

### Abstrak

**Pendahuluan:** *Doxorubicin* merupakan obat kemoterapi yang banyak digunakan untuk terapi berbagai macam jenis kanker seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang dan ovarium. Senyawa ini diisolasi dari *streptomyces peucetius var caesius* dan digunakan secara luas dalam pengobatan kanker. Namun *doxorubicin* memiliki efek kardiotosik yang cukup berbahaya. Disfungsi miokard oleh penggunaan *doxorubicin* dapat muncul yang diakibatkan oleh terbentuknya radikal bebas yang berbahaya bagi jantung.

**Pembahasan:** *Doxorubicin* merupakan obat golongan antrasiklin yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker. Efek samping yang sering timbul akibat penggunaan *doxorubicin* adalah kardiotosik. Disfungsi miokard yang diakibatkan oleh *doxorubicin* kemungkinan disebabkan oleh radikal bebas yang terbentuk, gangguan fungsi adrenergik, terbentuknya peroksida lipid, gangguan transportasi Ca dalam *sarcollemma*, lepas TNF $\alpha$  dan interleukin-2 serta sitokin terbebas dari jaringan tumor. Mekanisme stres oksidatif adalah mekanisme yang paling sering mengakibatkan kerusakan jantung.

**Kesimpulan:** *Doxorubicin* merupakan obat golongan antrasiklin yang banyak digunakan dalam pengobatan kanker. *Doxorubicin* memiliki efek samping yang cukup berbahaya yakni kardiotosik. Kardiotosik yang ditimbulkan dapat menyebabkan gagal jantung. Untuk itu dalam penggunaan *doxorubicin* harus dilakukan pendekatan klinis dalam memantau efek toksik tersebut.

**Kata Kunci:** *Doxorubicin*, Kardiotosik, Kemoterapi

### Abstract

**Introduction:** *Doxorubicin* is an anthracycline class antibiotic that is widely used for the treatment of various types of cancers such as acute leukemia, breast cancer, bone and ovarian cancer. This compound was isolated from *streptomyces peucetius var caesius* and was used extensively in the treatment of cancer. But *doxorubicin* has a fairly dangerous cardiotoxic effect. Myocardial dysfunction by the use of *doxorubicin* can occur due to the formation of free radicals that are harmful to the heart.

**Discussion:** *Doxorubicin* is the most widely used anthracycline drug in cancer treatment. Side effects that often arise from the use of *doxorubicin* are cardiotoxic. Myocardial dysfunction caused by *doxorubicin* may be caused by free radicals formed, impaired adrenergic function, formation of lipid peroxides, impaired transport of Ca in the *sarcollemma*, release of TNF $\alpha$  and interleukin-2 and cytokines free of tumor tissue. The mechanism of oxidative stress is the mechanism that most often results in damage to the heart.

**Conclusion:** *Doxorubicin* is an anthracycline drug that is widely used in cancer treatment. *Doxorubicin* has quite dangerous side effects, namely cardiotoxic. Cardiotoxics can cause heart failure. For this reason, a clinical approach must be taken in using *doxorubicin* to monitor the toxic effects.

**Keywords:** *Doxorubicin*, cardiotoxic, chemotherapy



## 1. PENDAHULUAN

*Doxorubicin* merupakan obat kemoterapi yang digunakan untuk berbagai macam jenis kanker seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang dan ovarium. Senyawa ini diisolasi dari *streptomyces peucetius var. caesius* dan digunakan secara luas dalam pengobatan kanker. Umumnya *doxorubicin* digunakan dalam bentuk kombinasi dengan obat anti kanker lainnya seperti siklofosamid, cisplatin dan 5-FU.<sup>1,2</sup>

Mekanisme kerja *doxorubicin* melalui empat mekanisme yaitu; 1) Penghambat topoisomerase II; 2) Interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA; 3) Pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion; 4) Pembentukan radikal bebas semiquinolon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang tergantung besi dan proses reduktif yang diperantai oleh enzim.<sup>1,2</sup>

