 ± 0.21d
Total	222.94 ± 6.74f	126.56 ± 1.80e	57.93 ± 0.86g	205.94 ± 3.59h	303.76 ± 1.28i	230.98 ± 0.98j
%T	99.99	99.98	98.55	99.99	99.97	99.70
%T3	0.01	0.02	0.02	0.01	0.03	0.30

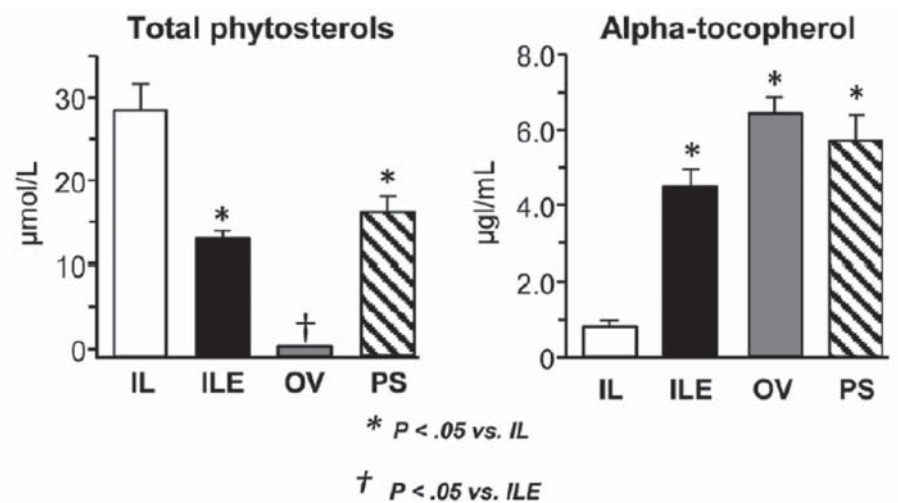
Pada emulsi lemak berbasis SO, kadar vitamin E (*γ-tocopherol*) tidak efektif dalam mencegah radikal bebas dibandingkan dengan dengan *α-tocopherol* yang ada di dalam minyak ikan,⁽⁶⁶⁾ terutama pada bayi prematur dan anak dengan *short bowel syndrome* yang kekurangan sumber eksogen

dan memiliki jumlah sel adiposit yang sedikit. Studi yang dilakukan oleh Angsten *et al.* (2012) pada bayi dengan *short bowel syndrome* didapatkan bahwa kelompok subjek kolestasis yang mendapatkan Omegaven + ClinOleic memiliki kadar bilirubin direk yang membaik setelah 2,9 bulan dan subjek yang meninggal karena gagal hati sebanyak 10%.⁽⁸⁶⁾

Pada kelompok subjek yang mendapatkan SO, subjek yang meninggal sebanyak 33% akibat gagal hati dan hanya 2 bayi yang memiliki kadar bilirubin kembali normal.⁽⁸⁶⁾ Angsten *et al.* (2012) menyimpulkan bahwa kombinasi emulsi lemak FO-OO berhubungan dengan outcome yang lebih baik pada bayi dengan *short bowel syndrome*.⁽⁸⁶⁾ Namun, Muto *et al.* (2015) melakukan studi pada bayi bayi yang mendapatkan emulsi lemak intravena berbasis minyak kedelai (SO) dengan atau tanpa penambahan vitamin E. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara SO dan SO + vitamin E terhadap rerata aliran empedu (5,91 vs 5,54 $\mu\text{L/g liver}$; $p=0,83$), konsentrasi asam empedu (39,2 vs 26,6 $\mu\text{mol/L}$; $p=0,12$), ataupun konsentrasi total bilirubin (35,2 vs 26,9 $\mu\text{mol/L}$; $p=0,56$). Ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme asam empedu tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok.⁽⁷⁹⁾ Namun, hal ini berbeda dengan studi pada bayi bayi prematur. Studi pada bayi bayi prematur telah dilakukan oleh Kenneth *et al.* (2016), didapatkan bahwa kadar bilirubin direk, *gamma glutamyl transferase*, trigliserida serum, LDL, trigliserida hepar lebih rendah ($p<0,05$) pada kelompok bayi bayi yang mendapatkan emulsi lemak yang diperkaya vitamin E. Selain itu *Hepatic cholesterol 7-hydroxylase* dan *organic solute transporter- α expression* lebih rendah ($p<0,05$) dan portal plasma FGF19 serta gen *microsomal cytochrome P450 2E1 fatty acid oxidation* lebih tinggi pada kelompok bayi bayi prematur yang mendapatkan emulsi lemak intravena dengan vitamin E.⁽⁸⁾



