

Scoping Review: Status Selenium pada Pasien Covid-19

Malisya Desilian Triningrum*, Mirasari Putri, Julia Hartati

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*malisya16@gmail.com, putrimirasari@gmail.com, jay.mathabiya@gmail.com

Abstract. Selenium (Se) is a micronutrient that plays an important role in the balance of immune function and response. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the cause of the COVID-19 pandemic and is the cause of the increasing mortality rate. Selenium deficiency causes oxidative stress and cytokine storms that can affect the severity and mortality risk of COVID-19. This scoping review study aims to determine selenium levels and analyze selenium status in COVID-19 patients. There were 3 databases used, that were PubMed, ScienceDirect, and ProQuest with the keywords selenium AND COVID-19. The number of articles from 2019-2021 were 2,052 articles. Through screening (PRISMA) and critical appraisal (JBI), 6 articles were obtained which were further analyzed. The analysis results on 6 articles found that the occurrence of Se deficiency in COVID-19 patients. Four articles stated that Se deficiency was associated with the severity of COVID-19 and 2 articles stated that Se deficiency was associated with the mortality risk of COVID-19. Meanwhile, one article stated that Se deficiency was not associated with severity and mortality risk however, it remains a risk factor for COVID-19. Selenium has antioxidant, anti-inflammatory, antiviral activity that can reduce oxidative stress that causes tissue damage so as to reduce the severity of COVID-19. In this study, it can be concluded that there is a deficiency Se status in COVID-19 patients. Decreased Se status is related to the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Selenium, Selenium status, Severity.

Abstrak. Selenium (Se) merupakan mikronutrien yang berperan penting dalam keseimbangan fungsi dan respon imun. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) merupakan penyebab pandemi COVID-19 dan menjadi penyebab meningkatnya angka kematian. Defisiensi selenium menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan badai sitokin yang dapat memengaruhi tingkat keparahan dan risiko mortalitas COVID-19. Studi *scoping review* ini bertujuan untuk mengetahui kadar selenium dan menganalisis status selenium pada pasien COVID-19. *Database* yang digunakan ada 3 yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *ProQuest* dengan kata kunci *selenium AND COVID-19*. Jumlah artikel dari tahun 2019-2021 terdapat 2.052 artikel. Melalui skrining (PRISMA) dan *critical appraisal* (JBI), didapatkan 6 artikel yang dianalisis lebih lanjut. Hasil analisis pada 6 artikel didapatkan bahwa terjadinya defisiensi Se pada pasien COVID-19. Pada 4 artikel menyatakan defisiensi Se berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 dan 2 artikel menyatakan defisiensi Se berhubungan dengan risiko mortalitas COVID-19. Sedangkan, satu artikel menyatakan defisiensi Se tidak berhubungan dengan tingkat keparahan dan risiko mortalitas namun, tetap menjadi faktor risiko COVID-19. Selenium memiliki aktivitas sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antivirus yang dapat menurunkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan sehingga dapat mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terjadinya penurunan status Se pada pasien COVID-19. Status Se yang mengalami penurunan berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, Selenium, Status selenium, Tingkat Keparahannya

A. Pendahuluan

Coronavirus adalah virus yang menyebabkan gangguan pada sistem pernafasan manusia. Kasus pertama dilaporkan pada Desember 2019 di Wuhan, China.¹ Penyakit sistem pernafasan yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ini diberikan nama oleh *World Health Organization* (WHO) yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19).² Pada 2020, WHO menetapkan penyakit COVID-19 sebagai pandemi dan menyatakan kasus COVID-19 bertambah setiap harinya.^{3,4} Faktor risiko yang dapat memengaruhi COVID-19 diantaranya usia di atas 65 tahun, adanya penyakit penyerta, perokok aktif, serta status sosioekonomi dan sistem imun yang rendah.⁵ Salah satu faktor yang berperan penting dalam keseimbangan fungsi dan respon imun yaitu selenium (Se). Mikronutrien yang termasuk *trace elements* tersebut penting untuk kesehatan manusia. Peran Se dalam sistem imun yaitu dapat meningkatkan aktivasi sel T CD4⁺; meningkatkan sitotoksitas sel T CD8⁺ dan aktivitas *Natural Killer* (NK) cell; mencegah mutasi genom virus.^{6,7}

