

The Potential of Carbon Monoxide (CO) as a Therapeutic Agent in Cancer Treatment: A Literature Review

Potensi Karbon Monoksida Sebagai Agen Terapeutik Dalam Pengobatan Kanker: Tinjauan Literatur

Erwin Samsul, Jingga Apriani Jevita Dewi, Inayah Yuli Agustina, Meilda Keysia Angelica Atmadja, Irene Aliet Rombe, Cindy Nabilah *, Mila Kansia Sari, Nur Arinda Putri

Program Studi Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

* Korresponden: cindynabila19@gmail.com

Citation: Samsul, E.; Dewi, J.A.J.; Agustina, I.Y.; Atmadja, M.K.A.; Rombe, I.A.; Nabilah, C.; Sari, M.K.; Putri, N.A. The potential of carbon monoxide (CO) as a therapeutic agent in cancer treatment: A literature review. *J Riseta Naturafarm* 2025, 2(2), 56–64. <https://doi.org/10.70392/jrm.v2i2.5664>

Academic Editor: Prof. Dr. Elly Wahyudin

Received: 7 February 2025

Revised: 20 July 2025

Accepted: 2 August 2025

Publisher's Note: B-CRETA publisher stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC-BY-NC-SA) 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).
ISSN: 3047-5457

Abstract

Background: Carbon monoxide (CO) has shown potential as an anti-cancer therapy, rather than simply functioning as a toxin. Recent research indicates that carbon monoxide (CO), which is a carbon-based nanoparticle, can target cancer cells and induce apoptosis. CO shows promising cytotoxic activity against cancer cell lines as one of the therapies in cancer treatment. The purpose of this article is to present a concise look at the physiological and biochemical traits of CO and the mechanism of its therapeutic potential in the treatment of cancer. **Methods:** This study is a literature review. The database used in the search for this article using google scholar, pubmed, and elsevier. the data collection process uses the keywords “Carbon Monoxide, cancer, anti- cancer therapy” which are taken from the results of research that has been done previously both from within and outside the country. The results of this research article review are Carbon Monoxide (CO) not only has a toxic effect but also has a cytotoxic effect on cancer cells. In cancer cells treated with CO, there was a significant reduction in Akt (protein kinase B) phosphorylation, a key factor in cancer neovascularization, by 30–50%.

Keywords: Anti-cancer Therapy; Cancer; Carbon monoxide.

Abstrak

Latar belakang: Karbon monoksida (CO) telah menunjukkan potensi sebagai terapi anti kanker, tidak hanya berfungsi sebagai racun. Penelitian terbaru mengindikasikan bahwa karbon monoksida (CO), yang merupakan nanopartikel berbasis karbon, dapat menargetkan sel kanker dan menginduksi apoptosis. CO menunjukkan aktivitas sitotoksik yang menjanjikan terhadap garis sel kanker sebagai salah satu terapi dalam

pengobatan kanker. Tujuan artikel ini adalah untuk memberikan gambaran singkat tentang sifat fisiologis, biokimia CO dan mekanisme potensi terapeutiknya dalam pengobatan kanker. Metode: Penelitian ini merupakan literature Review. Basis data yang digunakan dalam pencarian artikel ini dengan menggunakan google scholar, pubmed, dan elsevier. Proses pengumpulan data menggunakan kata kunci “Karbon Monoksida, kanker, terapi anti kanker” yang diambil dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya baik dari dalam maupun luar negeri. Hasil dari review artikel penelitian ini adalah Karbon Monoksida (CO) tidak hanya memiliki efek toksik tetapi juga memiliki efek sitotoksik pada sel kanker. penurunan substansial dalam fosforilasi Akt (protein kinase B) (kontributor signifikan terhadap neovaskularisasi kanker) sebesar 30–50% pada sel kanker yang diobati dengan CO.

