JURNAL PENELITIAN SAINS
Journal Home Page: http://ejurnal.mipa.unsri.ac.id/index.php/jps/index

Optimalisasi penggunaan mikronutrisi dalam meningkatkan luaran klinis dan menurunkan durasi rawat inap pada pasien dengan infeksi

STERNATAMI LIBERITERA[1*] DAN ULFA MUSTOFA NURFADILASARI[2]

[1]Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia.
[2]Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi, Sumatera Selatan, Indonesia

Kata kunci:
durasi rawat inap,
infeksi,
luaran klinis,
mikronutrisi

ABSTRAK: Durasi rawat inap yang berkepanjangan pada pasien dengan penyakit infeksi dapat meningkatkan risiko komplikasi, memperburuk komorbiditas, menambah beban biaya, dan menurunkan kualitas hidup secara signifikan. Mikronutrisi telah dilaporkan memiliki peran penting dalam mempercepat pemulihan klinis melalui berbagai mekanisme biologis seperti modulasi sistem imun, pengurangan respon inflamasi, penurunan stres oksidatif, serta percepatan regenerasi jaringan epitel yang rusak. Studi ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara penggunaan mikronutrisi dan luaran klinis pasien infeksi juga terhadap durasi rawat inap. Penelusuran literatur dilakukan melalui database elektronik PubMed, Scopus, Cochrane, dan Embase pada artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir menggunakan kata kunci relevan. Sebanyak 13 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara naratif. Hasil telaah menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien seperti zinc, vitamin A, C, D, dan selenium dapat memberikan manfaat klinis bermakna, termasuk pemendekan lama rawat inap. Mikronutrisi tidak hanya bertindak sebagai nutrisi pendukung, tetapi juga sebagai bagian integral dari terapi suportif pada pasien infeksi. Strategi intervensi dapat dilakukan dengan penggunaan mikronutrien yang optimal pada praktik farmasi klinis untuk meningkatkan efisiensi perawatan dan mempercepat pemulihan pasien.

Keywords:
length of stay,
infection,
clinical outcome,
micronutrient

ABSTRACT: Prolonged hospitalization in patients with infectious diseases had been associated with an increased risk of complications, exacerbation of comorbid conditions, greater financial burden, and a significant decline in overall quality of life. Micronutrients had been reported to play a crucial role in accelerating clinical recovery through various biological mechanisms, including modulation of the immune response, attenuation of inflammatory processes, reduction of oxidative stress, and enhancement of epithelial tissue regeneration. This study aimed to examine the relationship between micronutrient supplementation and clinical outcomes in infectious disease patients, with a particular focus on hospital length of stay. A comprehensive literature search was conducted using electronic databases, including PubMed, Scopus, Cochrane, and Embase, to identify relevant articles published within the last ten years, based on predefined keywords. A total of thirteen eligible articles meeting the inclusion criteria were analyzed narratively. The findings indicated that supplementation with micronutrients such as zinc, vitamins A, C, D, and selenium provided clinically meaningful benefits, including a reduction in hospitalization duration. Micronutrients were shown to function not only as supportive nutrients but also as integral components of adjunctive therapy in the management of infectious diseases. Implementation of targeted micronutrient interventions in clinical pharmacy practice could improve treatment efficiency and facilitate faster patient recovery.

1 PENDAHULUAN

Infeksi merupakan salah satu penyakit dengan risiko komorbiditas tinggi yang berkontribusi terhadap meningkatnya angka rawat inap pasien. *Global Burden of Disease* (GBD) mengemukakan bahwa infeksi seperti pneumonia, tuberkulosis, dan infeksi saluran kemih menempati posisi lima besar penyebab kematian global dengan mortalitas tertinggi. Hal tersebut dapat terjadi karena infeksi terjadi di berbagai jaringan dan organ yang disebabkan oleh masuknya berbagai substansi asing, baik virus, bakteri dan parasit [1].

Respon tubuh terhadap infeksi tersebut yang menyumbang progresivitas penurunan kondisi pasien karena tubuh sedang melakukan perlawanan sel imun terhadap substansi asing. Infeksi ringan dapat berkembang menjadi infeksi berat sehingga menyebabkan pasien perlu dirawat di rumah sakit

* **Corresponding Author**: sternatami@mipa.unsri.ac.id.

https://doi.org/10.56064/jps.v27i3.1218
Naskah diusulkan: 21 Juni 2025; disetujui: 2 Oktober 2025; diterbitkan: 11 November 2025
p-ISSN: 1410-7058 e-ISSN: 2597-7059 © 2025 JPS MIPA UNSRI

untuk penanganan intensif [2], [3]. Penyakit infeksi tidak hanya berdampak lokal, tetapi juga dapat berkembang menjadi kondisi sistemik yang mengancam jiwa, seperti sepsis dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), pasien memerlukan perawatan intensif yang dapat memperpanjang durasi rawat inap [4].

