

LITERATUR REVIEW: PERAN SELENIUM PADA DIARE AKUT ANAK (*The role of selenium in pediatric acute diarrhea: a literature review study*)

Nolitriani^{1*}, Yusri Dianne Jurnal², Yorva Sayoeti³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Andalas - RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia.

E-mail: o_iporta@yahoo.com

² Subbagian Gastrohepatologi Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil Padang, Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang, email: dianneyusri5@gmail.com

³Subbagian Gastrohepatologi Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil Padang, Jl. Perintis Kemerdekaan, email: y_sayoeti@yahoo.com

Received: 27/03/2020

Accepted: 04/07/2020

Published online: 4/11/2020

ABSTRAK

Diare cair akut merupakan salah satu manifestasi gangguan fungsi saluran cerna. Umumnya episode diare adalah akut, bila berlangsung lebih dari 14 hari disebut diare persisten. Diare masih merupakan penyebab kematian utama pada bayi dan anak di Indonesia. Diare akut merupakan penyakit gastrointestinal yang dinilai sebagai suatu stress oksidatif. Selenium yang diduga juga terlibat dalam proses diare akut karena mengandung enzim gastrointestinal glutathione peroxidase (GPx2/ GPx GI) yang paling banyak ditemukan dalam mukosa epitel traktus gastrointestinal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji dan menganalisis peran selenium dalam pengobatan diare akut anak. Penelitian ini merupakan literature review dengan metode naratif yang mengkaji dan menganalisis hasil penelitian mengenai peran selenium dalam pengobatan diare akut. Hasil kajian menunjukkan bahwa pemberian selenium dapat menurunkan durasi diare. Kesimpulan penelitian ini menyatakan bahwa selenium berfungsi dalam proses penyembuhan diare akut.

Kata Kunci: Antioksidan, diare akut, mikronutrien, selenium

ABSTRACT

Acute diarrhea is a manifestation of gastrointestinal dysfunction. If it lasts more than 14 days is called persistent diarrhea. Diarrhea is a leading cause of death in infants and children in Indonesia. Acute diarrhea is a gastrointestinal disease which is considered as an oxidative stress. Selenium is also thought to be involved in the acute diarrhea process because it contains the gastrointestinal glutathione peroxidase (GPx2 / GPx GI) enzyme which is most commonly found in the epithelial mucosa of the gastrointestinal tract. The aim of this review is to study and analyze the role of selenium in the

treatment of pediatric acute diarrhea. This study is a literature review with a narrative method which analyzes research related to the role of selenium in the treatment of acute diarrhea. The results of this study indicate that administration of selenium reduce the duration of diarrhea. The conclusion of this study is selenium functions in the process of healing acute diarrhea

Keyword: Acute diarrhea, antioxidant, micronutrient, selenium

PENDAHULUAN

Diare cair akut didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai bertambahnya frekuensi buang air besar lebih dari atau sama dengan 3 kali per hari dengan konsistensi tinja yang lunak atau cair dan berlangsung kurang dari 14 hari.¹ Diare akut infeksius yang disebabkan oleh virus, bakteri dan parasit paling banyak terjadi di negara berkembang. Rotavirus merupakan penyebab tersering diare di Indonesia, penyebaran tersering melalui transmisi *faecal-oral* dengan masa inkubasi 1 sampai 3 hari.²

Umumnya episode diare adalah akut, bila berlangsung lebih dari 14 hari disebut diare persisten. Diare masih merupakan penyebab kematian utama pada bayi dan anak di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 yang diselenggarakan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, diare menempati urutan pertama untuk penyakit menular diikuti dengan pneumonia dan infeksi saluran pernafasan akut.³

*Penulis untuk korespondensi: o_iporta@yahoo.com



Tiap anak mengalami diare sebanyak 411 per 1000 episode per tahun di Indonesia. Berdasarkan Survei Morbiditas diare 2010, prevalensi diare tertinggi terjadi pada usia 6-11 bulan (21,7%), 12-17 bulan (14,4%) dan 24-29 bulan (12,4%). Walaupun persentase kematian akibat diare pada anak di Indonesia cenderung menurun, namun angka kesakitan dan kematian masih tetap tinggi.³