Gambar 23. Serum Marker *Hepatic Injury* pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena selama 14 Hari.⁽⁸⁾

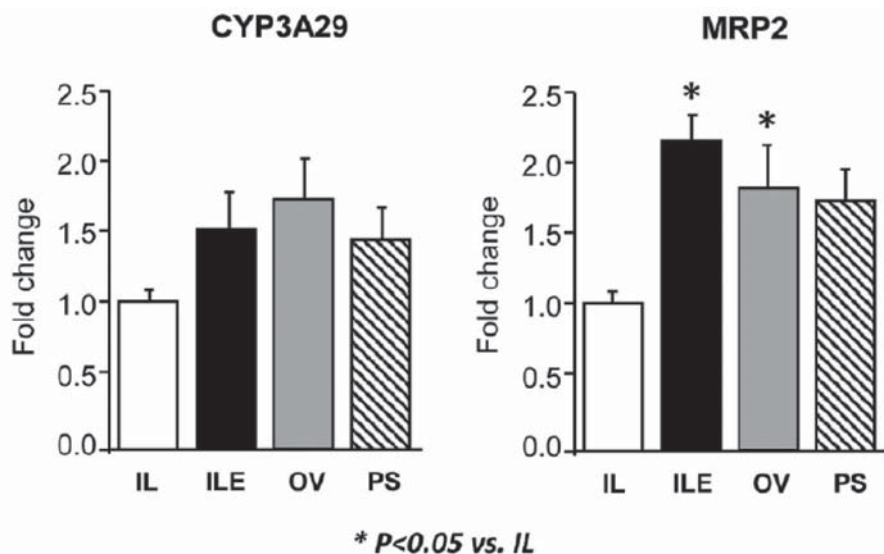


Keterangan: Intralipid (IL), Intralipid plus vitamin E (ILE), Omegaven (OV), Omegaven + *phytosterols* (PS).

Gambar 24. Konsentrasi Fitosterol dan Alfa Tokoferol pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena Selama 14 Hari.⁽⁸⁾

Selain hal tersebut, SO kayak akan kandungan fitosterol sedangkan FO sedikit mengandung fitosterol.⁽⁶⁹⁾ Studi pada bayi babi prematur yang dilakukan oleh Kenneth *et al.* (2016), didapatkan bahwa pada Omegaven mengandung paling sedikit fitosterol dan paling banyak alfa tokoferol walaupun sudah ditambahkan fitosterol ke dalam emulsi lemak tersebut⁽⁸⁾. Fitosterol dapat menurunkan aliran bilier melalui mekanisme antagonis

terhadap *Farnesoid X receptor* yang meregulasi *multi-drug resistant genes 1 dan 2 (mdr 1 and 2)*. Gen tersebut mengkode *P-glycoproteins* yang memicu terjadinya sekresi asam empedu⁽⁶⁹⁾. Pemberian emulsi lemak SO yang kaya fitosterol dapat merubah transporter pada kanalikuli bilier sehingga menurunkan ekspresi MDR2/MRP2 (*multidrug resistance 2 P-glycoprotein*), mRNA dan fungsi transporter (seperti *phosphatidylcholine*). Hal ini ditunjukkan oleh studi *in vivo* yang dilakukan oleh Kenneth *et al.* (2016) pada bayi babi prematur yang mendapatkan berbagai jenis emulsi lemak intravena. Ekspresi MRP2 lebih rendah pada pemberian emulsi lemak berbasis SO.⁽⁸⁾



Keterangan: Intralipid (IL), Intralipid plus vitamin E (ILE), Omegaven (OV), Omegaven + *phytosterols* (PS).