Durasi rawat inap dapat dijadikan sebagai salah satu indikator keberhasilan terhadap *outcome* klinis yang diinginkan. Selain itu, durasi rawat inap juga dapat digunakan untuk mengevaluasi efisiensi terapi karena rawat inap yang lama dapat menimbulkan konsekuensi klinis yang signifikan untuk pasien, salah satunya adalah tingginya risiko untuk kemungkinan pasien mengalami infeksi nosocomial yang merupakan infeksi yang didapat oleh pasien saat dirawat dirumah sakit [5], [6]. Hal ini dapat terjadi karena adanya pola kuman di rumah sakit seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Acinetobacter baumannii*, yang cenderung memiliki resistensi tinggi terhadap antibiotik [7].

Sebuah studi juga mengemukakan bahwa durasi rawat inap dapat meningkatkan risiko pasien mengalami stres, hal tersebut tentunya dapat memicu peningkatan asam lambung [8]. Keadaan tersebut tentunya dapat memengaruhi kualitas hidup pasien secara fisik karena selama rawat inap pasien tidak dapat melakukan aktivitas fisik yang berakibat pada hilangnya massa otot [9]. Selain itu, durasi rawat inap yang panjang dapat memengaruhi kondisi psikologi pasien dengan cara menyebabkan gangguan tidur serta stres emosional akibat keterbatasan sosial dan lingkungan yang asing. Pada kelompok lansia dan pasien dengan penyakit kronis, lama rawat yang panjang sering kali memperburuk prognosis dan mempercepat penurunan fungsi organ[10].

Masalah yang terjadi akibat durasi rawat inap yang panjang tentunya memerlukan intervensi yang agresif sehingga dapat mempercepat pemulihan, mengurangi lama rawat inap, dan menurunkan risiko adanya komplikasi. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya aktivitas mikronutrisi dalam meningkatkan respon imun sehingga dapat mempercepat pemulihan dan secara tidak langsung dapat menurunkan durasi rawat inap pasien [11], [12], [13].

Namun, mengoptimalkan penggunaan mikronutrisi sebagai terapi tambahan wajib yang diberikan untuk pasien infeksi dengan rawat inap masih jarang dilakukan. Koreksi status nutrisi pasien belum menjadi bagian standar dalam tatalaksana pasien infeksi di rumah sakit terutama di negara berkembang. Padahal, mikronutrisi memiliki peran penting dalam mempertahankan integritas sistem imun, mempercepat proses penyembuhan jaringan, serta mengontrol respons inflamasi sistemik [14].

Kajian ini dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara optimalisasi mikronutrisi dengan luaran klinis dan durasi rawat inap, khususnya pada pasien dengan penyakit infeksi melalui bukti ilmiah. Hal ini dilakukan dengan harapan koreksi terhadap status nutrisi pasien dapat berkontribusi terhadap pemendekan durasi rawat serta peningkatan kualitas perawatan secara keseluruhan. Sehingga, dapat menjadi dasar ilmiah bagi tenaga kesehatan dan fasilitas kesehatan untuk menerapkan prosedur standar dalam penanganan pasien infeksi yang lebih efisien.

2 METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan kajian literatur naratif yang disusun dengan prosedur telaah pustaka yang terstruktur dengan tahapan sebagai berikut

Strategi Penelusuran Literatur

Pencarian literatur dilakukan pada *database* literatur PubMed, Scopus, Cochrane, dan Embase dengan rentang publikasi literatur yang dicari terbatas maksimal 10 tahun terakhir (2015-2025). Pencarian dilakukan dalam bahasa Inggris dan difokuskan pada publikasi jurnal yang telah melalui proses *peer review*. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci dan Boolean sebagai berikut (“micronutrient” OR “zinc” OR “vitamin D” OR “selenium” OR “vitamin A” OR “vitamin C”) AND (“length of stay” OR “hospitalization” OR “inpatient care”) AND (“infection” OR “infectious disease”).

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang diterbitkan 10 tahun terakhir dengan desain studi klinis, observasional, atau tinjauan sistematis dengan populasi yang mencakup pasien infeksi rawat inap dewasa maupun anak-anak menjadi inklusi kajian ini Selain itu, kriteria inklusi juga mencakup literatur yang mengevaluasi hubungan antara suplementasi mikronutrisi (baik tunggal maupun kombinasi) dengan durasi rawat inap, baik sebagai *outcome* primer maupun sekunder. Literatur dengan hasil studi yang dijelaskan secara eksplisit, terdapat penyakit non infeksi pada populasi yang ditelitinya dieksklusi dari hasil.