Sejak tahun 1980-an, beberapa peneliti mulai mencari tahu hubungan defisiensi mikronutrien dengan penyakit diare.⁴ Suatu penelitian meta-analisis mengemukakan zink telah terbukti dapat menurunkan frekuensi, berat serta morbiditas diare akut.⁵ Mikronutrien yang lain seperti selenium diduga memiliki peranan dalam proses diare akut namun penelitian mengenai hubungan diare akut dengan selenium sangat sedikit.⁶

Pada diare terjadi peningkatan sekresi dan penurunan absorpsi, sehingga akan terjadi kehilangan cairan dan elektrolit dari saluran pencernaan. Pada diare infeksius, toksin yang dikeluarkan menimbulkan gangguan sekresi serta reabsorpsi cairan dan elektrolit sehingga terjadi dehidrasi, gangguan keseimbangan elektrolit asam basa. Mekanisme patofisiologi terjadinya diare cair ada 2 yaitu⁷: Diare sekretorik dan osmotik. Pada diare sekretorik, toksin yang dihasilkan oleh bakteri atau virus menyebabkan proses transport sel epitel berubah pada tahap sekresi aktif. Setelah berkolonisasi, bakteri patogen akan menghasilkan toksin akan merangsang siklik AMP, siklik GMP dan Ca^{2+} sehingga kriptas melakukan sekresi aktif Cl^- dan menghambat absorpsi Na^+ , Cl^- dan HCO_3^- , oleh karena itu terjadi kegagalan absorpsi Na^+ oleh villi dan terjadi sekresi Cl^- di sel epitel terus menerus atau bahkan meningkat. Hasil akhir adalah sekresi cairan yang mengakibatkan kehilangan air dan elektrolit dari tubuh sebagai tinja cair. Sedangkan pada diare osmotik, mukosa saluran cerna tidak dapat mencerna dan mengabsorpsi satu atau lebih nutrien. Hal ini disebabkan meningkatnya osmolaritas intra luminal, misalnya absorpsi larutan dalam lumen kolon yang tidak baik. Sebagai contoh adalah diare yang disebabkan Rotavirus. Virus menginvasi epitel vili sehingga terjadi

kerusakan sel yang matur, digantikan dengan sel imatur yang mempunyai kemampuan absorpsi dan aktifitas disakaridase yang lebih sedikit sehingga terjadi gangguan pencernaan karbohidrat. Setelah mencapai usus besar, karbohidrat (laktase) yang tidak dapat diabsorpsi akan difermentasi bakteri menjadi asam organik sehingga menyebabkan suasana hiperosmolar yang kemudian dapat mengakibatkan sekresi air ke dalam lumen usus.

Kedua patomekanisme ini dapat menimbulkan invasi dan destruksi pada sel epitel, penetrasi ke lamina propria serta kerusakan mikrovili usus sehingga menyebabkan maldigesti dan malabsorpsi. Bila tidak mendapatkan penanganan yang adekuat pada akhirnya dapat mengalami invasi sistemik.⁸

Spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen dan kekurangan antioksidan dilaporkan berperan dalam patogenesis kerusakan usus pada anak dengan diare. Pada kondisi normal, terdapat keseimbangan antara produksi ROS dan antioksidan agar sel terlindungi. Peningkatan ROS dapat terjadi akibat peradangan, infeksi, dan malabsorpsi. Selenium adalah elemen penting yang berperan penting dalam keseimbangan antioksidan melalui aktivitas selenoprotein.⁹

Selenium ditemukan pertama kali pada tahun 1817 oleh Jons Jakob Berzelius, seorang ahli kimia yang berasal dari Swedia. Penelitian tahun 1957 melaporkan bahwa selenium dapat mencegah nekrosis hepar pada tikus yang mengalami defisiensi vitamin E. Pada manusia, fungsi selenium baru ditemukan pada tahun 1973. Dr. John Rottuck dari Universitas Wisconsin menemukan bahwa selenium dapat bergabung dalam molekul suatu enzim yang disebut *glutathione peroksidase* (GPx). Sejak itu, terutama tahun 1980-an informasi mengenai selenium meningkat dengan cepat.¹⁰

