

Selenium sebagai Suplemen Terapi Kanker: Sebuah *Review*

Eli Mirdayani, Irma M. Puspitasari, Rizky Abdulah, Anas Subarnas

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Selenium merupakan unsur mikronutrien yang penting bagi kesehatan manusia. Di dalam tubuh, selenium tersebar di semua organ dalam bentuk senyawa terkonjugasi protein (selenoprotein). Senyawa selenoprotein setidaknya mengandung selenosistein yang terdiri dari asam amino sistein. Senyawa selenoprotein pada umumnya bersifat antioksidan. Selenium dihubungkan dengan pengaruhnya terhadap kesehatan manusia termasuk beberapa jenis penyakit kanker. Studi penggunaan suplementasi selenium pada terapi kanker dengan radiasi dan kemoterapi menunjukkan peningkatan kadar selenium pada plasma, meningkatkan efektivitas terapi, menurunkan efek samping dari terapi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker. Artikel *review* ini bertujuan untuk menggali dan mengevaluasi pemanfaatan selenium sebagai suplemen terapi pada pasien kanker yang menjalani radioterapi dan kemoterapi. Penelusuran referensi dilakukan melalui *database PubMed, Science Direct* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “Selenium”, “Selenoprotein”, “Selenium and cancer therapy”, “Selenium and Chemotherapy” dan “Selenium and Radiotherapy”. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa selenium merupakan unsur mikronutrien yang dapat dikembangkan sebagai komponen suplemen dalam pencegahan penyakit kanker dengan dosis umum 100–400 mikrogram per hari.

Kata kunci: Selenium, selenoprotein, terapi kanker

Selenium As a Cancer Therapy Supplement: A Review

Abstract

Selenium is an essential element of micronutrients for human health. In the body, selenium is spread in all organs in the form of a conjugated protein compound (selenoprotein). The compound contains at least a selenocysteine consisting of cysteine. Selenoprotein compounds are generally antioxidants. Selenium is linked to its effects on human health including some types of cancer. Studies on the use of selenium supplementation in cancer therapy with radiation and chemotherapy showed elevated plasma selenium levels, increased therapeutic efficacy, reduced side effects, and improved quality of life for cancer patients. This review aimed to investigate and evaluate the utilization of selenium as a supplement in cancer treatment for patients who undergoing radiotherapy and chemotherapy. Database searching was performed through PubMed, Science Direct and Google Scholar using the keywords “Selenium”, “Selenoprotein”, “Selenium and cancer therapy”, “Selenium and Chemotherapy” and “Selenium and Radiotherapy”. The results showed that selenium is a micronutrient that can be developed as a supplement component in the prevention of cancer with a therapeutic dose of 100–400 micrograms per day.

Keywords: Cancer therapy, selenium, selenoprotein

Korespondensi: Eli Mirdayani, M.Farm., Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email*: elimirdayani10@gmail.com

Naskah diterima: 11 Juli 2018, Diterima untuk diterbitkan: 8 Juni 2019, Diterbitkan: 28 Desember 2019

Pendahuluan

Selenium (Se), unsur kimia golongan VI A pada Tabel Periodik, pertama kali ditemukan pada tahun 1817 oleh Jons Jacob Berzellius sebagai unsur hasil samping proses produksi asam sulfat. Pada awalnya, selenium diketahui bersifat racun yang berbahaya bagi manusia.¹ Penelitian oleh Schwarz dkk. pada tahun 1957 menjadi titik awal dikenalnya selenium sebagai komponen mikronutrien esensial.² Selenium memiliki fungsi penting untuk kesehatan dan patofisiologis manusia. Efek biologis selenium di dalam tubuh dimediasi oleh protein yang mengandung selenium, atau disebut dengan selenoprotein.³ Kandungan selenium diperoleh dari sayuran, biji-bijian dan sereal. Kadar selenium pada tumbuhan tergantung pada konsentrasi selenium di dalam tanah.⁴ Meskipun kebutuhan selenium dalam tubuh manusia relatif rendah, namun selenium berperan penting dalam protein manusia yang dapat dikodekan secara genetis.