Infeksi SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 menyebabkan induksi enzim penghasil *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan mendukung produksi H₂O₂ dengan enzim *Glutathione Peroxidases* (GPx) sehingga menyebabkan efek antioksidan terganggu.⁸ GPx merupakan selenoprotein yang memiliki peran sebagai antioksidan dan selenoenzim yang dapat melindungi komponen sel dari efek oksidasi yang merusak. Kekurangan Se menyebabkan penurunan aktivasi GPx yang mengganggu fungsi antioksidan sehingga tidak mampu menyeimbangi ketika adanya peningkatan ROS dan aktivasi *Nuclear Factor-kappaB* (NF-kB).⁹ Ketidakseimbangan itu menyebabkan stres oksidatif berlebih hingga dapat memengaruhi mutasi genom virus yang mengubah virus relatif tidak berbahaya menjadi tipe yang jauh lebih agresif.^{8,9} Peningkatan ROS dan aktivasi NF-kB juga menyebabkan peningkatan inflamasi dan badai sitokin di paru yang dapat menimbulkan kerusakan pada beberapa organ terutama sistem jantung, hati, dan ginjal dan mampu menyebabkan kematian. Hal itu dapat meningkatkan risiko mortalitas COVID-19.¹⁰

Berdasarkan penelitian kelompok orang sehat di Korea didapatkan rerata kadar Se yaitu sekitar 103,2 mikrogram/L pada pria dan 120,8 mikrogram/L pada wanita. Namun, pada penelitian status nutrisi yang dilakukan oleh Jae Hyoung Im dkk. pada 50 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 42% pasien mengalami defisiensi selenium.¹¹ Kemudian pada penelitian Zhang dkk. di China didapatkan hubungan antara tingkat kesembuhan COVID-19 dengan status Se.¹² Berdasarkan penelitian Beck dkk. pada tikus model defisiensi Se menunjukkan adanya penurunan aktivitas dari makrofag, sel T CD4⁺ dan CD8⁺. Pada pasien COVID-19 juga didapatkan adanya hubungan antara keparahan penyakit dengan penurunan aktivitas sel T dan *NK-cell*. Aktivitas sel tersebut merupakan salah satu peran Se.¹¹

Defisiensi Se dapat dinilai berdasarkan status Se yang memiliki empat komponen yaitu asupan Se, jaringan Se, ekskresi Se, dan fungsi Se. Penilaian status Se bertujuan menentukan risiko defisiensi nutrisi Se dan memantau risiko efek samping yang terkait dengan kelebihan Se.¹³ Kekurangan Se akan menyebabkan penurunan respon imun dan perlawanan tubuh terhadap virus, meningkatkan kemampuan virus berupa mutasi, replikasi, dan penyebaran yang lebih cepat.⁸ Sehingga status Se dalam tubuh dapat memengaruhi kerusakan berbagai organ dan mortalitas pasien COVID-19.¹⁰ Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa status Se dapat memengaruhi gambaran klinis COVID-19 seperti tingkat kesembuhan, tingkat keparahan, ataupun tingkat mortalitas pasien COVID-19. Namun, peranan status selenium pada pasien COVID-19 masih belum jelas mekanismenya sehingga peneliti tertarik untuk meneliti tentang status selenium pada pasien COVID-19.