*Doxorubicin* dapat berinteraksi dengan DNA, secara langsung akan memengaruhi transkripsi dan replikasi. *Doxorubicin* mampu membentuk kompleks tripartite dengan topoisomerase II dan DNA. Topoisomerase II adalah suatu enzim yang bekerja tergantung pada ATP yang bekerja mengikat DNA dan menyebabkan *double-strand break* pada ujung 3' fosfat sehingga memungkinkan pertukaran *strand* dan pelurusan DNA superkoil. Pelurusan *strand* ini diikuti dengan penyambungan *strand* DNA oleh topoisomerase II.<sup>3</sup>

Dalam penggunaannya, *doxorubicin* banyak digunakan dalam pengobatan kanker terutama kanker payudara. *Doxorubicin* merupakan agen kemoterapi pilihan pertama untuk kanker payudara. *Doxorubicin* bekerja dengan cara mengikat DNA sel kanker dan memblok enzim yang penting seperti topoisomerase II. Ini membuat DNA menjadi kecil dan sel kanker tidak dapat berkembang. Efek samping yang ditimbulkan oleh *doxorubicin* cukup banyak, salah satunya adalah efek kardiotoxik. Pada pemakaian *doxorubicin* dapat meningkatkan

produksi oksidan yang sangat berbahaya bagi jantung. Dalam artikel ini, akan dibahas mengenai efek kardiotoxik akibat penggunaan *doxorubicin*.<sup>1,3</sup>

## 2. PEMBAHASAN

Penyakit kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh tidak normal (tumbuh sangat cepat dan tidak terkendali). Pertumbuhan sel kanker tidak terkendali disebabkan oleh kerusakan *deoxyribose nucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa mutasi dapat mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi-mutasi tersebut diakibatkan agen kimia maupun fisik yang disebut karsinogen. Mutasi dapat terjadi secara spontan maupun diwariskan.<sup>1,2,3</sup>

Dalam perkembangan pengobatan pasien kanker, sudah mengalami kemajuan beberapa tahun terakhir dengan hasil penurunan morbiditas dan mortalitas. Prinsip yang harus dipahami bahwa penyakit kanker adalah penyakit yang dapat diobati seperti penyakit hipertensi dan diabetes. Pilihan dalam pengobatan pasien kanker cukup beragam mulai dengan kemoterapi, radioterapi, intervensi pembedahan atau dapat dilakukan kombinasi. Namun memerlukan deteksi dini dan pemilihan pengobatan yang tepat. Bagi pasien, penting untuk mencegah penyakit penyerta yang akan memperberat penyakit.<sup>2,3</sup>

Antrasiklin dihasilkan oleh berbagai spesies *Streptomyces* dan mempunyai peran yang unggul dalam pengobatan kanker. Obat yang termasuk golongan antrasiklin ini adalah doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin dan mitoxantron. sering dipakai dalam praktik klinis. Golongan antrasiklin tersusun atas empat buah cincin sebagai inti dan dihubungkan dengan suatu aminosugar, yaitu daunosamine suatu komponen yang menentukan kelarutan di dalam air.<sup>3,4</sup>

*Doxorubicin* merupakan obat golongan antrasiklin yang paling banyak



digunakan dalam pengobatan kanker. Efek samping yang sering timbul akibat penggunaan *doxorubicin* adalah kardiotoxik. Disfungsi miokard yang diakibatkan oleh *doxorubicin* kemungkinan disebabkan oleh radikal bebas yang terbentuk, gangguan fungsi adrenergik, terbentuknya peroksida lipid, gangguan transportasi Ca dalam *sarcollemma*, lepas TNF $\alpha$  dan interleukin-2 serta sitokin terbebas dari jaringan tumor. Mekanisme stres oksidatif adalah mekanisme yang paling sering mengakibatkan kerusakan jantung. Terjadinya Kerusakan jantung pada pemakaian *doxorubicin* diakibatkan oleh peningkatan oksidan atau radikal oksigen di jantung. *Doxorubicin* dapat menyebabkan gagal jantung kongestif pada dosis kumulatif sebesar 100 mg/m<sup>2</sup>. Insidens akan meningkat 7% pada dosis 550 mg/m<sup>2</sup>, 15% dengan dosis 600 mg/m<sup>2</sup> dan 30% - 40% pada dosis 770 mg/m<sup>2</sup>. Peningkatan insidens gagal jantung pada dosis lebih dari 550 mg/m<sup>2</sup>, dijadikan kesepakatan sebagai batas keamanan obat. Terdapat dua mekanisme *doxorubicin* dalam menginisiasi terbentuknya oksigen radikal, yaitu:<sup>1,5</sup>