Seleksi, Ekstraksi dan Analisis Data

Artikel yang ditemukan dari hasil pencarian dianalisis *full text* untuk menentukan kelayakan inklusi. Ekstraksi data dilakukan terhadap nama penulis, tahun publikasi, desain studi, populasi yang diteliti, jenis mikronutrisi, serta temuan utama terkait durasi rawat inap. Penulis juga memastikan agar tidak adanya duplikasi literatur. Data yang terkumpul disusun dalam bentuk tabel untuk mempermudah identifikasi pola temuan. Heterogenitas desain, populasi, dan intervensi pada literatur yang dikaji, tidak dilakukan meta-analisis kuantitatif karena analisis dilakukan secara naratif dengan cara mengelompokkan temuan berdasarkan mekanisme kondisi pasien infeksi dan *outcome* klinis juga durasi rawat inap.

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran pada database literatur menunjukkan terdapat 13 literatur yang memenuhi kriteria inklusi. Studi mencakup dari berbagai desain dan populasi. Jenis penyakit infeksi yang ditelaah juga beragam, namun sebagian besar berfokus pada infeksi berat dan sistemik. Mikronutrisi yang paling sering diteliti meliputi zink, vitamin D, selenium, vitamin A, Vitamin B, dan vitamin C. Hasil temuan kajian disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

Penulis (Tahun)	Populasi	Mikronutrisi	Desain Studi	Hasil Temuan
Annweiler, et. al (2022)[15]	Pasien dewasa dengan infeksi COVID-19	Vitamin D	RCT	Penggunaan vitamin D3 dosis tinggi dapat meningkatkan outcome klinis dan memper-singkat durasi rawat inap
Bermano, et.al. (2021)[16]	Pasien dengan infeksi COVID 19	Selenium	Kajian	Penggunaan selenium pada pasien COVID 19 dapat mening-kat respon imun pasien sehingga mempercepat durasi perawatan
Chelkeba, et. al. (2015)[17]	Pasien sepsis	Selenium	RCT	Pemberian selenium secara intravena pada pasien sepsis di ICU dapat menurunkan angka mortalitas dan durasi rawat di ICU
Doaei, et. al. (2023)[18]	Pasien dengan COVID-19	Vitamin A, Vitamin C dan Vitamin D	Kajian naratif	Penggunaan mikronutrien meningkatkan *outcome* klinis pasien dengan memodulasi sistem imun.
Holford, et. al. (2020)[19]	Infeksi saluran pernafasan, sepsis dan COVID-19	Vitamin C	Kajian literatur	Penggunaan vitamin C meningkatkan outcome klinis yang ditandai dengan penurunan angka *viral load*
Ibrahim Alhajjaji, et. al. (2023)[20]	Pasien anak dengan COVID 19	Zink	Kohort	Suplementasi zink pada pasien anak dengan COVID 19 dapat menurunkan durasi rawat inap
Kumar, et. al. (2023)[21]	Pasien dengan infeksi virus hepatitis	Zinc	Kajian	Penggunaan zink dapat menurunkan *disease burden* pasien karena dapat meningkatkan sistem imun sistemik
Rerksuppaphol & Rerksuppaphol (2020)[22]	Anak dengan infeksi pneumonia	Zinc	RCT	Penggunaan Zinc dapat meningkatkan outcome klinis yang ditandai penurunan suhu demam dan saturasi oksigen. Selain itu mempercepat pasien untuk keluar rumah sakit.
Calder et al. (2020) [23]	Umum (populasi sehat dan pasien dengan risiko infeksi)	Vitamin A, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Zinc, Selenium, Omega-3 fatty acids	Review artikel (peer-reviewed)	Mikronutrisi berperan memperkuat imun, mencegah infeksi, dan mempercepat pemulihan.