Kata Kunci: Kanker; Karbon monoksida; Terapi anti-kanker

1. PENDAHULUAN

Karbon monoksida (CO) adalah gas yang tidak berwarna, tidak berbau dan mudah terbakar dengan afinitas yang dimilikinya terhadap hemoglobin 230–270 dibandingkan oksigen. Karbon monoksida memiliki kemampuan dalam menghambat transportasi gas dalam aliran darah di tubuh manusia. Namun terdapat penelitian yang menyatakan bahwa karbon monoksida memiliki banyak fungsi fisiologis. Salah satunya yaitu endogen yang dilepaskan CO dalam reaksi katalitik heme Oxygenase (HO) pada metabolisme hemoglobin dan heme. Jalur HO-1/CO ini menguntungkan dalam pengaturan fungsi sel, perlindungan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat memberikan keseimbangan redoks dan memfasilitasi metabolisme energi di mitokondria [1].

Karbon monoksida berperan dalam fungsi fisiologis dalam berbagai jalur persinyalan diantaranya seperti jalur HO-1/CO. HO-1 diketahui telah menunjukkan keterlibatan dalam perkembangan tumor dan dapat dijadikan target terapi antikanker. Karbon monoksida dapat bertanggung jawab atas pertumbuhan jaringan dan proses regenerasi seperti penyembuhan ulkus. Selain itu karbon monoksida terlibat dalam pemeliharaan homeostasis jaringan dan kardiovaskular dengan sifat kardioprotektifnya. Terdapat banyak penelitian menyatakan bahwa CO memiliki sifat sitoproteksi dalam modulasi respon inflamasi, proliferasi sel, dan apoptosis [1].

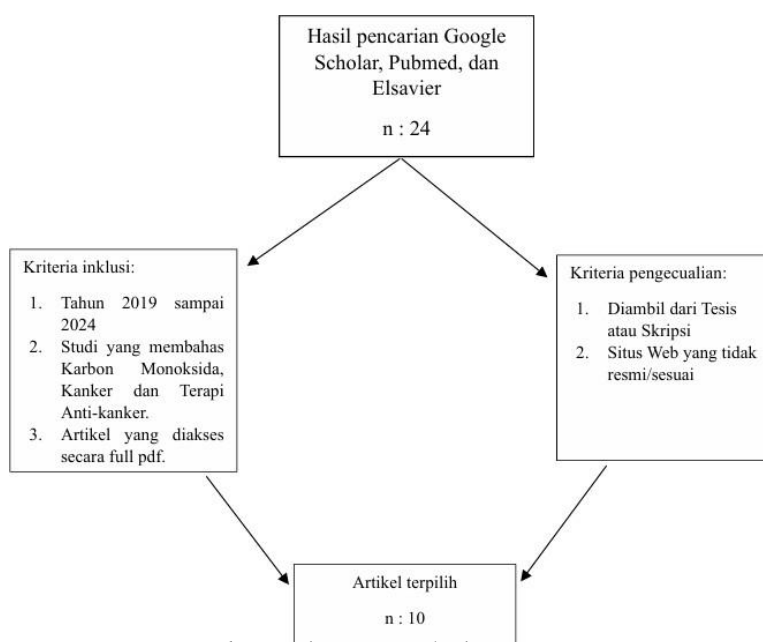
Pada sel kanker menggunakan HO-1 dalam meningkatkan kerentanan terhadap proliferasi, pertumbuhan dan kelangsungan hidup yang lebih lama dengan mutasi pada perkembangan dan metasis kanker karena itu HO-1 dapat dijadikan target terapi antikanker. Karbon monoksida dapat memodulasi fosforilasi protein Akt dan menghambat proliferasi sel kanker jika dipaparkan selama 1 jam pada 500 ppm. Selain itu karbon monoksida memiliki efek apoptosis yang terbukti dalam penghambatan apoptosis sel tumor [1].