Selenoprotein telah diketahui memiliki efek antioksidan yang dihubungkan dengan berbagai jenis penyakit.⁵ Selain antioksidan, selenium juga memiliki efek pleiotropik lain seperti antiinflamasi dan produksi hormon tiroid. Status selenium yang rendah di dalam tubuh dikaitkan dengan risiko kematian dan penurunan sistem kekebalan tubuh, sedangkan kadar selenium yang tinggi dikaitkan dengan manfaatnya sebagai antivirus dan lebih jauh hubungannya dengan penyakit kanker, seperti kanker prostat, kanker paru-paru, kanker kolon, dan kanker kandung kemih.⁶ Namun demikian, suplementasi selenium tetap harus dilakukan pemantauan, dengan cara hanya diberikan saat kekurangan nutrisi selenium. Kadar selenium yang berlebih menimbulkan risiko penyakit lain seperti diabetes tipe 2.⁶

Selenite (SeL) atau *selenomethionine* (SeM) merupakan jenis senyawa selenoprotein yang paling umum dikonsumsi oleh masyarakat sebagai antioksidan dalam mengurangi stres

oksidatif, oleh karena itu, besar kemungkinan masyarakat mengonsumsi selenium dalam dosis tinggi yang justru mengakibatkan efek sebaliknya, yakni prooksidan yang memicu sitotoksik dan apoptosis pada sel keratin normal.⁷ Batas rentang antara toksitas dan manfaat dari selenium untuk kesehatan yang relatif sempit mengakibatkan pemanfaatan selenium sebagai suplemen kesehatan menjadi tidak mudah.⁸ Pada artikel ini, dibahas jenis selenoprotein, distribusi dan manfaatnya pada tubuh manusia, serta hubungannya dengan terapi untuk pasien penyakit kanker.

Metode

Metode yang digunakan pada *review* ini yaitu studi literatur. Pencarian data ilmiah dilakukan secara daring pada artikel-artikel *open access*. Pencarian dilakukan pada database *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan kata kunci yakni “*Selenium*”, “*Selenoprotein*” “*Selenium and cancer therapy*”, “*Selenium and Chemotherapy*” dan “*Selenium and Radiotherapy*”. Artikel yang disitasi adalah artikel yang ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris yang diterbitkan mulai tahun 2000.

Hasil

Selenoprotein

Selenoprotein adalah protein yang mengandung selenium. Protein ini setidaknya mengandung satu selenosistein yaitu selenium yang terdiri dari asam amino. Fungsi selenosistein beragam tergantung pada sintesis dan sumber selenium di dalam makanan. Kekurangan dan mutasi pada selenoprotein berkaitan dengan berbagai penyakit; menurunnya kekebalan tubuh; adanya gangguan otot, kardiovaskular, dan neurologis; disfungsi hormon endokrin; serta penyakit kanker.⁹ *Keshan-disease*, penyakit kardiomiopati yang terjadi pada penduduk provinsi Keshan di China, dipercaya terjadi

akibat adanya defisiensi selenium. Penyakit *kashin-beck* dan penyakit kretinisme endemis *Myxedematous* diyakini berhubungan erat dengan kekurangan kadar selenium dalam tubuh, karena penyakit-penyakit ini hanya terjadi pada daerah yang memiliki kandungan selenium tanah yang sangat rendah.¹⁰

Hingga saat ini, terdapat 25 jenis selenium

yang terkonjugasi pada protein manusia, dan 24 jenis yang telah teridentifikasi pada protein hewan penggerat. Distribusi selenium menyebar di semua organ tubuh dan memiliki peran penting dalam proses fisiologis.^{6,11-13} Tabel 1 meringkas jenis-jenis selenoprotein, distribusi dan fungsinya pada tubuh manusia.⁵