Milani, et. al (2024)[24]	Anak dengan infeksi Saluran Nafas Akut	Zink dan diet	Meta analisis	Penggunaan zink mencegah risiko terkena infeksi dan mengurangi durasi rawat inap
Read, et. al. (2019)[25]	Pasien dengan infeksi virus hepatitis, herpes, corona, HIV, Flu	Zinc	Kajian	Penggunaan zink meningkatkan respon antivirus yang terlihat dari penurunan angka viral load selain itu, zink juga meningkat-kan respon imun
Sevransky, et. al. (2021)[26]	Pasien sepsis	Vitamin B dan Vitamin C	RCT	Penggunaan vitamin B dan Vita-min C pada pasien sepsis meningkatkan respon klinis pasien yang ditandai dengan pengurangan waktu penggu-naan ventilator dan vasopreseor
Zhang, et. al. (2016)[27]	Pasien anak dengan pyelonefritis	Vitamin A	Meta analisis	Penggunaan vitamin A pada pasien anak dengan pyelonefritis meningkatkan outcome klinis dengan cara mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut

Berdasarkan hasil tinjauan terhadap 13 artikel relevan, secara konsisten terlihat bahwa ada hubungan antara penggunaan mikronutrisi dan peningkatan luaran klinis juga durasi rawat inap yang menjadi lebih singkat. Kemampuan mikronu-trien dalam mempercepat pemulihan klinis pada pasien infeksi berkaitan erat dengan berbagai jalur fisiologis yang saling berkaitan. Pemberian suple-mentasi yang tepat sasaran terbukti memberikan hasil klinis yang lebih nyata dibandingkan dengan pemberian rutin pada semua pasien tanpa memper-hatikan status awal [28], [29], [30]. Respon terapi yang diukur melalui durasi rawat inap dan perbaikan status klinis pasien dapat menjadi rekomendasi agar mikronutrisi digunakan optimal untuk perbaikan kondisi pasien. Apoteker yang bertugas sebagai tenaga yang memonitoring aktivitas terapi dapat memberikan rekomendasi sesuai dengan hasil literatur yang ditemukan sebagai bentuk strategi intervensi pelayanan terpadu pada pasien infeksi [31], [32]. Hal ini tentunya akan berkontribusi terhadap penurunan biaya perawatan, pencegahan terhadap faktor risiko lain dan dapat meningkatkan kualitas hidup karena meningkatkan mobilitas. Beberapa penelitian mungkin tidak secara gamblang menyebutkan bahwa penggunaan mikronutrisi dapat menurunkan durasi rawat inap, namun per-baikan status klinis yang lebih cepat selama perawa-tan biasanya diikuti dengan pengurangan waktu pasien harus dirawat di rumah sakit [33]. Mekanisme mikronutrisi dalam menunjang peningkatan *outcome* klinis dan menurunkan durasi rawat inap dapat melalui beberapa mekanisme yang akan dijelaskan pada sub bab selanjutnya.

Modulasi Sistem Imun

Sistem imun pertahanan pertama tubuh dalam melawan patogen asing. Beberapa hasil penelitian telah melaporkan bahwa mikronutrisi berperan penting dalam memodulasi imun bawaan (*innate*) dan imun dapatan (adaptif) [34]. Salah satu mikronutrisi yang paling banyak dilaporkan adalah zink sebagai pendukung perbaikan sistem imun. Hal ini karena zink berperan sebagai kofaktor >300 jenis enzim yang berfungsi dalam transduksi sinyal imun, maturasi limfosit T, dan aktivasi makrofag. Defisit serum zink dapat mengganggu fagositosis dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi terutama infeksi saluran pernapasan[35]. Selain zink, vitamin D juga memiliki peran krusial sebagai regulator sistem imun dengan cara meningkatkan produksi peptida antimikroba seperti cathelicidin dan β-defensin serta penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-α[36]. Vitamin A juga telah dilaporkan penggunaannya untuk mempertahankan integritas epitel mukosa dan meningkatkan respons imun humoral dengan mendukung produksi IgA[37]. Meningkatnya aktivitas imun akibat asupan mikronutrisi yang adekuat memungkinkan tubuh lebih efektif dalam mengeliminasi patogen penyebab infeksi, sehingga proses pemulihan dapat berlangsung lebih cepat dan waktu rawat inap menjadi lebih singkat. Secara hipotesis dapat dikemukakan bahwa kombinasi mikronutrisi mungkin dapat memperbaiki respon imun pasien infeksi sehingga memperbaiki respon klinis dan memperpendek durasi rawat inap[38]. Kombinasi beberapa mikronutrisi seperti zink, vitamin D, dan vitamin A bekerja secara sinergis untuk memperkuat respons imun bawaan dan

adaptif, sehingga mempercepat eliminasi patogen dari tubuh. Peningkatan efektivitas imunitas ini secara langsung berkontribusi pada perbaikan gejala yang lebih cepat dan mempercepat stabilisasi klinis pasien selama perawatan[38], [39].