Beban global kanker yang terus meningkat menuntut pendekatan pengobatan yang lebih efektif, selektif, dan minim efek samping. Terapi konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi sering kali menimbulkan resistensi dan kerusakan sel normal. Karbon monoksida (CO), meski dikenal sebagai gas toksik, kini dipahami sebagai molekul sinyal biologis yang memiliki potensi dalam modulasi stres oksidatif, apoptosis, dan inflamasi, yaitu jalur-jalur penting dalam patofisiologi kanker. Perluasan aplikasi terapi berbasis gas (gasotransmitter), seperti NO, H₂S, dan kini CO, menandakan perlunya eksplorasi sistemik terhadap manfaat dan risiko molekul ini sebagai terapi adjuvan atau utama dalam pengobatan kanker. Kajian ini menyoroti transformasi paradigma: dari persepsi CO sebagai gas toksik menuju pemanfaatannya sebagai agen terapeutik inovatif dalam onkologi. Literatur terbaru menunjukkan bahwa CO dapat bersinergi dengan kemoterapi atau radioterapi dalam meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping, namun sintesis dan evaluasi kritis terhadap data ini masih terbatas.

Tinjauan ini bertujuan untuk merangkum dan menganalisis literatur terkini mengenai mekanisme aksi karbon monoksida, potensi terapeutiknya, tantangan dalam aplikasinya, serta arah pengembangan penelitian di masa depan.

2. METODE

Penelitian ini merupakan Literature Review. Literature Review merupakan suatu istilah yang digunakan merujuk pada metodologi penelitian atau riset tertentu untuk mengumpulkan serta mengevaluasi penelitian yang terkait fokus topik tertentu. Data base yang digunakan dalam pencarian ini dengan menggunakan Google Scholar, Pubmed, dan Elsevier, dengan kata kunci “Karbon Monoksida, Kanker, dan Terapi anti kanker” yang telah dilakukan peneliti sebelumnya baik dari dalam maupun luar negeri. Pemilihan literatur yang akan direview ditetapkan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi seperti disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Skema metode literature review

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karbon monoksida (CO) selama ini dikenal luas sebagai gas beracun yang membahayakan sistem pernapasan manusia. Namun, dalam dekade terakhir, paradigma mengenai molekul ini mulai bergeser seiring ditemukannya fungsi biologis CO sebagai molekul sinyal endogen yang terlibat dalam regulasi fisiologis. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa dalam konsentrasi rendah dan sistem pengantaran yang tepat, CO dapat memberikan efek sitoprotektif, anti-inflamasi, dan bahkan antitumor. Dalam konteks pengobatan kanker, CO menunjukkan potensi sebagai agen terapi yang mampu menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi sel kanker, serta memodulasi respons imun. Seiring berkembangnya teknologi nanomedisin dan sistem pelepasan gas terkendali, pemanfaatan CO sebagai terapi kanker mulai menarik perhatian dalam bidang onkologi eksperimental dan translasi klinis. Pendekatan ini membuka jalan bagi pengembangan terapi berbasis CO-releasing molecules (CORMs) atau sistem nanocarrier spesifik yang belum banyak dieksplorasi secara komprehensif dalam konteks kanker. Hasil mini review tentang potensi mekanisme karbon monoksida dalam pengobatan kanker disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Mekanisme karbon monoksida dalam pengobatan kanker

No.	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian	Hasil Temuan
1.	Bi, et.al., (2024). [1]	Oral Carbon Monoxide Enhances Autophagy Modulation in Prostate, Pancreatic, and Lung Cancers	Pada tikus yang diinduksi CO-GeM + HCQ ($p < 0,01$) terjadi penurunan pertumbuhan tumor selama 21 hari. CO dalam dosis rendah melalui inhalasi dan oral berpotensi sebagai terapi antikanker seperti penggunaan CORM. CO memiliki efek anti-Warburg yang menyebabkan pergeseran metabolisme dari glikolisis anaerobik menjadi fosforilasi oksidatif. Dalam kondisi ini, penurunan resintesis	Tikus yang terpapar CO setelah pemberian CO-Gems menunjukkan peningkatan penanda autofagi AMPKAMPK α dan LC3 terfosforilasi pada sel kanker model hewan.