Semua senyawa selenoprotein memiliki

Tabel 1 Selenium Terkonjugasi pada Protein Manusia^{5,8}

Protein	Distribusi pada Organ	Lokasi Subseluler	Bobot Molekul (Da)	Fungsi
Kelompok Glutathion Peroksidase (GPx)				
GPx 1 (cGPx)	Tersebar di semua organ, terkonsentrasi tinggi pada eritrosit, liver, ginjal dan paru-paru	Sitoplasma	87000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx2 (GPx-GI)	Liver, epitel, saluran pencernaan	Sitoplasma	93000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx3 (pGPx)	Plasma	Sekresi	93000 (tetramer)	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
GPx4 (PHGPx)	Testis	Sitoplasma, mitokondria, nukleus	22000	Menghambat peroksidasi lipid
GPx6	Epitel olfaktori, embrio	Sekresi	23000	Detoksifikasi GSH-dependen dari hydrogen peroksida
Kelompok Tioredoksin Reduktase (TrxR)				
TrxR1 (TrxnRd1)	Tersebar di semua organ	Sitoplasma, nukleus	60000–108000 (dimer, 4 isoform)	Mereduksi tioredoksin sitosol yang teroksidasi
TrxR2 (Trxnd2)	Tersebar di semua organ, terkonsentrasi tinggi pada prostat, ovarii, liver, testis, uterus, usus besar dan usus kecil	Mitokondria	60000–106000 (dimer, 4 isoform)	Pembentukan/ isomerisasi ikatan disulfide selama proses pematangan sperma
TrxR3 (TxnRd2, TGR)	Testis	Sitoplasma, nukleus, RE, mikrosom	75000	Mereduksi tioredoksin mitokondrial dan glutaredoksin 2
Kelompok Iodothyronine Deiodinase (DIOs)				
DIO 1	Hati, ginjal, kelenjar pituitari, tiroid, ovarium	RE dan plasma, membran	4000–29000 (9 isoform)	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif
DIO2	Tiroid, hati, otak, syaraf tulang belakang, otot rangka, plasenta, ginjal, pankreas	Membran RE	30000, 34000 (2 isoform)	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif
DIO3	Plasenta, jaringan janin, kulit	Sel dan membran endosom	31000	Pengaturan aktivitas hormon tiroid melalui mekanisme deiodinase reduktif

Keterangan: RE= retikulum endoplasma

Tabel 1 Selenium Terkonjugasi pada Protein Manusia^{5,8} (Tabel Lanjutan)

Protein	Distribusi pada Organ	Lokasi Subseluler	Bobot Molekul (Da)	Fungsi
Kelompok Se-protein 15 dan M				
SeIM	Terutama otak, ginjal, paru-paru, dan jaringan lain	Daerah perinuklear, lumen RE, golgi	14000	Kontrol kualitas pada proses pelipatan protein
Sep15 (15 kDa Se protein)	Level tinggi pada prostat dan kelenjar tiroid, paru, otak, ginjal, sel T H9	Lumen RE	15000,13000 (2 isoform)	Kontrol kualitas pada proses pelipatan protein
Kelompok Se-protein S dan K				
SeIS (VIMP)	Plasma, berbagai jaringan	Membran RE	21000	Berhubungan dengan kesalahan pelipatan protein pada RE
SeIk	Berbagai jaringan; berlimpah di hati	Membran RE	10000	Berhubungan dengan kesalahan pelipatan protein pada RE
Kelompok Protein Rdx				
SeIW (SEPW1)	Berbagai jaringan; berlimpah di otot	Sitoplasma	9000	Regulasi redoks pada protein 14-3-3
SeIH	Berbagai jaringan, terutama di ekspresikan pada embrio dan sel tumor	Nukleus	13000	Pengaturan sintesis GSH dan detoksifikasi enzim fase II
SeIT	Ada dimana-mana	RE, golgi	20000	Pengaturan fungsi sel β pankreas dan homeostatik glukosa
SeIV	Testis	Tidak diketahui	17000	Tidak diketahui
Se-protein Lainnya				
SeIP (SEPP1)	Diekspresikan di liver, hati dan otak, disekresikan pada plasma, juga ditemukan pada ginjal	Disekresikan	45000–57000 (3 isoform, glikosilasi)	Transport Se ke organ periferal dan fungsi antioksidan
SPS2	Liver	Sitoplasma	47000	Sintesis selenofosfat
SeIR (MrsB1, SeIX)	Jantung, liver, otot, ginjal	Sitoplasma, nukleus	5000–14000 (2 isoform)	Memperbaiki metionin yang teroksidasi pada protein
SeIN	Ada dimana-mana; terutama di otot rangka, otak, paru, plasenta	Membran RE	61000–62000 (2 isoform glikolisolasi)	Pengaturan mobilisasi kalsium intraseluler
SelI (hEPTI)	Berbagai jaringan; terutama di otak	Membran RE	45000	Tidak diketahui
SelO	Berbagai jaringan	Tidak diketahui	73000	Tidak diketahui