Selenium merupakan *trace element* yang baik bagi kesehatan dan diperlukan tubuh dengan jumlah yang sangat kecil¹¹ yang fungsinya untuk sistem kekebalan tubuh dan defisiensi selenium mempengaruhi terjadinya perkembangan beberapa penyakit infeksi virus.⁶ Selain itu selenium juga merupakan anti

oksidan dan anti inflamasi. Beberapa efek positif dari *intake* selenium pada kesehatan manusia seperti stimulasi imun (fungsi *neutrophil*), preventif terhadap inflamasi, proteksi sel dan kulit, sebagai reduksi risiko aterosklerosis, dan prevensi depresi serta psikis negative.¹⁰

Sumber selenium terbaik pada makanan adalah sayuran, gandum, beras merah, dan beberapa daging dan makanan laut. Kadar selenium bervariasi tergantung dengan kadar selenium dari tanah.¹¹ Selenium terdapat dalam makanan dan tubuh manusia dalam dua bentuk yaitu organik maupun inorganik.^{10,12} Dalam tubuh manusia, selenium terutama terdapat di otot, hati, darah, ginjal, jantung dan paru. Pengaturan homeostasis selenium tergantung pada absorpsi selenium dalam lumen usus. Dalam bentuk organik, selenium diserap hampir 100% sedangkan absorpsi selenium anorganik dipengaruhi oleh berbagai faktor di lumen usus, namun diperkirakan masih diatas 50%.¹³

Homeostasis selenium diatur dalam mekanisme ekskresi. Apabila masukan selenium meningkat, maka ekskresi selenium lewat urin ditingkatkan sebagai mekanisme utama homeostasis.¹³ Sedangkan bila masukan lebih tinggi lagi, maka ekskresi lewat paru meningkat pula sebagai mekanisme sekunder homeostasis.^{13,14}

Mikronutrien ini menjadi bagian yang penting dari enzim yang tergantung selenium, yang disebut selenoprotein. Terdapat 25 jenis selenoprotein yang telah teridentifikasi, beberapa diantaranya enzim *glutathione peroksidase* (5 jenis), *iodothyronine deiodinase* (3 jenis). Selenoprotein *Glutathione peroxidase* (GPx1 sampai GPx4) memiliki karakteristik antara lain sebagai enzim antioksidan, eliminasi H₂O₂ dan hidro peroksida organik, regulasi produksi prostanoide, regulasi reaksi inflamasi dan perlindungan membran biologis dan DNA.^{10,12,14}

Selenium merupakan elemen yang diperlukan untuk fungsi selular normal, tetapi dapat memiliki efek toksik pada dosis tinggi. Dengan dosis asupan batas atas toleransi 400 µg per hari. Menurut penelitian di Atlanta tahun 2010 gejala toksik selenium antara lain: diare (78%), *fatigue* (75%), rambut rontok (72%),

perubahan warna kerapuhan kuku (61%), mual (58%).¹⁵ Menurut penelitian di New York pada tahun 1991 menjelaskan indikator awal keracunan selenium adalah bau nafas seperti bawang putih, kelainan dermatologi, gangguan gastrointestinal (*dyspepsia*, diare, anoreksia).¹⁶

Berdasarkan kajian latar belakang tersebut diatas, maka penelitian literatur review ini bertujuan adalah untuk mengkaji dan menganalisis peran selenium dalam pengobatan diare akut anak.

METODE

Penelitian ini merupakan *literature review* dengan metode naratif yang mengkaji dan menganalisis hasil penelitian yang terkait dengan hubungan selenium pada diare akut sebagai pengobatan pada diare akut melalui pencarian literatur baik nasional atau internasional dengan menggunakan database *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Pada tahap awal, dilakukan pencarian artikel jurnal antara tahun 2014-2019, diperoleh 5 artikel menggunakan kata kunci “diare akut, selenium”. Dari 5 jurnal tersebut, dipilih 2 penelitian yang dianggap relevan.