ATP dapat menyebabkan stres energi, yang kemudian memicu autofagi sebagai respons.				
2.	Krukowska, & Magierowski, (2022). [2]	Carbon monoxide (CO)/heme oxygenase (HO)-1 in gastrointestinal tumors pathophysiology and pharmacology possible anti and pro cancer activities	Hasil penelitian: hasil penelitian diketahui peran CO dan HO-1 dalam kanker sebagai agen pro kanker. HO-1 berperan dalam proses karsinogenesis perkembangan tumor dan metastasis terutama dalam kanker. Berdasarkan penelitian mengidentifikasi jalur HO-1/CO terlibat dalam jalur pensinyalan seluler yang mempengaruhi apoptosis, proliferasi dan invasi sel kanker.	Hasil temuan : CO yang dihasilkan secara endogen melalui reaksi katalitik heme oksigenasi (HO) yang dapat berperan terhadap spesies oksigen reaktif. Sumbu HO1/CO berkontribusi pada proses pergantian sel epitel gastrointestinal dan dapat menjadi target terapi antikanker. CO memiliki efek pro dan anti kanker sehingga dapat meningkatkan apoptosis dan menghambat pertumbuhan sel kanker
3.	Kawahara, et.al., (2020). [3]	Reaction of carbon monoxide with cystathionine β synthase: implications on drug efficacies in cancer chemotherapy	Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa karbon monoksida dapat membuat sel kanker yang resisten terhadap cisplatin menjadi lebih peka terhadap kemoterapi. CO dapat menghambat aktivitas CBS yang berperan dalam sintesis glutathione sehingga meningkatkan kepekaan terhadap sel. pengembangan molekul pelepas CO dapat diaktifkan melalui CORMs yang mengatasi masalah resistensi obat.	Berdasarkan penelitian didapatkan hasil temuan CO sebagai sensitizer sel kanker terhadap kemoterapi, dan dapat menurunkan kapasitas antioksidan dalam sel kanker. CO menghambat CBS yang berperan dalam sintesis glutathione.
4.	Wang, & Yi, 2023. [4]	The anti-metastasis effect of low dose carbon mono, Annals of Pancreatic Cancer	Dari hasil uji yang telah dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa pemberian CO dengan dosis rendah mampu atau dapat mengobati kanker paru tanpa ada efek samping yang ditimbulkan setelah diberikan CO.	Pengobatan CO dosis rendah (250 ppm, 3 jam setiap hari) mampu menekan atau menghambat metastasis hati PDAC (adenokarsinoma duktus pankreas) atau mayoritas kanker pankreas dan pada Uji klinis yang telah dilakukan CO yang dihirup dapat mengobati penyakit paru dan tidak menunjukkan efek samping setelah 12 minggu terapi CO dengan dosis rendah yang dihirup.
5.	Vo, et.al., 2021.[5]	The potentials of carbon monoxide releasing molecules in cancer treatment: An outlook from ROS biology and medicine	Hasil ini menunjukkan bahwa CO-RM memiliki potensi besar dalam terapi kanker. CO-RM dapat meningkatkan ROS yang menghambat proliferasi dan kematian sel kanker serta menyebabkan apoptosis. Selain itu, pengobatan CORM-2 terbukti meningkatkan ekspresi LKB1 dan fosforilasi AMPK, yang terlibat dalam efek antikanker. Secara keseluruhan, CO-RM menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik yang menjanjikan dalam pengobatan kanker.	Menunjukkan adanya target CO yang lebih canggih, seperti mitokondria yang mengandung sitokrom berbasis heme, yang dapat ditargetkan oleh konsentrasi tinggi CO yang mengganggu fungsi pernapasan seluler. Selain itu, ada hubungan antara stres oksidatif dan peradangan, yang mengkoordinasikan dan berpartisipasi dalam siklus proses berkelanjutan yang dapat menyebabkan kanker. Penggunaan terapi yang menargetkan kedua mekanisme tersebut mungkin berharga dalam pengobatan kanker.