1). *Doxorubicin* akan membentuk chelate dengan besi, yaitu melalui ikatan oksigen yang terdapat pada rantai 11 dan 12.

1.  $Fe^{3+} - DOX + e^{-} \rightarrow Fe^{2+} - DOX$
2.  $Fe^{2+} - DOX + O_2 \rightarrow Fe^{3+} - DOX + O_2^{\cdot-}$
3.  $2 O_2^{\cdot-} + 2H^{+} \rightarrow H_2O_2 + O_2$
4.  $Fe^{2+} - DOX + H_2 O_2 \rightarrow Fe^{3+} - DOX + OH^{-} + OH^{\cdot}$

2). Cincin C pada *doxorubicin* berbentuk *quinone*, dapat mengalami reaksi reduksi oleh flavin *dependent* reduktase membentuk *semiquinone*. Bentuk *semiquinone* adalah bentuk radikal bebas. Bila terdapat oksigen, *semiquinone* akan memberikan elektron yang tidak berpasangan ke molekul oksigen sehingga terbentuklah *superoxide* anion  $O_2^{\cdot-}$ . Dengan terbentuk radikal bebas, antrasiklin akan kembali menjadi bentuk awal. Anion *superoxide* melalui proses enzimatis oleh *superoxide dismutase* akan membentuk molekul

oksigen dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).<sup>5,6</sup>

Mekanisme toksisitas *doxorubicin* telah banyak diketahui. Toksisitas pada pemakaian *doxorubicin* jangka panjang diperantarai oleh konversi metabolik *doxorubicin* menjadi *doxorubicinol* yang melibatkan berbagai enzim antara lain karbonil reduktase. Mekanisme utama toksisitas *doxorubicinol* terjadi karena interaksinya dengan besi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak makromolekuler sel.<sup>1,2,3</sup>

Terjadinya kerusakan jantung pada pemakaian *doxorubicin* kemungkinan diakibatkan oleh produksi oksidan di jantung. Mitokondria merupakan target utama kardiotoxik pada jantung. Pada mitokondria, elektron tunggal ditransfer ke *doxorubicin* sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan radikal oksigen melalui auto oksidasi *doxorubicin semiquinone*. Hidrogen peroksida juga merupakan penyebab stres oksidatif dan bertanggung jawab pada induksi apoptosis oleh *doxorubicin* pada sel endotelial dan sel otot jantung.<sup>4,5,6</sup>

Eliminasi  $H_2O_2$  merupakan tahapan yang penting, karena  $H_2O_2$  mempunyai kemampuan memicu pembentukan radikal hidroksil suatu oksidan yang sangat reaktif dan destruktif. Hidrogen peroksida diinaktivasi oleh dua enzim, yaitu katalase dan glutathion peroksidase. Katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, sedangkan glutathion peroksidase memakai glutathion untuk mereduksi hidrogen peroksida menjadi air dan glutathion teroksidasi. Otot jantung mengandung katalase dalam jumlah yang sedikit, sehingga aktivitas glutathion peroksidase mempunyai peranan penting dalam menetralkan efek antrasiklin dan radikal bebas yang terbentuk. Hal inilah yang menerangkan mengapa jantung lebih rentan bila dibanding dengan organ lain. Kompleks  $Fe^{3+}$  - *doxorubicin* mempunyai afinitas yang kuat terhadap fosfolipid kardioplin yang dapat ditemukan pada membran mitokondria



dan membran retikulum sarkoplasma dan berperan dalam aktivitas enzim yang berikatan dengan membran sel. Bagian jantung yang paling banyak mengalami kerusakan adalah mitokondria dan retikulum sarkoplasma. Kerusakan organel sel akan mengakibatkan kerusakan miokard yang mengakibatkan disfungsi miokardium.<sup>1,4,6</sup>