Kriteria inklusi adalah hasil penelitian pemberian selenium pada kasus diare. Analisis yang digunakan dalam penelitian terpilih secara kualitatif dan kuantitatif. Metode penelitian yang digunakan meliputi eksperimen yang dilakukan pada manusia dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian selenium bermanfaat pada anak dengan diare akut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil kajian kepustakaan terhadap pemberian selenium pada diare, maka ditemukan sebanyak 2 literatur yang sangat relevan untuk ditelaah, sebagaimana telah disajikan pada tabel 1. Hasil penelitian dipilih dengan kriteria inklusi merupakan hasil penelitian eksperimental yang memiliki subjek penelitian anak dengan diare yang dianggap menggambarkan pola penyakit dan penyebab yang sama di seluruh Indonesia.

Tabel 1. Penelitian mengenai pemberian selenium pada diare

Judul penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Selenium for acute watery diarrhea in children ¹⁷	Pemberian selenium dosis 15 µg/hari pada anak diare akut usia 6-12 bulan dan 20 µg/hari pada anak usia >12 bulan via oral selama tujuh hari.	Penurunan frekuensi diare, peningkatan konsistensi feses, durasi diare yang lebih pendek dan waktu pemulihan yang lebih cepat pada anak diare akut yang diberikan selenium dibandingkan yang diberikan plasebo.
Selenium status and fungsi in the protein-losing enteropathy of persistent diarrhea ⁹	Pemeriksaan aktivitas GPX eritrosit, konsentrasi selenium plasma, dan konsentrasi AAT tinja, darah perifer rutin dan analisis feses pada pasien anak usia 1-12 tahun dengan diare persisten	Penurunan konsentrasi selenium plasma pada pasien diare akut peristen. Aktivitas GPX tetap dalam kisaran normal. Peningkatan konsentrasi AAT tinja pada anak diare persisten, yaitu penanda kehilangan protein dari saluran pencernaan akibat kerusakan epitel usus oleh berbagai patogen (bakteri, virus, atau agen parasit)

Selenium merupakan komponen penting dari selenosistein yang terlibat dalam sebagian besar aspek dalam fungsi dan biokimia sel. Dengan demikian, ada banyak potensi selenium dalam mempengaruhi sistem imun tubuh baik sistem imun spesifik dan non spesifik.¹⁸ Beberapa peran selenium yang telah diketahui antara lain meningkatkan sistem imun untuk melawan virus, sebagai antioksidan, aktivitas sebagai anti kanker, pengaturan hormon tiroid dan lain-lain.¹⁹ Selenium diperlukan untuk berfungsinya neutrofil, makrofag, sel NK, limfosit T dan beberapa mekanisme kekebalan tubuh lainnya.¹⁰

Enzim yang mengandung selenium disebut selenoprotein. Salah satu kelompok dari selenoprotein adalah *Glutathione Peroksidase* (GPx) yaitu enzim yang berfungsi mengkatabolisme (H₂O₂) dan merupakan enzim antioksidan. Terdiri dari 5 jenis enzim yang mengandung selenium yaitu *cellular glutathioneperoksidase* (GPx1/cGPx), *gastrointestinal glutathione peroksidase* (GPx2/GPx GI), *ekstraseluler glutathione peroxidase* (GPx3/ eGPx), *phospholipid hydroperoxide* (GPx4), *Glutathione peroxidase-6* (GPx6).²⁰ Pada umumnya defisiensi selenium dapat menekan efektifitas sistem imun.²¹

Suplementasi selenium sangat dibutuhkan untuk mencapai sistem imun yang optimal, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami.¹⁸ Tingginya asupan selenium mungkin terkait dengan berkurangnya risiko penyakit kanker, dan dapat mengurangi kondisi patologis lainnya termasuk stress oksidatif dan peradangan.¹⁰ Beberapa penelitian yang memperlihatkan peranan selenium dalam mengoptimalkan sistem imun dan sebagai antioksidan antara lain penelitian pada tahun 1994 di New York memperlihatkan bahwa suplementasi selenium memiliki efek imunostimulan, termasuk terlihat peningkatan proliferasi sel T teraktivasi. Kelompok yang diberi suplemen selenium 200 µg per hari memperlihatkan peningkatan respons stimulasi antigen dan peningkatan kemampuan limfosit T sitotoksik sebesar 118%. Aktivitas sel NK juga terlihat meningkat sebesar 82%.²² Beberapa temuan menunjukkan bahwa defisiensi selenium dapat menjadi faktor risiko pada penyakit jantung.¹⁰ Peranan selenium pada sistem imun mulai diteliti pada kasus endemik *cardiomyopathy* di China, dimana kandungan selenium pada tanahnya rendah.^{23,24}