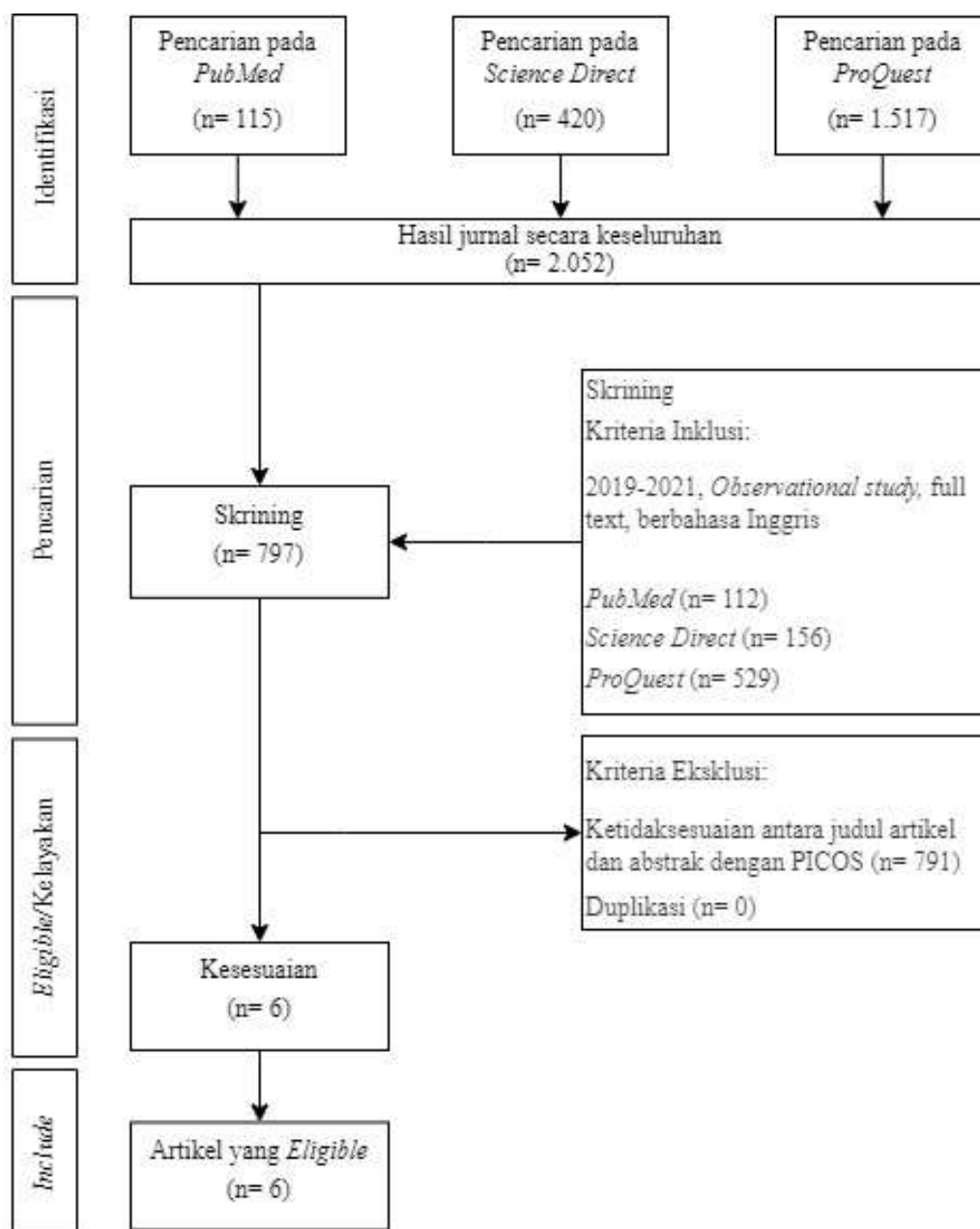
B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dengan tujuan untuk menganalisis status selenium pada pasien COVID-19. Populasi dan sampel penelitian adalah artikel yang dipublikasi di jurnal internasional mengenai status selenium pada pasien COVID-19. Data yang digunakan diperoleh dari database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *ProQuest* dengan kata kunci yaitu *selenium AND COVID-19*.

Selanjutnya, artikel di skrining sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 2019-2021, tipe uji klinis, dapat diakses secara penuh, dan berbahasa Inggris. Setelah tahap skrining, dilakukan uji kelayakan dengan penyesuaian kriteria eksklusi penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah artikel yang duplikasi, artikel *review*, dan ketidaksesuaian artikel dengan kriteria PICOS: *Population* (individu dengan diagnosis COVID-19), *Intervention* (status selenium), *Comparison* (tidak ada), *Outcome* (tingkat keparahan COVID-19 yang dilihat dari gambaran klinis) dan *Study* (observational study).

Tahap terakhir dilakukan uji kelayakan dengan telaah kritis menggunakan ceklis *Joanna Briggs Institute* (JBI) dengan studi *cross-sectional* dan *cohort*. Penyusunan protokol penelitian ini menggunakan metode *Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA).