Keterangan: RE=retikulum endoplasma

residu asam amino sistein yang berikatan dengan selenium, oleh karena itu senyawa selenoprotein juga seringkali disebut senyawa selenosistein. Sebagian besar selenoprotein memiliki aktivitas antioksidan, namun, secara spesifik selenoprotein diketahui mempunyai hubungan dengan proses regulasi apoptosis, imunomodulasi dan regulasi hormon tiroid.⁵ Glutation peroksidase merupakan kelompok enzim yang berfungsi sebagai antioksidan.

Terdapat delapan bentuk isoform dalam kelompok enzim ini, akan tetapi, hanya lima kelompok yang memiliki residu selenosistein dan mampu mengkatalisis reaksi reduksi hidrogen peroksid dan lipid hiperperoksid.¹⁴ Tioredoksin reduktase (TrxRs) merupakan kelompok enzim homodimer yang termasuk dalam kelompok flavoprotein dari golongan nukleotida piridin oksidoreduktase disulfida. Terdapat tiga isoform yang teridentifikasi pada manusia, yaitu TrxR1, TrxR2, dan TrxR3.¹⁵ Iodotironin deiodinase (DIOs), merupakan tiga kelompok senyawa protein integral yang mempunyai kemiripan struktur. DIO1 dan DIO3 merupakan protein membran plasma, sedangkan DIO2 hanya terdapat pada retikulum endoplasma.¹⁶ Selenoprotein 15 (Sep15) dan Selenoprotein M (SeIM) merupakan golongan oksidoreduktase yang memiliki kemiripan distribusi pada organ, dengan konsentrasi tertinggi dari Se15 terdapat pada prostat, sedangkan konsentrasi tertinggi SeIM pada otak. Selenoprotein S (SeIS) dan K (SeIK), merupakan protein transmembran pada retikulum endoplasma yang memiliki kemiripan struktur, ikatan protein dan proses reaksi pada retikulum endoplasma. Selenoprotein W (SeIW) adalah protein berbobot molekul kecil dengan residu selenosistein Cys-X-X-SeCys, terdistribusi menyebar di semua organ. Selenoprotein H adalah protein nukleolar yang menyerupai tioredoksin.¹⁷ Selenoprotein T (SeiT) termasuk dalam kelompok protein serupa dengan tioredoksin yang diperkirakan berupa

protein transmembran terglikosilasi, tersebar di semua organ dan konsentrasi tertinggi terdapat pada testis.¹⁸ Selenoprotein termasuk dalam kelompok protein serupa tioredoksin yang hanya ditemukan pada spermatosit. Selenoprotein P (SeIP) adalah satu-satunya selenoprotein yang memiliki sepuluh residu sistein, diproduksi di liver dan disekreasi ke dalam plasma.¹⁹

Selenoprotein R (SeIR) termasuk dalam kelompok methionine-sulfoksida reduktase yang bertanggung jawab terhadap rekonversi residu metionin dari bentuk teroksidasinya.³ Selenoprotein N (SeIN) adalah glikoprotein yang tersebar di semua organ, terkonsentrasi pada jaringan janin, otot, otak dan paru-paru.¹⁷ Selenoprotein I (SeII) merupakan protein yang berhubungan dengan biosintesis fosfatidiletanolamin.²⁰ Selenoprotein O (SeIO) adalah selenoprotein dengan bobot molekul tertinggi, tetapi belum diketahui fungsinya.¹