Penelitian di San Diego pada tahun 2000 dengan menggunakan model tikus, didapatkan bahwa tikus dengan defisiensi

selenium mengalami miokarditis, hal ini disebabkan virus *Coxsackie* avirulen dapat merusak miokardium atau karena adanya perubahan genom virus *Coxsackie* dari avirulen menjadi virulen akibat defisiensi selenium. Sementara pada tikus yang cukup selenium, setelah dilakukan inokulasi virus *Coxsackie* avirulen tidak terjadi peradangan.²⁴

Penelitian tahun 2003 di Skolavia, memperlihatkan bahwa Selenium dapat menghambat berkembangnya virulensi dan perkembangan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) menjadi *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS).¹⁰ Selenium merupakan nutrisi yang penting untuk penderita HIV, dimana selenium merupakan inhibitor yang poten terhadap replikasi virus secara *in vitro*. Progresifitas HIV sejalan dengan menurunnya sel T *helper* CD4. Lebih dari 20 penelitian melaporkan penurunan yang progresif dari selenium darah, bersamaan dengan penurunan sel T *helper* CD4 pada infeksi HIV. Penurunan selenium ini terjadi bahkan pada saat stadium awal penyakit.²⁵

Penelitian lain pada tahun 2001 di Amerika Serikat meneliti bahwa defisiensi selenium mempengaruhi proses infeksi oleh virus influenza. Dari hasil penelitian pada kelompok defisiensi selenium menderita peradangan parenkim (*interstitial pneumonitis*) yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok yang cukup selenium. Pada pemeriksaan *Broncho Alveolar Lavage* (BAL) terjadi peningkatan sel-sel inflamasi dan skor patologi yang lebih tinggi. Hal ini disebabkan ekspresi berlebihan dari kemokin akibat defisiensi selenium. Kemokin yang meningkat antara lain RANTES, MIP-1 β , MIP-1 α , MIP-2, IP-10 dan MCP-1.²⁶

Meningkatnya ekspresi kemokin disebabkan peningkatan stress oksidatif akibat defisiensi selenium. Adanya defisiensi selenium, yang merupakan komponen enzim *Glutathione Peroksidase* (GPx) akan mengganggu sistem pertahanan terhadap stress oksidatif. Hal ini akan berakibat meningkatnya stress oksidatif di kelompok tersebut. Dengan meningkatnya stress oksidatif ini akan meningkatkan aktifitas faktor nuklear κ B (NF- κ B) dan selanjutnya meningkatkan produksi kemokin, termasuk

RANTES dan MCP-1. Ekspresi yang berlebihan dari kemokin ini akan menyebabkan migrasi sel-sel inflamasi yang lebih banyak ke jaringan terinfeksi yang memperparah proses peradangan.²⁴

Diare cair akut adalah diare yang disebabkan infeksi virus, parasit, bakteri. Beberapa mikroorganisme yang menyebabkan diare cair akut, yaitu: *Rotavirus*, *Eschenchia Coli enterotoksigenik*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, dan *Cryptosporidium*, *Vibrio cholera*, *Salmonella* dan *E. coli enteropatogenik*.¹⁴ Beberapa pemeriksaan yang diperlukan untuk menegakkan diare cair akut, diantaranya dengan pemeriksaan makroskopis ditemukan tinja cair, tanpa mukus dan darah. Pada pemeriksaan mikroskopis tidak dijumpai adanya leukosit dalam feses.²⁷