Gambar 1. Diagram Prisma



C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil *Scoping Review* Status Selenium pada Pasien COVID-19

No	Judul Penelitian, Peneliti, Tahun, Lokasi	Tujuan	Desain Penelitian, Jumlah Responden	Parameter yang Diukur	Metode Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil	Kesimpulan
1	<i>Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19.</i> ⁷ Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, dkk. 2020. Jerman.	Mengevaluasi hubungan status selenium terhadap risiko mortalitas COVID-19.	<i>Cross-sectional study</i> , 33 pasien COVID-19.	Status selenium (serum Selenium total, konsentrasi SELENO P, aktivitas GPx3)	- Konsentrasi serum Se: <i>benchmark Total reflectance X-ray fluorescence (TXRF) spectrometer</i>. - Konsentrasi SELENO P: metode <i>sandwich</i> dengan <i>validated commercial SELENO P-specific ELISA</i>. - Aktivitas GPx3: uji enzimatis gabungan memantapkan konsumsi <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH)</i> pada 340 nm. - Evaluasi risiko mortalitas COVID-19: <i>death</i>	<i>GraphPad Prism</i> versi 7: analisis statistik <i>Shapiro-wilk test</i>: evaluasi distribusi nilai normal. <i>Boschloo's test</i>: evaluasi variabel kategori. <i>Student's t-test</i>: perbandingan tidak berpasangan. <i>Analysis of Variance (ANOVA)</i> dan <i>Dunn multiple comparisons test</i>: perbandingan lebih dari dua kelompok. <i>Spearman's correlation test</i>: korelasi.	- Pasien COVID-19 mengalami rata-rata defisiensi total serum Se yaitu 50.8 ± 15.7 vs. 84.4 ± 23.4 µg/L dan konsentrasi SELENO P yaitu 3.0 ± 1.4 vs. 4.3 ± 1.0 mg/L dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat, $p < 0.001$. 44,4% pasien COVID-19 defisiensi Se, dan 39,6% defisiensi SELENO P. - Status Se signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 kategori <i>discharge</i>; <i>surviving patient</i> dibandingkan dengan kategori	- Terjadi defisiensi status Se pada pasien COVID-19. - Penurunan kadar Se yang signifikan dengan risiko mortalitas COVID-19.

					(non-surviving patient) dan discharge (surviving patient).		death; non-surviving patient (total serum Se; 53.3 ± 16.2 vs. 40.8 ± 8.1 $\mu\text{g/L}$, konsentrasi SELENO P; 3.3 ± 1.3 vs. 2.1 ± 0.9 mg/L) $p < 0.001$. • Pasien COVID-19 kategori death; non-surviving patient menunjukkan 64,7% defisiensi Se dan 70,6% defisiensi SELENO P. Sedangkan, pasien COVID-19 kategori discharge; surviving patient menunjukkan 39,3% defisiensi Se dan 32,6% defisiensi SELENO P.	
2	The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observati	Hubungan antara status serum Se dan Zn dengan keparahan COVID-19.	Observational study, 84 pasien COVID-19.	Status selenium (serum Se level)	- Serum Se: Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS) technique. - Evaluasi tingkat	- Shapiro-wilk test: evaluasi distribusi normalitas data. - one-way ANOVA : pada data	Rerata dari transformasi log selenium pada tiap kategori keparahan COVID-19 adalah 3,74 (0,48)	- Terjadi defisiensi Se pada pasien COVID-19. - Penurunan kadar Se yang signifikan dengan tingkat keparahan COVID-19.