Pendekatan klinis untuk memantau efek toksik doksorubisin terhadap jantung adalah dengan penilaian nilai dasar kinerja jantung sebelum diberikan terapi, *monitoring* selama dan sesudah pemberian obat. Gejala dan tanda yang ada tidak khas untuk kelainan oleh terapi golongan antrasiklin. Irama derap yang baru dan peningkatan tekanan vena jugularis yang timbul pada pemberian doksorubisin merupakan tanda awal kemungkinan terjadinya komplikasi gagal jantung. Apabila terjadi gagal jantung, maka akan terdapat tanda dan gejala berupa sesak nafas, efusi pleura, ronkhi, irama derap, takikardia, peningkatan tekanan vena jugularis, edema pergelangan kaki dan pembesaran hati.<sup>6,7</sup>

Perubahan *electrocardiography* (EKG) pada pemberian terapi antrasiklin mencakup berbagai aritmia reversibel. Perubahan EKG yang paling sering ditemukan adalah takikardia, pendataran gelombang T, pemanjangan interval QT dan hilangnya gelombang R dapat ditemukan pada dampak karditoksik timbul lambat. Tidak ada satupun perubahan EKG spesifik untuk kelainan yang disebabkan oleh *doxorubisin*. Perubahan EKG yang nonspesifik, dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis apabila digabung dengan pemeriksaan penunjang lainnya seperti penilaian fraksi ejeksi dengan pemeriksaan *echocardiography*.<sup>3,4,7</sup>

### 3. KESIMPULAN

*Doxorubicin* merupakan obat kemoterapi yang banyak digunakan dalam pengobatan kanker. Umumnya *doxorubicin* digunakan dalam bentuk kombinasi dengan obat anti kanker

lainnya seperti siklofosamid, cisplatin dan 5-FU. *Doxorubicin* memiliki efek kardiotoksik yang cukup berbahaya. Kardiotoksik yang ditimbulkan dapat menyebabkan gagal jantung. Untuk itu dalam penggunaan *doxorubicin* harus dilakukan pendekatan klinis dalam memantau efek toksik tersebut. Pendekatan klinis yang dapat dilakukan adalah *me-monitoring* kinerja jantung sebelum dan sesudah pemberian obat dengan memantau melalui *electrocardiography* maupun *echocardiography*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. *Antracyclins: Molecular Advances and pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity*. *Pharmacol Rev*; 2004.185-228
2. Bruton L, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edisi ke 11. 2005. McGrawHill.
3. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Philips T, Leeuwenburgh. *Doxorubicin Treatment In Vivo Causes Cythochrome c Release and Cardiomyocyte Apoptosis, As Well As Increased Mithochondrial Efficiency, Superoxide Dismutase Activity, and Bcl-2*. *Cancer Research*. 2002. 4592-4598.
4. Han X, Pan J, Ren D, Cheng Y, Fan P, Lou H. *Naringenin-7-O-glucoside Protects Against Doxorubicin-Induced Toxicity in H9C2 Cardiomyocytes by Induction of Endogenous Antioxidant Enzymes, Food and Chemical Toxicology*. 2008. 3140-3146.
5. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, OttenkampJ, Voute PA. *Anthracycline Induced Clinical Heart Failure In a Cohort of 607 Children: Long Term Follow Up Study*. *J Clin Oncol*; 2001.191-196.
6. Khan AC, Srinivasan S, Czuczman MS. *Prevention and management of*



*cardiotoxicity from antineoplastic therapy. J Support Oncol; 2004.251-266.*

7. Rilantono LI. *Penyakit Kardiovaskular (PKV) 5 rahasia*. Edisi ke1. Jakarta: Fakultas Kedokteran univeristas Indonesia; 2015. 381-400p.