Penelitian tentang peranan selenium terhadap diare sangat sedikit. Sejauh ini selenium sebagai mikronutrien yang penting, yang diperlukan fungsinya untuk sistem kekebalan tubuh spesifik dan non spesifik, defisiensi selenium mempengaruhi terjadinya virulensi, atau perkembangan beberapa penyakit infeksi virus.⁶ Di samping itu penelitian-penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara selenium dengan penyakit akibat virus, terlihat selenium yang cukup dapat memberikan kontribusi positif dalam proses penyembuhan.¹⁰

Gastrointestinal glutathione peroxidase (GPx2/GPx GI) paling banyak ditemukan di mukosa epitel traktus gastrointestinal. Aktifitas GPx GI dan GPx1 tertinggi terjadi pada traktus gastrointestinal bagian tengah dan bawah, terutama pada kript dan vili usus. GPx GI pada vili berfungsi untuk melindungi epitel vili, sedangkan vilinya sendiri dilindungi eGPx.²⁸

Pada diare yang disebabkan virus pada manusia secara selektif menginfeksi lapisan epitel dan menghancurkan sel-sel ujung vili pada usus halus. Hal ini menyebabkan absorpsi usus halus terganggu sehingga terjadi defisiensi selenium. Penurunan selenium mengakibatkan turunya enzim GPx yang bersifat anti oksidan sehingga menyebabkan meningkatnya stress oksidatif. Stress oksidatif yang meningkat ini akan mengaktifasi NF- κ B yang selanjutnya meningkatkan produksi kemokin seperti RANTES, MCP-1, IL-8, akibatnya migrasi sel-

sel radang ke lokasi infeksi semakin meningkat dimana hal ini dapat memperparah proses peradangan.²² Selain itu defisiensi zat ini dapat mengakibatkan penurunan aktifitas GPx pada neutrofil sehingga mengurangi kemampuannya untuk membunuh kuman patogen yang tertelan.²⁹ Selain itu, defisiensi selenium dapat menurunkan differensiasi dan proliferasi sel T dan menurunkan toksisitas limfosit T.^{30,31} Pada diare akut cair yang disebabkan rotavirus, limfosit T dan neutrofil diperlukan untuk menghancurkan enterosit sehingga dapat mencegah perkembangan rotavirus lebih lanjut.

Penelitian oleh Dwipoerwantoro et al, menemukan bahwa konsentrasi selenium plasma menurun pada anak-anak dengan diare persisten. Namun aktivitas GPx eritrosit tetap dalam batas normal, hal ini terjadi karena status selenium pada anak-anak Indonesia yang diteliti jauh lebih tinggi daripada yang diamati di negara lain. Konsentrasi selenium yang tinggi ini menjelaskan mengapa aktivitas GPX tetap berada dalam batas normal.⁹

KESIMPULAN

Diare cair akut merupakan salah satu manifestasi gangguan fungsi saluran cerna dan merupakan proses yang berhubungan suatu stress oksidatif. Selenium mengandung enzim yang dapat mengurangi stress oksidatif sehingga berperan dalam proses penyembuhan diare akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Santosa B. Tatalaksana diare cair akut dalam naskah lengkap Kongres Nasional III Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia. In: *Penanganan Optimal Masalah Saluran Cerna Dan Hati Pada Anak*. Surabaya: Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia; 2007:35-45.
2. Subagyo B, Santoso N. Diare Akut. In: Juffrie M, Soenarto S, Oswari H, Arief S, Rosalina I, eds. *Buku Ajar Gastroenterologi- Hepatologi*. 1st ed. Jakarta: IDAI; 2010:87-120.
3. Kemenkes RI. *Hasil Utama Riskesdas*. Jakarta; 2018.
4. Brown. Diarrhea and malnutrition. *The Journal Of Nutrition*. 2003;133(1):328-332. doi:https://doi.org/10.1093/jn/133.1.328S.
5. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2007;119(6):1120-1130. doi:10.1542/peds.2006-3481.
6. Ölmez A, Yalçın S, Yurdakök K, Coşkun T. Serum selenium levels in acute gastroenteritis of possible viral origin. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2004;50(2):78-81. doi:10.1093/tropej/50.2.78.
7. Kleinman RE, Goulet OJ, Vergani GM, Sanderson PM, Sherman PM SB. Acute diarrhea. In: Mehta L, ed. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 6th ed. United States of America: People's medical publishing house; 2018:1028.
8. Ramig R. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology*. 2004;78(19):10213-10220. doi:10.1128/jvi.78.19.10213-10220.2004.
9. Dwipoerwantoro PG, Lukito W, Aulia D, Arnaud J, Roussel AM. Selenium status and fungi in the protein-losing enteropathy of persistent diarrhea. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(March):S79-S84. doi:10.6133/apjcn.062017.s13.
10. Ferencik M, Ebringer L. Modulatory effect of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol (Praha)*. 2003;48(3):417-426. doi:10.1007/BF02931378.
11. Ekweagwu E, Agwu A, Madukwe E. The role of micronutrients in child health: A review of the literature. *African Journal of Biotechnology*. 2016;7(21):3804-3810. doi:10.5897/AJB08.388.
12. Tinggi U. Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2008;13(2):102-108. doi:10.1007/s12199-007-0019-4.
13. Satoto. Selenium dan kurang yodium. *Jurnal GAKY Indonesia (Indonesian journal of IDD)*. 2002;1(1):33-42.
14. Fan AM, Kizer KW. Selenium. Nutritional,