Selenium sebagai suplemen antikanker Peran selenium dalam penyakit kanker telah banyak dibahas dalam berbagai penelitian-penelitian terdahulu. Senyawa selenium dengan redoks aktif diketahui mempunyai potensi sitotoksik dalam menghambat pertumbuhan sel kanker ganas. Akan tetapi, setiap senyawa selenium memiliki pola farmakodinamik dan farmakokinetik yang berbeda sehingga jalur apoptosis untuk setiap senyawa selenium pun berbeda.²¹

Studi epidemiologi menunjukkan terdapat korelasi negatif antara kandungan selenium dalam tanah dengan tingkat kematian suatu populasi akibat kanker. Daerah-daerah yang memiliki kandungan selenium pada tanah yang tinggi menunjukkan tingkat kematian akibat kanker yang rendah. Hubungan yang sama terjadi pada tingkat kadar selenium plasma pada suatu populasi yang berkaitan erat dengan tingkat kejadian untuk beberapa jenis kanker.^{6,22-24} Sebagian besar penelitian tentang penggunaan selenium sebagai suplemen

dalam terapi kanker menunjukkan efek positif terhadap kondisi dan kualitas hidup pasien. Di sisi lain, penggunaan suplemen selenium diketahui tidak mengurangi efektivitas dari radioterapi.²⁵ Tabel 2 menunjukkan hasil dari beberapa studi suplementasi selenium pada pasien yang menjalani radioterapi dan kemoterapi.

Parameter-parameter yang digunakan untuk mengevaluasi efektivitas penggunaan suplemen Se pada pasien radioterapi, antara lain: kadar selenium dalam serum, plasma atau darah total; kandungan mineral darah dan parameter darah lainnya (*aspartate amino transferase* (AST), *alanine amino transferase* (ALT), *gamma glutamyl transpeptidase* (*gamma*-GTP) dan *erythrocyte sedimentation rate* (ERT)); fungsi imun; kualitas hidup; antioksidan enzimatik dan nonenzimatik; dan efek samping untuk radioterapi.²⁶

Pembahasan

Penyertaan suplemen selenium pada pasien yang menjalani radioterapi menunjukkan efek yang positif dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima perlakuan suplementasi selenium. Penelitian penggunaan selenium pada beberapa jenis kanker padat dengan obat kemoterapi cisplatin menunjukkan selenium dapat mengurangi efek samping penggunaan cisplatin yaitu kerusakan ginjal dan supresi sumsum tulang; selenium mungkin dapat menghasilkan indeks terapeutik yang lebih tinggi pada cisplatin dalam kemoterapi kanker klinis.³⁵ Sementara itu, dalam penggunaan selenium pada kanker serviks dengan regimen kemoterapi cisplatin, *cyclophosphamide* dapat menghasilkan peningkatan kadar selenium dalam serum yang signifikan; peningkatan dari aktivitas glutathione peroksidase dalam

Tabel 2 Studi Penggunaan Suplemen Selenium pada Pasien yang Menjalani Radioterapi dan Kemoterapi²

Tipe Kanker	Jenis Sel sebagai Suplemen	Dosis (μg)	Rute Pemberian	Komponen yang Diukur	Hasil
Tumor otak	<i>Natrium Selenite</i>	1000/hari (4–8 minggu)	Infus (selama radioterapi)	Kandungan mineral, Se dan parameter darah yang lain (AST, ALT, <i>gamma</i> -GTP, ESR)	Terjadi penurunan tekanan <i>intracranial</i> secara signifikan pada 76% pasien ²⁷
Kanker kepala dan leher	<i>Natrium Selenite</i>	200/hari (8 minggu)	Oral (selama radioterapi)	Kadar Se Plasma, CTL, MLR, PHA	Peningkatan <i>cell-mediated immune responsiveness</i> secara signifikan ²⁸
Limfedema sekunder	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (4–6 minggu)	Oral (selama radioterapi)	<i>Foldi and Miller Scoring</i> dan kualitas hidup	<i>Foldi and Miller Score:</i> lebih dari 78% menunjukkan peningkatan satu stadium atau lebih ²⁹
Kanker mulut	<i>Natrium Selenite</i>	400/hari (6 bulan)	Oral (selama radioterapi) ³⁰	Kadar Se plasma, enzimatik (GPx dan lain-lain) dan anti oksidan nonenzimatik	Suplementasi meningkatkan sistem pertahanan enzimatik dan nonenzimatik ³¹
Kanker serviks (n=11); kanker uterus (n=70)	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (300 hari)	Oral (selama radioterapi)	Kadar Se darah total	Signifikan secara statistik dalam menurunkan jumlah episode dan keparahan RT-induced diarrhea ²⁵
Kanker kepala dan leher (n=39)	<i>Natrium Selenite</i>	500/hari (300 hari)	Oral (selama radioterapi)	Evaluasi efek samping	Mengurangi perkembangan dysphagia selama radioterapi ³²