Gambar 25. Ekspresi Gen pada Bayi Babi Prematur yang Mendapatkan Emulsi Lemak Intravena Selama 14 Hari.⁽⁸⁾

Di balik beberapa risiko komplikasi pada pemberian emulsi lemak intravena, studi pada bayi prematur memberikan keuntungan penggunaan emulsi lemak tersebut. Namun, hal ini masih membutuhkan studi lebih lanjut. Pada bayi prematur yang diberi emulsi lemak yang mengandung FO, risiko terjadinya *Retinopathy of Prematurity* (ROP) lebih rendah (risk ratio [RR],

0,48; 95% *confidence interval* [CI], 0,24–0,96),⁽⁸¹⁾ karena DHA merupakan komponen lemak utama dalam vaskular retina.⁽⁷⁰⁾ Studi yang dilakukan oleh Fu *et al.* (2013), bayi prematur dengan ROP memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan non-ROP.⁽⁵⁴⁾ Kadar adiponektin berhubungan dengan kadar DHA. Bayi prematur yang mendapat emulsi FO memiliki kadar DHA plasma dan eritrosit pada hari ke-7 (4,5 kali lipat lebih tinggi) dan ke-14 (2,7 kali lipat lebih tinggi). Tingginya kadar DHA ini diharapkan memberikan efek yang baik dalam perkembangan saraf jangka panjang.⁽⁷⁰⁾

Vayaltrikkovil *et al.* (2016) melakukan studi metaanalisis pada bayi prematur, didapatkan bahwa emulsi lemak FO menurunkan risiko terjadinya ROP berat dengan RR=0.40 [95% CI: 0.22–0.76] dan kebutuhan terapi laser dengan RR= 0.47 [95% CI: 0.24–0.90].⁽⁵⁸⁾ Pada *systematic review* oleh Cochrane (2015) pada sebuah studi didapatkan bahwa penggunaan MCT-FO-SO-LE berhubungan dengan penurunan risiko ROP pada tahap awal dibandingkan dengan penggunaan emulsi lemak berbasis kedelai murni.⁽⁷⁸⁾ Namun, tidak ada perbedaan *outcome* secara keseluruhan (kematian, pertumbuhan, BPD, sepsis, ROP lebih dari stadium 3, dan PNALD pada bayi prematur yang diberi emulsi lemak berbasis minyak kedelai saja dengan emulsi lemak FO).^(58,78)

Adanya kandungan minyak zaitun pada campuran emulsi lemak tersebut, seperti SMOFlipid memberikan efek antiinflamasi secara tidak langsung dengan menggantikan posisi asam lemak omega-6 dengan asam oleat dan tidak mudah terjadi proses peroksidasi dibandingkan dengan PUFA.⁽¹⁰⁾ Adanya ketidakseimbangan pada mediator inflammasi juga memengaruhi tonus vaskuler pada bayi prematur. Studi menyebutkan bahwa peningkatan tonus vaskuler pulmonal dapat menyebabkan risiko *respiratory distress syndrome* pada bayi prematur.⁽⁵⁸⁾ Dalam studinya, Vasudevan *et al.* (2013) menyebutkan bahwa terdapat penurunan tekanan arteri pulmonalis pada kelompok bayi prematur yang diberikan emulsi lemak berbasis minyak zaitun dibandingkan dengan minyak kedelai. Terdapat penurunan kadar tromboksan/prostaglandin F1 *alpha ratio* di urine pada kelompok yang mendapatkan minyak zaitun. Hal ini menurunkan risiko terjadinya *respiratory distress syndrome* pada bayi prematur.