6.	Bilka-Wilkosz, Biological and et.al., (2022). [6] Pharmacological Properties of Carbon Monoxide: A General Overview	Penelitian menunjukkan bahwa CO tidak hanya berfungsi sebagai racun, tetapi juga memiliki potensi terapeutik, seperti efek vasodilatasi melalui aktivasi guanilat siklase. Selain itu, CO dapat digunakan secara terapeutik melalui inhalasi atau sebagai molekul pelepas CO ₂ (CORM) untuk meningkatkan aktivitas HO.	Temuan utama mencakup bahwa CO, yang dihasilkan melalui aktivitas heme oksigenase (HO), bertindak lebih dari sekadar racun; ia memiliki potensi terapeutik, termasuk efek vasodilatasi yang lebih lemah dibandingkan dengan oksida nitrat (NO). CO juga dapat mengurangi agregasi trombosit dan berkontribusi pada neurotransmisi. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas HO atau penggunaan donor CO yang aman dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan.
			CO memiliki efek antiproliferasi pada sel kanker dengan menghambat angiogenesis dan mengurangi fosforilasi reseptor faktor pertumbuhan endotel VEGFR-2 pada pertumbuhan tumor. Senyawa pelepasan karbon monoksida (CORMS) memiliki potensi sebagai agen terapi pada pemberian CO secara terkontrol dengan menginduksi efek antiinflamasi dan antiproliferasi pada sel kanker.
7.	Puett, et.al., (2020). [7] Relationship of Leukaemias with longterm ambient air pollution exposures in the adult Danish population	Studi ini meneliti hubungan antara paparan polusi udara jangka panjang dan risiko leukemia pada populasi dewasa di Denmark. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan paparan PM _{2.5} selama 1, 5, dan 10 tahun sebelum diagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko leukemia, terutama pada individu berusia 70 tahun ke atas (OR selama 10 tahun: 1,17) dan untuk leukemia myeloid akut dan leukemia limfoblastik kronis.	Studi ini menemukan bahwa paparan polusi udara jangka panjang, khususnya PM _{2.5} dan karbon hitam (BC), dikaitkan dengan peningkatan risiko leukemia pada populasi orang dewasa Denmark. Untuk setiap peningkatan 10 µg/m ³ PM _{2.5} selama 10 tahun sebelum diagnosis, risiko leukemia meningkat (OR: 1,17). Hubungan ini dikuatkan pada individu berusia 70 tahun ke atas (OR: 1,35). Selain itu, paparan PM _{2.5} selama satu tahun juga dikaitkan dengan risiko leukemia myeloid akut dan leukemia limfoblastik kronis.
8.	Fang, et.al., (2024). [8] Endogenous and exogenous stimuli triggered reactive oxygen species evoke long-lived carbon monoxide to fight against lung cancer.	Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan nano-platform yang dibangun dengan MnO ₂ dapat secara efektif membunuh sel tumor Lewis dengan Tingkat kematian sel lebih dari 70%, tanpa mempengaruhi sel normal. Uji CCK8 dan pewarnaan calcein AM/PI juga mengonfirmasi efektivitas platform ini dalam membunuh sel tumor. Selain itu, penelitian menemukan platform dapat memprogram ulang lingkungan mikro	Efektivitas MnO ₂ dalam meningkatkan produksi ROS dan CO, yang berkontribusi pada kematian sel tumor. Kemampuan platform nano terapi untuk menargetkan sel tumor secara spesifik tanpa merusak sel normal. Potensi penggunaan platform ini dalam terapi kanker yang lebih efektif dengan memodifikasi lingkungan mikro tumor untuk mengatasi resistensi terhadap terapi.