	<i>onal study</i>.¹⁴ Jahromi SR, Tabriz HM, Togha M, dkk. 2021. Tehran, Iran.				keparahan COVID-19 berdasarkan kriteria CDC: ringan, sedang, parah, dan kritis. Kelompok satu (ringan), kelompok dua (sedang), dan kelompok tiga (parah dan kritis).	yang terdistribusi normal. • <i>Games-Howell test</i>: analisis post-hoc. • Regresi linear: analisis hubungan antara selenium terhadap skor keparahan COVID-19. • SPSS versi 21: analisis statistik	pada kelompok ringan, 3,70 (0,56) pada kelompok sedang, dan 3,33 (0,33) pada kelompok berat, $p = 0.01$.	
3	<i>Serum Zinc, Copper, and Other Biomarkers Are Associated with COVID-19 Severity Markers</i>.¹⁵ Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, dkk. 2021. Moscow, Russia.	Hubungan kadar serum <i>metal</i> pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan penyakit dan hubungan kadar serum <i>metal</i> dan penanda kerusakan paru.	<i>Cohort observational study</i>, 150 pasien COVID-19 dan 44 individu sehat sebagai kontrol.	Status selenium (serum Se level)	• Kadar serum Se: <i>Inductively-Coupled Plasma Mass-Spectrometry (ICP-MS)</i> • Evaluasi tingkat keparahan COVID-19 berdasarkan kriteria pedoman Kementerian Kesehatan Rusia: ringan, sedang, berat.	• <i>Shapiro-wilk test</i>: evaluasi distribusi data. • <i>one-way ANOVA</i>: perbandingan kelompok. • <i>Spearman's rank coefficient</i>: analisis korelasi.	• Konsentrasi serum Se pasien dengan COVID-19 ringan 9%, sedang 12 %, berat 15% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat, $p < 0,001$.	• Terjadi defisiensi status Se pada pasien COVID-19. • Defisiensi Se berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.
4	<i>Nutritional status of patients with COVID-19</i>.¹¹	Mengetahui kadar nutrisi pada pasien COVID-19.	<i>Cohort observational study</i>, 50 pasien COVID-19.	Status selenium (serum Se): normal/menurun.	• Serum Se: <i>Inductively Coupled Plasma-Mass Spectroscopy</i>	Presentasi data dalam bentuk IQR (<i>Interquartile Range</i>) dan	• 21 dari 50 (42%) pasien COVID-19 mengalami	• Terjadi defisiensi status Se pada pasien COVID-19. • Defisiensi Se

	Im JH, Je YS, Baek J, dkk. 2020. Korea Selatan.				<i>copy (ICP-MS).</i> • Evaluasi tingkat keparahan COVID-19: (1) tanpa pneumonia, (2) pneumonia tanpa perawatan oksigen, (3) pneumonia dengan perawatan oksigen, (4) perawatan oksigen aliran tinggi, (5) ventilasi mekanis, dan (6) <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> (ECMO) atau kematian.	persentase defisiensi Se berdasarkan tingkat keparahan COVID-19.	defisiensi selenium. • Defisiensi selenium pada pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan COVID-19: 1. tanpa pneumonia: 8 dari 18 (44,4%) 2. pneumonia tanpa perawatan oksigen: 13 dari 32 (40,6%) 3. pneumonia dengan perawatan oksigen: 8 dari 12 (66,7%) 4. perawatan oksigen aliran tinggi: 6 dari 9 (66,7%) 5. ventilasi mekanis	berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.
--	--	--	--	--	--	---	---	---

							nis: 4 dari 5 (100 %) 6. ECM O atau kematian: 3 dari 4 (100 %).	
5	<i>Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission.</i>¹⁶ Laing GD, Petrovic M, Lachat C, dkk. 2021. Ghent, Belgium.	Hubungan defisiensi Se dan/atau Zn dengan tingkat keparahan penyakit dan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa penyakit penyerta.	<i>Cross-sectional observational study</i> , 138 pasien COVID-19.	Status selenium (serum/plasma Se total, konsentrasi SELENO P, aktivitas GPx3)	- Konsentrasi Se: <i>benchtop Total reflectance X-ray fluorescence (TXRF) spectrometer</i>. - Konsentrasi SELENO P: <i>validated sandwich ELISA method</i>. - Aktivitas GPx3: uji enzimatis gabungan memantau konsumsi <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH)</i> 340 nm. - Evaluasi tingkat keparahan COVID-19: kelas A (<i>mild</i>), kelas B (<i>moderate</i>), kelas C (<i>severe</i>),	- SPSS versi 27 atau <i>GraphPad Prism</i> versi 9: analisis data <i>Shapiro Wilk test</i>: evaluasi distribusi nilai normal <i>Student t-test</i>: perbandingan kelompok (data Se dan GPx yang terdistribusi normal) <i>Non-parametric Mann-Whitney U test</i>: perbandingan kelompok (data SELENO P yang tidak terdistribusi normal)	- Pasien mengalami defisiensi Se berat yaitu 24,6% (total Se) dan 72,5% (SELENO P). - Konsentrasi Se $p < 0.001$ dan SELENO P $p < 0.01$ menurun seiring dengan keparahan penyakit (<i>mild-moderate-severe-critical-death</i>).	- Terjadi defisiensi status Se pada pasien COVID-19. - Defisiensi Se berhubungan dengan tingkat keparahan dan risiko mortalitas COVID-19.