⁽³¹⁾ Namun, penelitian ini ada studi pertama (*pilot study*) dengan jumlah sampel terbatas sehingga membutuhkan penelitian lanjutan. Hingga saat ini belum ada bukti yang cukup yang dapat digunakan sebagai dasar rekomendasi penggunaan generasi baru nutrisi parenteral pada bayi prematur.⁽⁷⁸⁾

Beberapa teori telah menyebutkan kelebihan emulsi lemak generasi baru dibandingkan emulsi lemak generasi lama. Beberapa studi menunjukkan kelebihan, namun di satu sisi beberapa studi menunjukkan tidak ada perbedaan pemberian generasi baru emulsi lemak intravena dibandingkan generasi lama. Kelebihan penggunaan emulsi lemak intravena generasi baru sudah terbukti secara *in vivo*. Pada uji dengan subjek manusia, berdasarkan hasil metaanalisis menyebutkan tidak ada perbedaan bermakna pada kejadian kolestasis, kejadian infeksi, peningkatan kadar bilirubin direk dan total pada subjek yang mendapatkan emulsi lemak berbasis minyak kedelai (generasi lama) dengan emulsi lemak berbasis campuran MCT/SO/OO seperti SMOFlipid. Namun penelitian ini terbatas pada subjek bayi prematur dan durasi pendek dalam pemberian emulsi lemak intravena. Seperti halnya pada metaanalisis yang dilakukan oleh Hojsak dkk (2016), penelitian RCT yang tersedia dilakukan pada bayi prematur (>1.200 bayi) dan mendapatkan emulsi lemak intravena dalam jangka pendek. Berdasarkan ESPGHAN, penggunaan emulsi lemak intravena berbasis SO tidak direkomendasikan untuk mencegah dan mengobati komplikasi emulsi lemak intravena seperti PNALD. Oleh karena itu, pemberian emulsi lemak intravena jangka panjang dan pada bayi/anak dengan risiko tinggi dapat dipertimbangkan menggunakan emulsi lemak campuran dengan kandungan FO. Metaanalisis pada subjek anak yang lebih besar ataupun durasi jangka panjang pemberian emulsi lemak intravena tidak dapat dianalisis karena data heterogen, jumlah sedikit, dan masih membutuhkan studi yang lebih kuat. Saat ini masih diperlukan studi dalam pencegahan dan pengobatan PNALD pada subjek dengan risiko tinggi yang mendapatkan emulsi lemak intravena jangka panjang.⁽⁹⁰⁾

Adanya berbagai kemungkinan gangguan darah pada anak yang mendapatkan nutrisi parenteral, terutama dalam jangka panjang sehingga

sebaiknya beberapa parameter yang perlu dimonitor pada pemberian nutrisi parenteral tersaji pada Tabel 35.

Tabel 35. Monitor Nutrisi Parenteral.⁽⁹⁵⁾

Parameter	Frekuensi
Glukosa	6–8 jam saat meningkatkan kecepatan infus glukosa
Elektrolit serum dan urine	2 kali/minggu
Kalsium, Mg, dan P	1 kali/minggu
Fungsi hati	1 kali/minggu
Trigliserida	1 kali/minggu
BB, PB, LK	1 kali/minggu

PENUTUP

Lemak adalah komponen integral dalam nutrisi parenteral sebagai sumber energi dan mencegah agar tidak terjadi defisiensi asam lemak, terutama pada pasien dengan penyakit kritis dan bayi prematur. Telah terdapat 4 generasi dalam emulsi lemak intravena. Generasi pertama emulsi lemak intravena berbasis minyak kedelai, sedangkan generasi baru emulsi lemak intravena menggunakan campuran MCT/OO/FO.