Tabel 2 Studi Penggunaan Suplemen Selenium pada Pasien yang Menjalani Radioterapi dan Kemoterapi² (Tabel Lanjutan)

Tipe Kanker	Jenis Sel sebagai Suplemen	Dosis (μg)	Rute Pemberian	Komponen yang Diukur	Hasil
Kanker serviks (n=31)	Selenium	200/3 bulan	Siklus pertama regimen kemoterapi (cisplatin, cyclophosphamide)	Kadar Se dalam serum dan rambut, aktivitas GSH-Px, kadar melandialdehyde (MDA) dalam serum	Peningkatan kadar selenium serum yang signifikan, dan aktivitas glutathion peroksidase ³³
<i>Non-Hodgkin's lymphoma</i> (n=50)	<i>Sodium Selenite</i>	200/5 hari	Oral/3–7 hari kemoterapi dengan cyclophosphamide, doxorubicin, oncovine, dan prednisone (CHOP)	Skrining klinik, darah rutin, serum, hati, cairan otak, sumsum tulang, immunophenotyping, histopatologi, ECG radiologi, dan echocardiography	Penurunan hematotoxicity yang signifikan, peningkatan yang signifikan dalam tingkat remisi, dan pada keseluruhan kelangsungan hidup rata-rata ³⁴
Tumor padat: Kanker paru, karsinoma epidermoid, adenokarsinoma, kanker lambung, kanker esofagus, kanker kolon (n=41)	<i>Seleno-kappa karagenan</i>	4000	4 hari sebelum dan 4 hari sesudah kemoterapi cisplatin	Kadar selenium dalam serum, fungsi ginjal, fungsi hati, hematologi rutin, hubungan selenium dengan toksisitas cisplatin: toksisitas ginjal dan hati, supresi sumsum tulang	Penggunaan bersama selenium dan cisplatin mengurangi efek samping kerusakan ginjal dan supresi sumsum tulang akibat kemoterapi ³⁵

sel darah merah setelah dua dan tiga bulan dan jumlah leukosit setelah tiga bulan; pengurangan alopecia yang signifikan; rasa sakit; sakit perut; rasa lemah; dan hilangnya nafsu makan.³³ Selenium dengan kemoterapi CHOP pada *non-Hodgkin's lymphoma* dapat mengurangi hematositas dan meningkatkan kelangsungan hidup penderita.³⁶

Dosis pemberian suplemen selenium untuk terapi kanker juga harus diperhatikan. Pemberian dosis konsumsi selenium per hari dan waktu pemberian untuk terapi pada jenis penyakit kanker bervariasi. Kelebihan kadar selenium dalam serum dilaporkan juga dapat berefek menimbulkan penyakit lain seperti diabetes tipe 2.⁶ Berdasarkan hasil studi yang dilakukan pada masyarakat Polandia, kadar selenium normal dalam serum darah manusia adalah $63,5 \pm 18,1$ μg Se/L.³⁷ Konsentrasi selenium dalam serum yang melebihi 132,5