					kelas D (critical) , kelas E (death)			
6	<i>Decrease d Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals.</i> ¹⁷ Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, dkk. 2021. Gorgan, Iran.	Hubungan kadar serum selenium sebagai faktor risiko infeksi pada pasien COVID-19 dan individu kontrol yang sehat.	<i>Cross-sectional observational study</i> , 50 pasien COVID-19 dan 50 individu sehat sebagai kontrol.	Status selenium (serum Se total)	- Konsentrasi Se: <i>Agilent Spectra A-240 Z atomic absorption spectrometer</i>. - Evaluasi keparahan dan risiko mortalitas COVID-19: <i>non-survivor</i> dan <i>survivor</i>.	- SPSS versi 16: analisis statistik <i>Shapiro-wilk test</i>: evaluasi distribusi nilai normal. <i>T-test</i>: perbandingan dua kelompok. <i>Spearman's correlation test</i>: penilaian korelasi.	- Rerata kadar serum Se pada pasien COVID-19 adalah $77,8 \pm 13,9$ µg/L, sedangkan pada kelompok kontrol sehat adalah $91,7 \pm 16,7$ µg/L ($p = 0,001$). - Rerata kadar serum Se pada kelompok <i>survivor</i> adalah $77,9 \pm 14,3$ µg/L, sedangkan pada kelompok <i>non-survivor</i> adalah $77,2 \pm 12,3$ µg/L ($p > 0,05$).	- Terjadi defisiensi status Se pada pasien COVID-19. - Defisiensi Se dapat menjadi faktor risiko infeksi COVID-19, tetapi tidak ada hubungan yang signifikan antara selenium dengan tingkat keparahan dan risiko mortalitas COVID-19.

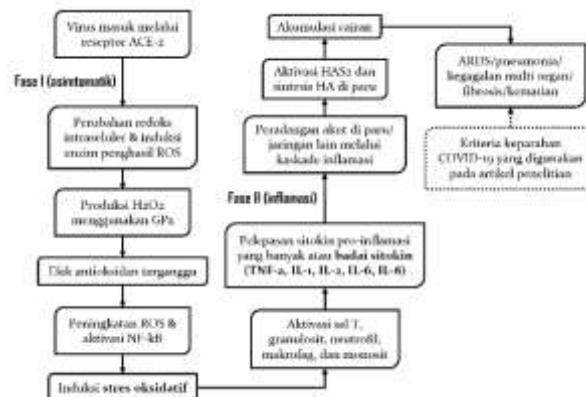
Berdasarkan hasil sintesis studi literatur dari enam artikel terpilih yang disajikan dalam tabel 1, terdapat artikel yang dilakukan di Kawasan Eropa,^{7,15,16} Kawasan Timur Tengah,^{14,17} dan di Kawasan Asia.¹¹ Pada dua penelitian menggunakan individu sehat sebagai kontrol yaitu penelitian Skalny AV, dkk. dan Younesian O, dkk.^{15,17} Hasil analisis penelitian dari enam artikel ini didapatkan bahwa status Se pada pasien COVID-19 mengalami defisiensi.^{7,11,14,15,16,17} Pada tiga artikel ditemukan bahwa kadar Se pasien COVID-19 lebih rendah dibandingkan dengan kadar Se pada kelompok kontrol sehat.^{7,15,17} Terdapat empat artikel yang mengungkapkan bahwa kadar Se mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kategori tingkat keparahan COVID-19.^{11,14,15,16} Kemudian terdapat dua artikel mengungkapkan bahwa adanya defisiensi status Se yang signifikan lebih rendah pada *non-surviving patient* dibandingkan dengan *surviving patient*.^{7,16}

Selenium akan masuk ke dalam tubuh melalui makanan yang kemudian akan masuk ke enterosit dan pembuluh darah. Selenium yang masuk ke pembuluh darah akan masuk ke dalam hepar dan didistribusikan secara sistemik dalam bentuk SELENOP sebagai protein transpor utama untuk ke jaringan ekstrahepatik. Ketika individu mengalami infeksi COVID-19, kondisi hipoksia dan pro-inflamasi menyebabkan metabolisme Se dan biosintesis SELENOP menurun,

serta berkurangnya pelepasan dari hepatosit yang mengakibatkan penurunan status serum Se. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh M. Majeed, dkk di India yang menyatakan bahwa kadar Se pada pasien COVID-19 lebih rendah daripada kelompok kontrol yang sehat.¹⁸ Hal tersebut didukung oleh enam artikel pada penelitian yang menyatakan bahwa terjadinya defisiensi Se pada pasien COVID-19.^{7,11,14,15,16,17}