Generasi pertama emulsi lemak intravena memiliki beberapa kelemahan, yaitu mudah mengalami peroksidasi lemak, mengandung fitosterol, dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi. Emulsi lemak intravena dapat menyebabkan beberapa komplikasi, yaitu infeksi, sepsis, kolestasis, PNALD, dan IFALD. Berdasarkan studi metaanalisis didapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna terjadinya komplikasi emulsi lemak intravena generasi lama dibandingkan dengan generasi baru, namun masih terbatas pada penggunaan emulsi lemak jangka pendek dan subjek bayi prematur. Pemberian emulsi lemak FO menurunkan tingkat keparahan ROP pada bayi prematur. Masih diperlukan studi lebih lanjut tentang efektivitas dan

keamanan emulsi lemak intravena generasi baru pada subjek anak yang lebih besar dan pemberian dalam durasi panjang.



DAFTAR PUSTAKA

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387–400.
2. Burrin DG, Ng K, Stoll B, De Pipaón MS. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition-associated liver disease. *Adv Nutr.* 2014;5(1):82–91.
3. Nichoalds GE, Meng HC, Caldwell MD. Vitamin K requirements in patients receiving total parenteral nutrition. *Br J Surg.* 1985;72(8):665–7.
4. Van Goudoever JB, Vlaardingerbroe H. The present challenges of parenteral nutrition in preterm infants and children. *J Nutr.* 2013;143(12):10–2.
5. Bharadwaj S, Gohel T, Deen OJ, DeChicco R, Shatnawei A. Fish oil-based lipid emulsion: Current updates on a promising novel therapy for the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Gastroenterol Rep.* 2015;3(2):110–4.
6. Calder PC, Jensen GL, Koletzko B V., Singer P, Wanten GJA. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010;36(5):735–49.

7. Biesboer AN, Stoehr NA. A Product Review of Alternative Oil-Based Intravenous Fat Emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(5):610–8.
8. Ng K, Stoll B, Chacko S, Saenz De Pipaon M, Lauridsen C, Gray M, et al. Vitamin E in new-generation lipid emulsions protects against parenteral nutrition-associated liver disease in parenteral nutrition-fed preterm pigs. *J Parenter Enter Nutr*. 2016;40(5):656–71.
9. Finn KL, Chung M, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L. Impact of Providing a Combination Lipid Emulsion Compared with a Standard Soybean Oil Lipid Emulsion in Children Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(6):656–67.
10. Janů M, Brodská H, Vecka M, Masteiková R, Kotrlíková E, Lažauskas R, et al. Comparison of long-term stability of parenteral all-in-one admixtures containing new lipid emulsions prepared under hospital pharmacy conditions. *Medicina (B Aires)*. 2011;47(6):323–33.
11. Mirrallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4):688–700.
12. Sari YO, Bahari MB, Ibrahim B. Clinical review of total parenteral nutrition use among pediatric: Critics and outcomes. *Int J Pharm LIFE Sci Clin*. 2013;4(4):2521–9.
13. ESPGHAN. Parenteral Nutrition (PN): Venous access Intravascular catheters : choice and insertion Interventions. Geneva, Switzerland; 2003.
14. Walter E, Liu FX, Maton P, Storme T, Perrinet M, Von Delft O, et al. Cost analysis of neonatal and pediatric parenteral nutrition in Europe: A multi-country study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(5):639–44.
15. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(1):2–7.
16. Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet*. 1995;345(8960):1279–84.
17. Sheldon GF, Petersen SR, Sanders R. Hepatic Dysfunction during Hyperalimentation. *Arch Surg*. 1978;113(4):504–8.
18. Koletzko B, Krohn K, Goulet O, Shamir R. Paediatric parenteral nutrition: A practical reference guide. Koletzko B, Krohn K, Goulet O, Shamir R, editor. *Paediatric Parenteral Nutrition: A Practical Reference Guide*. Basel (Switzerland): Karger; 2008. 1–66 hal.