Reduksi Respon Inflamasi dan Stres Oksidatif

Stres oksidatif dan inflamasi sistemik merupakan penyebab utama kondisi pasien yang menurun. Hal ini tentunya dapat memicu perpanjangan durasi rawat inap. Infeksi sistemik sering memicu respons inflamasi berlebihan yang, bila tidak dikendalikan, dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan sindrom inflamasi sistemik (SIRS). Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan stres oksidatif sebagai imbas dari ketidaksimbangan produksi ROS (Reactive Oxygen Species)[40], [41]. Mikronutrisi dapat berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga dapat memperbaiki outcome klinis pasien. Mikronutrien seperti selenium dan vitamin C memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang bekerja dengan cara menurunkan kadar biomarker inflamasi seperti CRP dan IL-6 sehingga proses pemulihan menjadi lebih cepat. Selenium, sebagai komponen dari enzim antioksidan utama seperti glutathione peroxidase, dapat berfungsi menurunkan kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Vitamin C, sebagai antioksidan larut air, melindungi sel imun dari kerusakan oksidatif dan mepercepat proses regenerasi jaringan. Penggunaan mikronutrien yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan terbukti mampu menurunkan kadar biomarker inflamasi seperti CRP, IL-1β, dan IL-6, sehingga memperbaiki kondisi klinis pasien dan mempercepat proses pemulihan[42], [43], [44]. Sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa pasien dengan status antioksidan yang optimal cenderung memerlukan perawatan intensif dalam waktu yang lebih singkat, sehingga berkontribusi pada pengurangan total lama rawat inap[38].

Regenerasi Sel Epitel dan Penyembuhan Luka

Mikronutrien juga memainkan peran krusial dalam perbaikan jaringan dan regenerasi epitel pasca infeksi. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa vitamin C, zinc, dan vitamin A dapat mendukung proses sintesis kolagen, proliferasi sel, dan diferensiasi epitel dalam proses penyembuhan luka, baik pada infeksi kulit, saluran pernapasan, maupun gastrointestinal. Regenerasi yang optimal merupakan salah faktor yang dapat meningkatkan percepatan perbaikan kondisi pasien. Beberapa jenis infeksi sering kali menyebabkan kerusakan jaringan dan epitel sehingga proses regenerasinya memerlukan mikronutrisi [45], [46]. Zinc diketahui dapat mendukung pembentukan kolagen dan aktivitas enzim yang terlibat dalam perbaikan luka. Vitamin C berperan dalam menstabilkan kolagen dan diferensiasi fibroblas. Vitamin A mendukung diferensiasi epitel dan penggantian sel mukosa yang rusak. Perbaikan jaringan yang berlangsung lebih cepat tidak hanya mempercepat perbaikan kondisi klinis pasien, tetapi juga dapat menurunkan risiko komplikasi seperti infeksi nosokomial, kehilangan cairan berlebihan, atau gangguan nutrisi sekunder[37], [47], [48]. Pada kasus pasien infeksi yang dirawat inap, pemulihan integritas epitel berperan penting dalam mengurangi kebutuhan terapi suportif dan beban perawatan lanjutan. Beberapa hasil studi menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien pada pasien dengan defisiensi terbukti dapat memperpendek lama rawat inap. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemulihan epitel yang optimal berhubungan dengan perbaikan kondisi sistemik. Dengan demikian, koreksi status mikronutrisi memiliki implikasi signifikan terhadap efektivitas pengobatan serta peningkatan luaran klinis secara keseluruhan [49], [50], [51].

Pencegahan Infeksi Nosokomial dan Komplikasi Sekunder

Pasien dengan masa rawat yang lebih lama memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi nosokomial, yang dapat memperpanjang durasi rawat inap secara signifikan[52]. Mikronutrisi seperti selenium, zinc, dan vitamin D berperan menjadi barier dalam memepertahankan integritas mukosa, sehingga meningkatkan respons imun lokal yang membantu mencegah masuknya patogen baru. Dengan demikian, penggunaan mikronutrisi dapat menurunkan risiko terjadinya infeksi sekunder [53]. Hal ini dapat menjadikan terapi difokuskan pada pengendalian infeksi utama, sehingga mempercepat proses pemulihan dan mengurangi lama rawat inap pasien.