			tumor, yang berpotensi menghilangkan resistensi terhadap terapi kanker dan memperbesar efek terapi berbasis ROS.	
9.	Fang, et.al., (2019). [9]	Augmentation of EPR Effect and Efficacy of Anti-cancer Nano-medicine By Carbon Monoxide Generating Agents.	Berdasarkan hasil penelitian didapatkan terapi kombinasi nanodrug dengan P-PHT untuk menaikkan akumulasi obat pada jaringan tumor dan mengurangi reaksi yang tidak diinginkan dan terapi fotodinamik(PDT) P-PyF sebagai fotosensitizer dengan terpapar cahaya akan merusak sel kanker terapi fotodinamik (PDT) dan diberikan suntikan secara intravena untuk menaikkan secara relevansi dan dikombinasikan generator karbon monoksida (CORM2 dan PEG-Hemin) dengan memperkuat nano-drug tumor	Berdasarkan hasil ditemukan penggunaan generator monoksida. P-PHT didapatkan adanya efek anti tumor yang relevan menaikkan efek terapeutik dengan tumor C26 dengan mekanisme EPR. Kemudian pada pemberian P-PyF pada dosis tinggi adanya efek terapeutik namun pada dosis rendah dikombinasikan dengan generator karbon monoksida dan terapi fotodinamik dapat menghancurkan tumor C26 dan S180 dan B16 Menghasilkan efek sebanding dengan dosis tinggi

Karbon monoksida (CO) adalah molekul dasar oxo-karbon yang hanya terdiri dari atom karbon dan oksigen. CO dapat berasal dari pembakaran hidrokarbon yang tidak sempurna ketika pasokan oksigen tidak mencukupi. Secara umum, CO adalah anhidrida asam format, pada suhu 25°C, kelarutannya dalam air hanya 27,6 mg/L, dan dengan massa molar 28,0, CO agak kurang padat dibandingkan dengan udara. Sebagai gas beracun, CO sering dijuluki '*Silent Killer*' pada manusia karena sifat fisiknya yang tidak berasa, tidak berwarna, dan tidak berbau, dan tidak memiliki sifat yang mengiritasi dan tidak dapat dengan mudah dideteksi secara organoleptik oleh manusia. Dengan mengikat secara langsung dan ireversibel pada hemoglobin dengan kekuatan yang jauh lebih besar daripada oksigen, CO menyebabkan pembentukan karboksihemoglobin (HbCO), dan induksi hipoksia pada jaringan [2].

Selain itu, CO dapat menjadi racun saat mengikat oksigen ke heme lainnya protein, yaitu sitokrom c oksidase atau mioglobin. Pada hemoglobin (Hb), setiap gugus heme dapat mengikat satu molekul karbon monoksida (CO). Akan tetapi, oksigen (O₂) dan CO tidak dapat terikat pada heme yang sama pada waktu yang bersamaan. CO mengikat Hb dengan afinitas 200–250 kali lebih besar daripada O₂. Pengikatan ini kuat tetapi reversibel, dan laju disosiasi HbCO 10 kali lebih lambat daripada oksihemoglobin (HbO₂) [2].

Enzim mikrosomal heme oksigenase (HO), yang berasal dari sel retikuloendotelial, mengkatalisis pembentukan CO dalam tubuh manusia. Proses ini terkait dengan katabolisme heme menjadi biliverdin dan memerlukan O₂ dan NADPH, HO memecah ikatan α-metana, yang menghubungkan dua residu pirol dan gugus vinil. Karbon α-metana secara kuantitatif diubah menjadi CO. Secara singkat, heme oksigenase mengkatalisis tiga oksigenasi berurutan dengan bantuan O₂ dan NADPH, yang mengarah pada pembukaan cincin porfirin (konversi heme siklik menjadi biliverdin linier), yang menghasilkan produksi CO [2].