19. Raphael BP, Duggan C. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* 2012;32(4):341–7.
20. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2337–43.
21. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(4):440–91.
22. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2354–9.
23. Dorota WS, Agnieszka SS, Łuszkiewicz K. Evaluation of physical stability of all in one parenteral admixtures for pediatric home care with high electrolytes concentrations. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):236–43.
24. Nandivada P, Fell GL, Gura KM, Puder M. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):629S–634S.
25. Turmezei J, Jávorszky E, Szabó E, Dredán J, Kállai-Szabó B, Zekó R. Effect of storage temperature on the stability of total parenteral nutrition admixtures prepared for infants. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2015;72(5):843–9.
26. Pertkiewicz M. Basics in clinical nutrition: Central parenteral nutrition. *e-SPEN [Internet].* 2009;4(3):e128–33.
27. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr [Internet].* 2009;28(4):365–77.
28. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *Ger Med Sci.* 2009;7:1–12.
29. Hojsak I, Kolaček S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFlipid emulsion. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1):119–21.
30. Sobotka L, Camilo ME. Basics in clinical nutrition: Metabolic complications of parenteral nutrition. *e-SPEN [Internet].* 2009;4(3):e120–2.
31. Vasudevan C, Johnson K, Miall LS, Thompson D, Puntis J. The effect of parenteral lipid emulsions on pulmonary hemodynamics and

- eicosanoid metabolites in preterm infants: A pilot study. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):753–7.
32. Rochling FA. Intravenous lipid emulsions in the prevention and treatment of liver disease in intestinal failure. *Nutrients.* 2021;13(3):1–16.
 33. Klek S. Omega-3 fatty acids in modern parenteral nutrition: A review of the current evidence. *J Clin Med.* 2016;5(3):1–4.
 34. Watrobska-Swietlikowska D, Kwidzyska A, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Sznitowska M, Klek S. Finding new solutions in pediatric parenteral admixtures; how to improve quality and to deal with shortages. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):84–93.
 35. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: A randomized double-blind study in preterm infants. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(1 SUPPL.):81–94.
 36. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355–74.
 37. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral nutrition in very low birth weight preterm infants. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(5):310–5.
 38. Davidson B, Cantrill R. Fatty acid nomenclature - A short review. *S Afr Med J.* 1985;67(16):633–4.
 39. Rustan AC, Drevon CA. Fatty Acids: Structures and Properties. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. 1st editio. New York, US: John Wiley & Sons; 2005. hal. 1–7.
 40. Zhao Y, Liu J, Hao W, Zhu H, Liang N, He Z, et al. Structure-Specific Effects of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Cholesterol Concentration in Male Syrian Hamsters. *J Agric Food Chem.* 2017;65(50):10984–92.
 41. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–54.
 42. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease - a review. part 1: Classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap.* 2011;155(2):117–30.
 43. Takeuchi H, Sekine S, Seto A. Medium-chain fatty acids – Nutritional function and application to cooking oil. *Lipid Technol.* 2008;20(1):9–12.