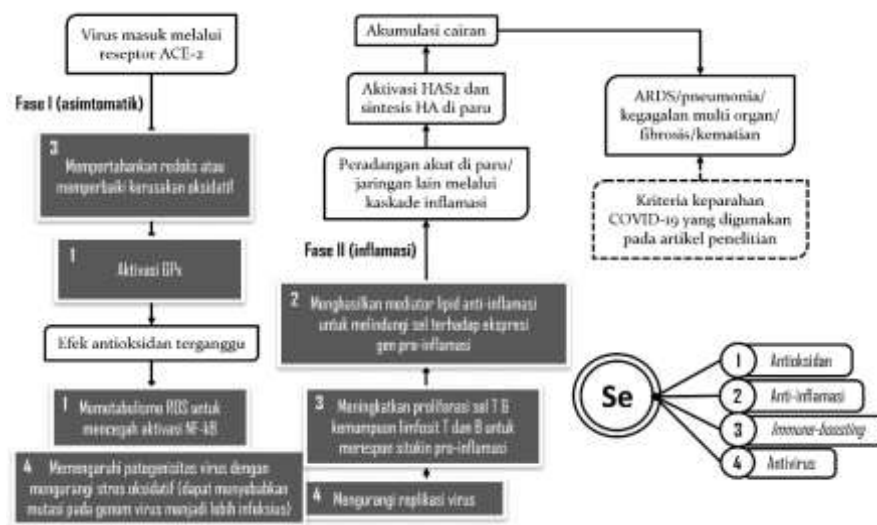
Penurunan status Se dapat mengurangi ekspresi gen selenoprotein di limpa dan meningkatkan kadar sitokin inflamasi darah terutama IL-6; berbanding terbalik dengan serum Se. Selenoprotein berhubungan dengan tingkat sirkulasi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Pada sel epitel bronkus individu yang terinfeksi virus, sel dengan defisiensi Se akan menghasilkan lebih banyak IL-6 daripada sel yang cukup Se.^{7,16,19} Pada pasien dengan penyakit COVID-19 parah didapatkan tingkat IL-6 yang tinggi. Tingginya IL-6 tersebut akan memengaruhi tingkat mortalitas pasien COVID-19, sebagaimana hasil penelitian Moghaddam A, dkk. dan Laing GD, dkk. yang mengemukakan bahwa rendahnya status Se terjadi pada pasien kategori *death/non-surviving* dibandingkan dengan pasien kategori *discharge/surviving*.^{7,16,20}

Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 terdapat pada gambar 2, dimulai dari masuknya virus melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE-2), hal ini disebut fase pertama atau fase asimtomatik. Setelah fase pertama, terdapat fase kedua atau fase inflamasi yaitu terjadinya peradangan akut di paru atau pun jaringan lain melalui kaskade inflamasi. Fase ini dimulai dengan terjadinya aktivasi *Hyaluronan Synthase 2* (HAS2) dan sintesis *Hyaluronan* (HA) di paru sehingga terjadi akumulasi cairan. Hal itu dapat menyebabkan ARDS/pneumonia/kegagalan multi organ/fibrosis/kematian.^{9,21,22} Kegagalan multi organ dapat berupa gejala umum yaitu *fever* dan *fatigue*, gangguan sistem respirasi yaitu batuk kering dan ARDS, gangguan sistem kardiovaskular yaitu miokarditis, gangguan sistem hepar dan pencernaan yaitu diare dan muntah, gangguan sistem ginjal yaitu proteinuria dan oliguria, gangguan kulit yaitu alergi kulit dan urtikaria, gangguan sistem saraf pusat dan perifer yaitu hipogeusia, hipoksemia, dan sepsis, gangguan mata yaitu konjungtivitis, dan lain sebagainya.^{21,22}