Karbon monoksida mempunyai efek vasodilatasi yang sama dengan nitrat yaitu meningkatkan permeabilitas dan retensi (EPR) yang dapat dibentuk dari CORM2 dan heme oxygenase-1 (HO-1) dengan induksi endogen CO melalui plagiarisme hemin dan juga meningkatkan akumulasi nanodrugs dalam tumor, yang menghasilkan efek terapeutik sekaligus untuk penyembuhan aliran darah tumor yang sedang tersumbat yang merupakan masalah utama dalam pengobatan kanker CO [3]. Karbon monoksida berperan dalam berbagai jalur persinyalan termasuk molekul persinyalan dan pertumbuhan jaringan. Karbon monoksida memiliki sifat sitoproteksi dalam respon inflamasi, proliferasi sel dan apoptosis, karbon monoksida memicu efek antiinflamasi melalui mekanisme *mitogen activated protein kinase* (MAPKs), dan menghambat sekresi sitokin proinflamasi termasuk IL-1, TNF-β, IL-6, karbon monoksida dapat memberikan perlindungan apoptosis dari ekskresi IL-10 karena peradangan CO [6].

Semua jenis enzim HO dikodekan oleh gen HMOX. HO-1 dapat diinduksi dan disintesis di limpa, sumsum tulang, hati, dan saluran pencernaan. Aktivasi transkripsi HO-1 terjadi dengan cepat sebagai respons terhadap peradangan, stres oksidatif, dan kerusakan jaringan. HO-2 diproduksi secara konstitutif di testis, otak, hati, dan usus. HO-3, yang diidentifikasi sebagai pseudogen, belum terbukti menunjukkan aktivitas enzimatis apa pun dalam penelitian sebelumnya. Meskipun kedua jenis enzim ini (HO-1 dan HO-2) diproduksi secara spesifik di berbagai jaringan, keduanya mengkatalisis reaksi degradasi heme yang bergantung pada NADPH. Selain itu, produk aktivitas HO adalah CO, biliverdin, dan Fe^{2+} [6]. Namun, ekspresi berlebihan HO-1 telah dikaitkan dengan penghambatan proses inflamasi, promotor pembentukan melanoma, dan memfasilitasi penyebaran metastasis sel kanker. Menurut sebuah penelitian, setelah menyuntikkan sel tumor ke dalam vena ekor tikus, tikus yang menerima sel B16-HO-1 menunjukkan peningkatan jumlah tumor sekunder di paru-paru secara nyata dibandingkan dengan tikus yang disuntik dengan sel tumor tipe liar. Penelitian lebih lanjut juga menunjukkan bahwa aktivitas HO-1 yang lebih tinggi pada sel kanker mempercepat pertumbuhan tumor, menurunkan apoptosis, dan meningkatkan aktivitas angiogenik, proliferasi, dan metastasis [2]. Heme oxygenase sebagai penghasil karbon monoksida, HO-1 diinduksi dengan PEG-hemin melalui plagiasi hemin yang diproduksi secara endogen dan membentuk karbon monoksida dalam jaringan tumor. Tingginya kadar karbon monoksida yang dihasilkan dari HO-1 terlibat dalam efek peningkatan permeabilitas dan retensi (EPR) yang merupakan keberhasilan terapi kanker dengan nanomedicine [3].