μg/L diketahui positif dapat meningkatkan prevalensi dari penyakit diabetes tipe 2.³⁸ Sementara itu, pemberian suplemen selenium pada terapi kanker dengan dosis 200–400 μg/hari selama waktu 6 bulan pada partisipan berjenis kelamin laki-laki yang memiliki risiko tinggi kanker prostat menunjukkan tidak terdapat pengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa pada serum sehingga tidak menunjukkan efek diabetogenik.³⁹ Hal ini sejalan dengan studi *Prevention of Cancer by Intervention with Selenium* (PRECISE) pada partisipan 60–74 tahun yang juga diberikan suplemen selenium dengan dosis 100, 200, 300 μg/hari, diperoleh bahwa kadar selenium dalam serum rata-rata adalah 92 μg/L dan tidak berefek pada kadar adiponektin plasma yang merupakan prediktor diabetes tipe 2.⁴⁰ *Recommended Dietary Allowance* (RDA) secara umum merekomendasikan asupan

selenium untuk pria dan wanita adalah 55 µg per hari dengan batas *Upper Intake Level* (UL) bagi dewasa yakni 400 µg (5,1 µmol)/hari, hal ini didasarkan pada selenosis yang merupakan efek samping dari kelebihan selenium.⁴¹

Simpulan

Selenium merupakan mikronutrien penting bagi tubuh manusia. Distribusi selenium yang tersebar pada semua organ tubuh berakibat pada fungsi dan efeknya menjadi kompleks. Namun, di samping kompleksitas selenium, karakteristik tersebut menjadikan selenium sebagai unsur mikronutrien yang menarik untuk dimanfaatkan dan dikembangkan lebih luas, baik sebagai agen terapi maupun sebagai komponen suplemen dalam pencegahan penyakit, termasuk berbagai jenis penyakit kanker. Dosis dan lama pemberian selenium sebagai terapi kanker berbeda pada jenis kanker, dosis yang umum digunakan dalam penelitian sebagai terapi kanker yaitu sebesar 100–400 µg per hari; dosis ini diketahui tidak menimbulkan risiko diabetogenik dan selenosis.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- Weekley CM, Harris HH. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chem Soc Rev*. 2013; 42(23):8870. doi: 10.1039/C3CS60272A
- Schwarz K, Stesney JA, Foltz CM. Relation between selenium traces in L-cystine and protection against dietary liver necrosis. *Metabolism*. 1959;8:88–90.
- Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*. 2014; 94(3):739–77. doi: 10.1152/physrev.00039.2013
- Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57(3):134–44.
- Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metalomics*. 2014;6(1):25–54. doi: 10.1039/C3MT00185G
- Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256–68. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
- Shen CL, Song W, Pence BC. Interactions of selenium compounds with other antioxidants in DNA damage and apoptosis in human normal keratinocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(4): 385–90.
- Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*. 2016;68(2):97–105. doi: 10.1002/iub.1466.
- Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J*. 2009;422(1):11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1337–83. doi: 10.1089/ars.2010.3275
- Labunskyy VM, Lee BC, Handy DE, Loscalzo J, Hatfield DL, Gladyshev VN. Both maximal expression of selenoproteins