Gambar 2. Mekanisme Infeksi SARS-CoV-2

Peran selenium pada COVID-19 terdapat pada gambar 3, diantaranya selenium dapat menjadi antioksidan, anti-inflamasi, dan *immune-boosting* yang berperan pada fase pertama, fase kedua, dan saat terjadinya badai sitokin. Hal ini terjadi karena selenium dapat meningkatkan proliferasi sel T, aktivitas fungsi sel NK dan sel imun bawaan, menurunkan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan IL-6, serta aktivasi GPx, dan aktivitas selenoenzim antioksidan lainnya.²¹



Gambar 3. Peran Selenium pada Infeksi SARS-CoV-2

Ketika Se mengalami defisiensi maka dapat menyebabkan penurunan aktivasi GPx yang mengganggu fungsi antioksidan sehingga tidak mampu menekan peningkatan ROS dan aktivasi NF-kB. Ketidakseimbangan antioksidan dengan peningkatan ROS dan aktivasi NF-kB memicu peradangan serta kerusakan jaringan yang menyebabkan stres oksidatif berlebih.^{8,9} Hal ini dibuktikan oleh empat penelitian yang mengevaluasi tingkat keparahan COVID-19 berdasarkan gejala/kegagalan multi organ/kematian.

D. Kesimpulan

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim dosen yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Acknowledge

Berisi ucapan terima kasih kepada pihak-pihak terkait yang membantu penelitian Anda.

Daftar Pustaka

- [1] Rothan HA, Byrareddy SN. The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:1–4.
- [2] Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45–52.
- [3] WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. Vol. 2019, WHO Indonesia Situation Report. 2020.
- [4] Kementerian Kesehatan RI. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19>
- [5] Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12:11.
- [6] Bae M, Kim H. The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules.* 2020 Nov 16;25:1–7.
- [7] Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020 Jul 1;12(7):1–13.
- [8] Gröber U, Holick MF. The Coronavirus Disease (COVID-19) - A Supportive Approach with Selected Micronutrients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;

- [9] Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A Role for Selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 Virulence. *Am J Clin Nutr.* 2020 Aug 1;112:447–8.
- [10] Taylor EW, Radding W. Understanding Selenium and Glutathione as Antiviral Factors in COVID-19: Does the Viral Mpro Protease Target Host Selenoproteins and Glutathione Synthesis? *Front Nutr.* 2020 Sep 2;7:1–6.
- [11] Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional Status of Patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 1;100:390–3.
- [12] Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association Between Regional Selenium Status and Reported Outcome of COVID-19 Cases in China. Vol. 111, *Am J Clin Nutr.* Oxford University Press; 2020. 1297–9.
- [13] F. Combs J. Biomarkers of Selenium Status. Vol. 7, *Nutrients.* 2015. 2209–36.
- [14] Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M, Ariyanfar S, Ghorbani Z, Naeeni S, et al. The Correlation Between Serum Selenium, Zinc, and COVID-19 Severity: an Observational Study. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1–9.
- [15] Skalny A V., Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE, et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biometals are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites.* 2021 Apr 1;11:1–15.
- [16] Du Laing G, Petrovic M, Lachat C, De Boevre M, Klingenberg GJ, Sun Q, et al. Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to The Trace Element Status at Hospital Admission. *Nutrients.* 2021;13:1–16.
- [17] Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, Norouzi A, Behnampour N, Hosseinzadeh S, et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res.* 2021;1–6.
- [18] Majeed M, Nagabhushanam K, Gowda S, Mundkur L. An Exploratory Study of Selenium Status in Healthy Individuals and in Patients with COVID-19 in a South Indian Population: The Case for Adequate Selenium Status. *Nutrition.* 2021 Feb 1;82:1–4.
- [19] Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Vol. 10, *Curr Nutr Rep.* Springer; 2021. 129–36.
- [20] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of Oro-Inflammatory Cytokines (IL-1 and IL-6) and Lung Inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): Anti-Inflammatory Strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar 1;34:327–31.
- [21] Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM, Ravindra P V. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. Vol. 11, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2020. 2–3.
- [22] Gupta A, Pradhan A, Maurya VK, Kumar S, Theengh A, Puri B, et al. Therapeutic Approaches for SARS-CoV-2 Infection. *Methods.* 2021;2–3.
- [23] Fernanda, Dika Rifky, Yuniarti, Lely (2021). *Hubungan Rasio CT dan Ekspresi Gen E dengan Kejadian Gagal Napas pada Pasien Covid-19 Rawat Inap di RS X.* 1(2). 107-115