4 KESIMPULAN

Hasil kajian terhadap 13 literatur ini menunjukkan bahwa mikronutrien memiliki peran penting dalam mendukung proses penyembuhan pasien infeksi dan dapat juga memperpendek durasi rawat inap pasien. Mekanisme kerja yang menjadi dasar hubungan tersebut mencakup empat aspek utama: pertama, peran mikronutrien dalam modulasi sistem imun, di mana zat seperti zinc, vitamin D, dan vitamin A mampu memperkuat respons imun bawaan maupun adaptif sehingga mempercepat eliminasi patogen;

kedua, kemampuannya dalam mereduksi stres oksidatif dan inflamasi sistemik melalui aktivitas antioksidan selenium dan vitamin C yang menurunkan kadar mediator inflamasi; ketiga, perannya dalam mempercepat regenerasi epitel dan penyembuhan jaringan yang rusak akibat infeksi, yang berdampak langsung pada perbaikan kondisi klinis pasien; dan keempat, kontribusinya dalam menjaga integritas mukosa sebagai penghalang alami terhadap infeksi nosokomial dan komplikasi sekunder. Keempat mekanisme bersinergi bekerja dalam proses proses penyembuhan, menurunkan kebutuhan terapi tambahan, serta mengurangi risiko perpanjangan rawat inap akibat infeksi sekunder atau gangguan sistemik lainnya. Oleh karena itu, optimalisasi status mikronutrien, khususnya melalui suplementasi yang berbasis kebutuhan klinis pasien, menjadi strategi penting dalam terapi suportif yang tidak hanya meningkatkan kualitas perawatan tetapi juga efisiensi pelayanan kesehatan secara keseluruhan.

REFERENSI

[1] K. S. Ikuta *et al.*, "Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019," *The Lancet*, vol. 400, no. 10369, pp. 2221–2248, Dec. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.

[2] H. Xu, S. Sheng, W. Luo, X. Xu, and Z. Zhang, "Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup," *Front Immunol*, vol. 14, Nov. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1277161.

[3] I. Martin-Loeches, A. Blake, and D. Collins, "Severe infections in neurocritical care," *Curr Opin Crit Care*, vol. 27, no. 2, pp. 131–138, Apr. 2021, doi: 10.1097/MCC.0000000000000796.

[4] C. Fleischmann-Struzek *et al.*, "Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis," *Intensive Care Med*, vol. 46, no. 8, pp. 1552–1562, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.

[5] P. K. Ellis *et al.*, "The Cause and Duration of Emergency Admissions to Hospital in People with Idiopathic Parkinson's Disease, Under the Care of a UK Service, During the First Year of the COVID-19 Pandemic," *J Parkinsons Dis*, vol. 12, no. 6, pp. 1833–1840, Sep. 2022, doi: 10.3233/JPD-223173.

[6] A. Ait Hssain, A. Vahedian-Azimi, A. S. Ibrahim, I. F. Hassan, E. Azoulay, and M. Darmon, "Incidence, risk factors and outcomes of nosocomial infection in adult patients supported by extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis," *Crit Care*, vol. 28, no. 1, p. 158, May 2024, doi: 10.1186/s13054-024-04946-8.

[7] R. Mansyoer and I. R. Widjaja, "Pola Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik pada Pasien Unit Perawatan Intensif Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Koja, Jakarta," *Sari Pediatri*, vol. 19, no. 2, p. 103, Nov. 2017, doi: 10.14238/sp19.2.2017.103-7.

[8] R. Megha, U. Farooq, and P. P. Lopez, *Stress-Induced Gastritis*. 2025.

[9] C. Welch, Z. K Hassan-Smith, C. A Greig, J. M Lord, and T. A Jackson, "Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults.," *Aging Dis*, vol. 9, no. 1, pp. 151–164, Feb. 2018, doi: 10.14336/AD.2017.0315.

[10] N. Alzahrani, "The effect of hospitalization on patients' emotional and psychological well-being among adult patients: An integrative review," *Applied Nursing Research*, vol. 61, p. 151488, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.apnr.2021.151488.

[11] S. Maggini, A. Pierre, and P. C. Calder, "Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course," *Nutrients*, vol. 10, no. 10, p. 1531, Oct. 2018, doi: 10.3390/nu10101531.

[12] A. F. Gombart, A. Pierre, and S. Maggini, "A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection," *Nutrients*, vol. 12, no. 1, p. 236, Jan. 2020, doi: 10.3390/nu12010236.

[13] E. A. Miles and P. C. Calder, "Effects of Citrus Fruit Juices and Their Bioactive Components on Inflammation and Immunity: A Narrative Review," *Front Immunol*, vol. 12, Jun. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.712608.

[14] A. R. H. van Zanten, E. De Waele, and P. E. Wischmeyer, "Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases," *Crit Care*, vol. 23, no. 1, p. 368, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2657-5.

[15] C. Annweiler *et al.*, "High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial," *PLoS Med*, vol. 19, no. 5, p. e1003999, May 2022, doi: 10.1371/journal.pmed.1003999.

[16] G. Bermano, C. Méplan, D. K. Mercer, and J. E. Hesketh, "Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19?," *British Journal of Nutrition*, vol. 125, no. 6, pp. 618–627, Mar. 2021, doi: 10.1017/S0007114520003128.