- and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(12):2327–36. doi: 10.1089/ars.2010.3526
12. Shanu A, Groebler L, Kim HB, Wood S, Weekley CM, Aitken JB, et al. Selenium inhibits renal oxidation and inflammation but not acute kidney injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(7):756–69. doi: 10.1089/ars.2012.4591
 13. Seale LA, Gilman CL, Hashimoto AC, Ogawa-Wong AN, Berry MJ. Diet-induced obesity in the selenocysteine lyase knockout mouse. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(10):761–74. doi: 10.1089/ars.2015.6277
 14. Gromer S, Eubel JK, Lee BL, Jacob J. Human selenoproteins at a glance. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(21):2414–37. doi: 10.1007/s00018-005-5143-y
 15. Arnér ESJ. Focus on mammalian thioredoxin reductases-Important selenoproteins with versatile functions. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(6):495–526. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.01.014
 16. Baqui M, Botero D, Gereben B, Curcio C, Harney JW, Salvatore D, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem.* 2003;278(2):1206–11. doi: 10.1074/jbc.M210266200
 17. Shchedrina VA, Kabil H, Vorbruggen G, Lee BC, Turanov ATA, Hirosawa-Takamori M, et al. Analyses of fruit flies that do not express selenoproteins or express the mouse selenoprotein, methionine sulfoxide reductase B1, reveal a role of selenoproteins in stress resistance. *J Biol Chem.* 2011;286(34):29449–61. doi: 10.1074/jbc.M111.257600.
 18. Grumolato L, Ghzili H, Montero-Hadjadje M, Gasman S, Lesage J, Tanguy Y, et al. Selenoprotein T is a PACAP-regulated gene involved in intracellular Ca²⁺ mobilization and neuroendocrine secretion. *FASEB J.* 2008;22(6):1756–68. doi: 10.1096/fj.06-075820
 19. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(7):775–806. doi: 10.1089/ars.2007.1528
 20. Horibata Y, Hirabayashi Y. Identification and characterization of human ethanolamine phosphotransferase1. *J Lipid Res.* 2007;48(3):503–8. doi: 10.1194/jlr.C600019JLR200
 21. Wallenberg M, Misra S, Björnstedt M. Selenium cytotoxicity in cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(5):377–86. doi: 10.1111/bcpt.12207
 22. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, Nelson WG, et al. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol.* 2001;166(6):2034–8. doi: 10.1016/S0022-5347(05)65500-0
 23. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Meplan C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1149–61. doi: 10.1002/ijc.29071
 24. Jung HJ, Seo YR. Current issues of selenium in cancer chemoprevention. *Biofactors.* 2010;36(2):153–8. doi: 10.1002/biof.81.
 25. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(3):828–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.013.
 26. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, Kameo S, Nakano T, Koyama H, et al. Updates on clinical studies of selenium

- supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):125. doi: 10.1186/1748-717X-9-125
27. Pakdaman A. Symptomatic treatment of brain tumor patients with sodium selenite, oxygen, and other supportive measures. *Biol Trace Elem Res.* 1998;62(1–2):1–6. doi: 10.1007/BF02820015
28. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R, Schneider K, Rothstein S, Cooper J, et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2000;73(2):97–111. doi: 10.1385/BTER:73:2:97
29. Micke O, Bruns F, Mücke R, Schäfer U, Glatzel M, DeVries AF, et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(1):40–9. doi: 10.1016/S0360-3016(02)04390-0
30. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003;300 (5624): 1439–43. doi: 10.1126/science.1083516
31. Elango N, Samuel S, Chinnakkannu P. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant status in stage (III) human oral squamous cell carcinoma and treated with radical radio therapy: Influence of selenium supplementation. *Clin Chim Acta.* 2006; 373(1–2):92–8. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.021
32. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Riedel T. C-Selenium in head and neck cancer dysphagia. 2010;1832:1829–32.
33. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):320–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.013
34. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, Soliman M, Hegab HM, El-Desoky H, et al. The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: Correlation with response and survival. *Biol Trace Elel Res.* 2007;120(1–3):1–10. doi: 10.1007/s12011-007-0029-5
35. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elel Res.* 1997;56(3):331–41. doi: 10.1007/BF02785304
36. Tinggi U. Selenium: Its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med.* 2008;13(2):102–8. doi: 10.1007/s12199-007-0019-4
37. Kłapcińska N, Poprzęcki S, Danch A. Blood selenium concentration of residents of Upper Silesia: Relation to age and gender. *Polish J Environ Stud.* 2006;15 (5):753–8.
38. Wang XL, Yang TB, Wei J, Lei GH, Zeng C. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: A non-linear dose-response meta-analysis of observational studies. 2016;15(1):15–48.
39. Algotar AM1, Hsu CH, Singh P, Stratton SP. Selenium supplementation has no effect on serum glucose levels in men at high risk of prostate cancer. *J Diabetes.* 2013;5(4):465–70. doi: 10.1111/1753-0407.12041
40. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One.* 2012;7(9):e45269. doi: 10.1371/journal.pone.0045269.
41. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compound. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington (DC); National Academies Press (US): 2000.