44. Huang L, Gao L, Chen C. Role of Medium-Chain Fatty Acids in Healthy Metabolism: A Clinical Perspective. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;32(6):351–66. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.03.002>
45. Papamandjaris AA, Macdougall DE, Jones PJH. Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: Obesity treatment implications. *Life Sci*. 1998;62(14):1203–15.
46. Zentek J, Buchheit-Renko S, Ferrara F, Vahjen W, Van Kessel AG, Pieper R. Nutritional and physiological role of medium-chain triglycerides and medium-chain fatty acids in piglets. *Anim Health Res Rev*. 2011;12(1):83–93.
47. Poulos A. Very long chain fatty acids in higher animals-A review. *Lipids*. 1995;30(1):1–14.
48. Batsale M, Bahammou D, Fouillen L, Mongrand S, Joubès J, Domergue F. Biosynthesis and functions of very-long-chain fatty acids in the responses of plants to abiotic and biotic stresses. *Cells*. 2021;10(6).
49. Sassa T, Kihara A. Metabolism of very long-chain fatty acids: Genes and pathophysiology. *Biomol Ther*. 2014;22(2):83–92.
50. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. Vol. 10, *Nutrients*. 2018.
51. Chang MI, Puder M, Gura KM. The use of fish oil lipid emulsion in the treatment of intestinal failure associated liver disease (IFALD). *Nutrients*. 2012;4(12):1828–50.
52. Wanten GJA. Parenteral Lipid Tolerance and Adverse Effects. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(Iv):33S–38S.
53. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150–92.
54. Fu Z, Liegl R, Wang Z, Gong Y, Liu CH, Sun Y, et al. Adiponectin mediates dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid protection against choroidal neovascularization in mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(10):3862–70.
55. Bertevello PL, De Nardi L, Torrinhas RS, Logullo AF, Waitzberg DL. Partial replacement of ω -6 fatty acids with medium-chain triglycerides, but not olive oil, improves colon cytokine response and damage in experimental colitis. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(4):442–8.

56. Demirer S, Sapmaz A, Karaca AS, Kepenekci I, Aydintug S, Balci D, et al. Effects of postoperative parenteral nutrition with different lipid emulsions in patients undergoing major abdominal surgery. *Ann Surg Treat Res.* 2016;91(6):309–15.
57. Vlaardingerbroek H, Ng K, Stoll B, Benight N, Chacko S, Kluijtmans LAJ, et al. New generation lipid emulsions prevent PNALD in chronic parenterally fed preterm pigs. *J Lipid Res.* 2014;55(3):466–77.
58. Vayalthrikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, Amin H, Spence JM, Robertson HL, et al. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in the Prevention of Severe Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2017;34(7):705–15.
59. Baxter Healthcare. *ClinOleic.* Illionis; 2014.
60. Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E, Elizondo Armendáriz J. Parenteral nutrition-associated liver disease and lipid emulsions. *Endocrinol y Nutr (English Ed [Internet].* 2015;62(6):285–9. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endoen.2015.06.005>
61. Skouroliakou M, Kountouri AM, Hatziantoniou S, Koutri K, Chiou A. Physicochemical stability assessment of all-in-one parenteral emulsion for neonates containing SMOFlipid. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19(6):514–8.
62. Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Kaliora A, Kalogeropoulos N, Massara P, et al. Parenteral MCT/ ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Intravenous Fat Emulsion is Associated with Cytokine and Fatty Acid Profiles Consistent with Attenuated Inflammatory Response in Preterm Neonates: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(2): 235–44.
63. Tugirimana P, Speeckaert MM, Fiers T, De Buyzere ML, Kint J, Benoit D, et al. Agglutination of intravenously administered phosphatidylcholine-containing lipid emulsions with serum C-reactive protein. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):253–9.
64. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KDR, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med.* 2013;5(206).
65. Zaloga GP. Phytosterols, Lipid Administration, and Liver Disease during Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39:39S-60S.

66. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312–8.
67. Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, De Silva N, Feldman BM, Fitzgerald P, et al. Preventing the Progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants Using a Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(5):866–77.
68. Lee WS, Sokol RJ. Intestinal Microbiota, Lipids and the Pathogenesis of Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *J Pediatr.* 2015;167(3):519–526.
69. Calkins KL, Dunn JCY, Shew SB, Reyen L, Farmer DG, Devaskar SU, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(6):682–92.
70. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim S. Parenteral Fish Oil – Containing Lipid Emulsions May Reverse Parenteral Nutrition – Associated Cholestasis in Neonates : A Systematic Review. 2015;(C):1–7.
71. Iyer KR. Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease—Watch the Fat! *J Parenter Enter Nutr.* 2011;35(5):560–2.
72. Wang Y, Zhou KJ, Tang QY, Hong L, Feng Y, Lu LN, et al. Effect of an Olive Oil-Based Lipid Emulsion Compared with a Soybean Oil-Based Lipid Emulsion on Liver Chemistry and Bile Acid Composition in Preterm Infants Receiving Parenteral Nutrition: A Double-Blind, Randomized Trial. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(6):842–50.
73. Uthaya S, Liu X, Babalis D, Doré CJ, Warwick J, Bell J, et al. Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates: A randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1443–52.
74. Lee S, Park HJ, Yoon J, Hong SH, Oh CY, Lee SK, et al. Reversal of intestinal failure-associated liver disease by switching from a combination lipid emulsion containing fish oil to fish oil monotherapy. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(3):437–40.
75. Lavalley CM, MacPherson JAR, Zhou M, Gao Y, Wizzard PR, Wales PW, et al. Lipid Emulsion Formulation of Parenteral Nutrition Affects Intestinal Microbiota and Host Responses in Neonatal Piglets. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(8):1301–9.

76. Turner JM, Josephson J, Field CJ, Wizzard PR, Ball RO, Pencharz PB, et al. Liver Disease, Systemic Inflammation, and Growth Using a Mixed Parenteral Lipid Emulsion, Containing Soybean Oil, Fish Oil, and Medium Chain Triglycerides, Compared with Soybean Oil in Parenteral Nutrition-Fed Neonatal Piglets. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(7):973–81.
77. Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, Kelley-Quon L, Robinson DT, Elashoff DA, et al. Low-dose intravenous soybean oil emulsion for prevention of cholestasis in preterm neonates. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(3):374–82.
78. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):1–175.
79. Muto M, Lim D, Soukvilay A, Field C, Wizzard PR, Goruk S, et al. Supplemental Parenteral Vitamin E into Conventional Soybean Lipid Emulsion Does Not Prevent Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Full-Term Neonatal Piglets. *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(4):575–82.
80. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: A systematic review. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1):70–85.
81. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkała J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: A prospective, randomized study. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(6):711–6.
82. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: An ongoing positive experience. *Adv Nutr.* 2014;5(1):65–70.
83. Buschmann K, Poeschl J, Braach N, Hudalla H, Kuss N, Frommhold D. The olive oil-based lipid clinoleic blocks leukocyte recruitment and improves survival during systemic inflammation: A comparative in vivo study of different parenteral lipid emulsions. *Mediators Inflamm.* 2015;2015(757059):1–11.
84. Klein CJ, Havranek TG, Revenis ME, Hassanali Z, Scavo LM. Plasma fatty acids in premature infants with hyperbilirubinemia: Before-and-after nutrition support with fish oil emulsion. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):87–94.

85. Nehra D, Fallon EM, Carlson SJ, Potemkin AK, Hevelone ND, Mitchell PD, et al. Provision of a soy-based intravenous lipid emulsion at 1 g/kg/d does not prevent cholestasis in neonates. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(4):498–505.
86. Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HE. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with ω -6/9 lipid emulsions. *J Parenter Enter Nutr.* 2012; 36(5):587–95.
87. Junco MT, Vázquez NG, Zozaya C, Zabala MY, Abrams S, de Lorenzo AG, et al. An exclusively based parenteral fish-oil emulsion reverses cholestasis. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):514–6.
88. Kotiya P, Zhao X, Cheng P, Zhu X, Xiao Z, Wang J. Fish oil- and soy oil-based lipid emulsions in neonatal parenteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(10):1106–15.
89. Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Zaloga GP, Siddiqui RA. Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2015;117(1):15–22.
90. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5):776–92.
91. Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. *South African J Clin Nutr.* 2011;24(3 SUPPL. 1):27–31.



Airlangga
University
Press

ISBN 978-602-473-836-5



9 786024 738365