[17] L. Chelkeba *et al.*, "The effect of parenteral selenium on outcomes of mechanically ventilated patients following sepsis: a prospective randomized clinical trial," *Ann Intensive Care*, vol. 5, no. 1, p. 29, Dec. 2015, doi: 10.1186/s13613-015-0071-y.

[18] S. Doaei, A. Mardi, and M. Zare, "Role of micronutrients in the modulation of immune system and platelet activating factor in patients with COVID-19; a narrative review," *Front Nutr*, vol. 10, Sep. 2023, doi: 10.3389/fnut.2023.1207237.

[19] P. Holford *et al.*, "Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19," *Nutri-*

ents, vol. 12, no. 12, p. 3760, Dec. 2020, doi: 10.3390/nu12123760.

[20] G. Ibrahim Alhajjaji *et al.*, "Effect of zinc supplementation on symptom reduction and length of hospital stay among pediatric patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 31, no. 4, pp. 585–591, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.jsps.2023.02.011.

[21] S. Kumar, S. Ansari, S. Narayanan, C. T. Ranjith-Kumar, and M. Surjit, "Antiviral activity of zinc against hepatitis viruses: current status and future prospects," *Front Microbiol*, vol. 14, Oct. 2023, doi: 10.3389/fmicb.2023.1218654.

[22] L. Rerksuppaphol and S. Rerksuppaphol, "Efficacy of Adjunctive Zinc in Improving the Treatment Outcomes in Hospitalized Children with Pneumonia: A Randomized Controlled Trial," *J Trop Pediatr*, vol. 66, no. 4, pp. 419–427, Aug. 2020, doi: 10.1093/tropej/fmz082.

[23] P. C. Calder, A. C. Carr, A. F. Gombart, and M. Eggersdorfer, "Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect Against Viral Infections," Nutrients, vol. 12, no. 4, p. 1181, Apr. 2020, doi: 10.3390/nu12041181

[24] G. P. Milani *et al.*, "A systematic review and meta-analysis on nutritional and dietary interventions for the treatment of acute respiratory infection in pediatric patients: An <scp>EAACI</scp> taskforce," *Allergy*, vol. 79, no. 7, pp. 1687–1707, Jul. 2024, doi: 10.1111/all.15997.

[25] S. A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, and G. Ahlenstiel, "The Role of Zinc in Antiviral Immunity," *Advances in Nutrition*, vol. 10, no. 4, pp. 696–710, Jul. 2019, doi: 10.1093/advances/nmz013.

[26] J. E. Sevransky *et al.*, "Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis," *JAMA*, vol. 325, no. 8, p. 742, Feb. 2021, doi: 10.1001/jama.2020.24505.

[27] G.-Q. Zhang, J.-L. Chen, and Y. Zhao, "The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Pediatric Nephrology*, vol. 31, no. 3, pp. 373–379, Mar. 2016, doi: 10.1007/s00467-015-3098-2.

[28] M. Li *et al.*, "Improvement of Lung Function by Micronutrient Supplementation in Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Nutrients*, vol. 16, no. 7, p. 1028, Apr. 2024, doi: 10.3390/nu16071028.

[29] F. Saeg, R. Orazi, G. M. Bowers, and J. E. Janis, "Evidence-Based Nutritional Interventions in Wound Care," *Plast Reconstr Surg*, vol. 148, no. 1, pp. 226–238, Jul. 2021, doi: 10.1097/PRS.0000000000008061.

[30] A.-F. Rousseau, O. Pantet, and D. K. Heyland, "Nutrition after severe burn injury," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 26, no. 2, pp. 99–104, Mar. 2023, doi: 10.1097/MCO.0000000000000904.

[31] C. Anderson, K. Zhan, M. Boyd, and C. Mann, "The role of pharmacists in general practice: A realist review," *Research in Social and Administrative Pharmacy*, vol. 15, no. 4, pp. 338–345, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.sapharm.2018.06.001.

[32] D. Grebenar, E. Nham, and R. Likic, "Factors influencing pharmacists' over-the-counter drug recommendations," *Postgrad Med J*, vol. 96, no. 1133, pp. 144–148, Mar. 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136969.

[33] S. Agboola *et al.*, "Health Care Cost Analyses for Exploring Cost Savings Opportunities in Older Patients: Longitudinal Retrospective Study.," *JMIR Aging*, vol. 1, no. 2, p. e10254, Aug. 2018, doi: 10.2196/10254.