- toxicologic, and clinical aspects. *Western Journal of Medicine*. 1990;153(2):160-167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002502/>.
15. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, Schaffner W, Jones TF. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(3):256-261. doi:10.1001/archinternmed.2009.495.
 16. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*. 1991;87(3):339-351.
 17. Sinaga M, Supriatmo S, Evalina R, Yudianto AR, Sinuhaji AB. Selenium for acute watery diarrhea in children. *Paediatrica Indonesiana*. 2016;56(3):139. doi:10.14238/pi56.3.2016.139-43.
 18. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the Immune System. *Sciences-New York*. 2003;133(5 Suppl 1):1452S-6S.
 19. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*. 2018;7(5):1-26. doi:10.3390/antiox7050066.
 20. Jurkovič S, Osredcar J, Marc J. Molecular impact of glutathione peroxidases in antioxidant processes. *Biochemia Medica*. 2008;18(2):162-174.
 21. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: A review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004;58(3):391-402. doi:10.1038/sj.ejcn.1601800.
 22. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions - II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological Trace Element Research*. 1994;41(1-2):115-127. doi:10.1007/BF02917222.
 23. Beck M a, Levander O a, Handy J. Oxidative Stress Mediated by Trace Elements Selenium Deficiency and Viral Infection 1. *Journal of Nutrition*. 2003;133(7):1463-1467.
 24. Beck MA. Nutritionally induced oxidative stress: Effect on viral disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(6 SUPPL.):1676-1679. doi:10.1093/ajcn/71.6.1676s.
 25. Esmaeili S, Fazelifard RS, Ahmadzadeh S, Shokouhi M. The importance of Selenium on human health. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2013;16(7):779-780.
 26. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Dael P Van, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D, Levander OA. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza. *The FASEB Journal*. 2001;15(4):1481-1483. doi:https://doi.org/10.1096/fj.00-0721fj.
 27. Bass DM. Rotavirus, Caliciviruses and Astroviruses. In: Kliegman RM, Geme JWS, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:7022.
 28. Winkler K, Müller C, Schmehl K, Florian S, Brigelius-Flohé R. Gastrointestinal Glutathione Peroxidase Prevents Transport of Lipid Hydroperoxides in CaCo-2 Cells. *Gastroenterology*. 2000;119(2):420-430. doi:10.1053/gast.2000.9521.
 29. Boyne R, Arthur JR. The response of selenium-deficient mice to *Candida albicans* infection. *Journal of Nutrition*. 1986;116(5):816-822. doi:10.1093/jn/116.5.816.
 30. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Regulation of cellular immune responses by selenium. *Biological Trace Element Research*. 1992;33(1-3):23-35. doi:10.1007/BF02783989.
 31. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe H, Cohen M, Stotzky G. Selenium and Immune Cell Functions. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*. 1998;37(Suppl. 1):50-56. <https://europepmc.org/article/med/9558729>.