[34] A. F. Gombart, A. Pierre, and S. Maggini, "A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection," *Nutrients*, vol. 12, no. 1, p. 236, Jan. 2020, doi: 10.3390/nu12010236.

[35] I. Wessels, M. Maywald, and L. Rink, "Zinc as a Gatekeeper of Immune Function," *Nutrients*, vol. 9, no. 12, p. 1286, Nov. 2017, doi: 10.3390/nu9121286.

[36] S. J. Wimalawansa, "Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review," *Nutrients*, vol. 15, no. 17, p. 3842, Sep. 2023, doi: 10.3390/nu15173842.

[37] C. B. Stephensen and G. Lietz, "Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2," *British Journal of Nutrition*, vol. 126, no. 11, pp. 1663–1672, Dec. 2021, doi: 10.1017/S0007114521000246.

[38] H. Bai *et al.*, "Effects of parenteral ω-3 fatty acid supplementation in postoperative gastrointestinal cancer on immune function and length of hospital stay: a systematic review and meta-analysis.," *Asia Pac J Clin Nutr*, vol. 27, no. 1, pp. 121–128, 2018, doi: 10.6133/apjcn.022017.19.

[39] F. Pecora, F. Persico, A. Argentiero, C. Neglia, and S. Esposito, "The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections," *Nutrients*, vol. 12, no. 10, p. 3198, Oct. 2020, doi: 10.3390/nu12103198.

[40] L. Wang, Z. Cao, Z. Wang, J. Guo, and J. Wen, "Reactive oxygen species associated immunoregulation post influenza virus infection," *Front Immunol*, vol. 13, Jul. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.927593.

[41] J. E. Gotts and M. A. Matthay, "Sepsis: pathophysiology and clinical management," *BMJ*, p. i1585, May 2016, doi: 10.1136/bmj.i1585.

[42] A. Carr and S. Maggini, "Vitamin C and Immune Function," *Nutrients*, vol. 9, no. 11, p. 1211, Nov. 2017, doi: 10.3390/nu9111211.

[43] S. Hariharan and S. Dharmaraj, "Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation," *Inflammopharmacology*, vol. 28, no. 3, pp. 667–695, Jun. 2020, doi: 10.1007/s10787-020-00690-x.

[44] C. Argano, L. Mirarchi, S. Amodeo, V. Orlando, A. Torres, and S. Corrao, "The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of

the Art," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 20, p. 15485, Oct. 2023, doi: 10.3390/ijms242015485.

[45] S. Ancel *et al.*, "Nicotinamide and pyridoxine stimulate muscle stem cell expansion and enhance regenerative capacity during aging," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 134, no. 24, Dec. 2024, doi: 10.1172/JCI163648.

[46] P.-H. Lin, M. Sermersheim, H. Li, P. H. U. Lee, S. M. Steinberg, and J. Ma, "Zinc in Wound Healing Modulation," *Nutrients*, vol. 10, no. 1, p. 16, Dec. 2017, doi: 10.3390/nu10010016.

[47] F. Laliberté, I. Bloom, and A. J. Alexander, "The Critical Role of Nutrition in Facial Plastic Surgery," *Facial Plast Surg Clin North Am*, vol. 27, no. 3, pp. 399–404, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.fsc.2019.04.005.

[48] S. Laing, S. Bielfeldt, C. Ehrenberg, and K.-P. Wilhelm, "A Dermonutrient Containing Special Collagen Peptides Improves Skin Structure and Function: A Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Trial Using Confocal Laser Scanning Microscopy on the Cosmetic Effects and Tolerance of a Drinkable Collagen Supplement," *J Med Food*, vol. 23, no. 2, pp. 147–152, Feb. 2020, doi: 10.1089/jmf.2019.0197.

[49] Q. Notz *et al.*, "Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS.," *Nutrients*, vol. 13, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.3390/nu13062113.

[50] O. S. Dizdar *et al.*, "Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic.," *Nutrients*, vol. 8, no. 3, p. 124, Feb. 2016, doi: 10.3390/nu8030124.

[51] J. Visser, D. Labadarios, and R. Blaauw, "Micronutrient supplementation for critically ill adults: A systematic review and meta-analysis," *Nutrition*, vol. 27, no. 7–8, pp. 745–758, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.nut.2010.12.009.

[52] S. Stewart *et al.*, "Impact of healthcare-associated infection on length of stay," *Journal of Hospital Infection*, vol. 114, pp. 23–31, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.jhin.2021.02.026.

[53] L. B. Cundra *et al.*, "Nutritional effects on mucosal integrity and immune function," *Exploration of Immunology*, pp. 90–105, Feb. 2024, doi: 10.37349/ei.2024.00130.