Kanker mencakup spektrum penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel yang cepat dan tidak terkendali. Stres oksidatif juga terlibat dalam perkembangan kanker, yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, dengan oksidan yang mendominasi. Salah satu senyawa oksidan yang terlibat dalam proses ini adalah spesies oksigen reaktif (ROS). Ketika produksi ROS melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkan ROS, hal ini menyebabkan stres oksidatif dan dapat mendorong perkembangan kanker [8]. Jadi karbon monoksida (CO) memiliki potensi sebagai molekul yang signifikan untuk digunakan sebagai agen terapeutik dalam pengobatan kanker, terutama kanker paru-paru. CO memiliki stabilitas fisikokimia yang tinggi dan waktu paruh yang lebih lama dibandingkan dengan ROS dan RNS, yang membuatnya sesuai untuk terapi jangka panjang. CO dapat menginduksi apoptosis sel kanker dengan menghambat respirasi mitokondria dan meningkatkan sekresi protein caspase 3 pro-apoptotik, yang berkontribusi terhadap kematian sel kanker. CO dapat meningkatkan sensitivitas tumor terhadap kemoterapi dan mengurangi efek samping kardi toksik yang disebabkan oleh obat-obatan seperti doksorubisin. CORM telah dikembangkan untuk menyimpan dan menyalurkan CO secara terkendali ke dalam sel, meskipun ada tantangan terkait waktu paruh yang pendek dan potensi toksisitas biologis yang ditimbulkan oleh sisa jejak logam yang tertinggal setelah pelepasan CO. Pelepasan CO jangka panjang tidak hanya meningkatkan efisiensi terapi berbasis ROS, tetapi juga membantu mengatasi resistensi tumor terhadap terapi tersebut [4]. Sejalan dengan hasil tinjauan artikel yang telah diperoleh, CO-RM memiliki efek yang serupa dengan gas CO, terutama dalam aktivitas antiinflamasi, dan dianggap berpotensi sebagai terapi antikanker.

Riset menunjukkan senyawa ini mempunyai potensi terapeutik pada berbagai kanker seperti kanker usus besar, payudara, serviks, prostat, adenocarcinoma paru-paru, pankreas, kulit, leukemia myeloid akut, dan limfoma [8]. Oleh karena itu, CO dianggap sebagai komponen kunci dalam strategi terapi antitumor yang inovatif, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi penerapannya dalam praktik klinis [4]. *Tricarbonyl di-chloro ruthenium(II) dimer* atau CORM-2, menonjol sebagai zat CO-RM yang paling banyak diteliti di bidang pengobatan kanker. CORM-2 telah terbukti memiliki efek anti-proliferasi dan pro-apoptosis pada berbagai jenis sel kanker, seperti kanker prostat, kanker payudara, kanker kolorektal dan usus besar, kanker lambung, kanker paru-paru, limfoma, dan kanker pankreas [8]. Hal ini juga diperkuat oleh hasil penelitian lain, di mana sel kanker pankreas manusia (CAPAN-2, BxPc-3, dan PaTu-8902) diobati dengan CORM-2 atau memaparkannya pada gas CO, sebuah studi *in vitro* adalah yang pertama mengidentifikasi kemampuan CO untuk menghambat proliferasi tumor dan mengurangi kepadatan pembuluh darah mikro. Para penulis juga menemukan penurunan substansial 30–50% dalam fosforilasi Akt, yang memainkan peran penting dalam neovaskularisasi kanker, pada sel yang diobati dengan CO. Hasil *in vivo* menggunakan model hewan menunjukkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup dengan terapi CORM-2 [2]. Pembentukan pembuluh darah baru, yang disebut

angiogenesis, merupakan ciri utama pertumbuhan kanker. Mediator utama pembentukan Angiogenesis adalah VEGF. Di mana agen antikanker (CORM-2 dan diikuti oleh CORM-3) akan menargetkan VEGF/VEGFR, dengan mengurangi kadar VEGF yang diekskresikan dalam sel kanker, terutama kanker payudara [8].

CORM2 dikenal sebagai donor karbon monoksida untuk meningkatkan permeabilitas vaskular dan akumulasi nanodrug. Mekanisme CORM2 adalah terlibat dalam peningkatan efek EPR dengan melepaskan karbon monoksida secara spesifik pada tumor. Pada pemberian CORM2 intravena, ditemukan bahwa konsentrasi karbon monoksida dapat meningkatkan efeknya 10 kali lipat dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati, dapat disimpulkan bahwa CORM2 berfungsi untuk meningkatkan pengiriman nanodrug pada jaringan pada tumor untuk terapi kanker [3].

Pada peningkatan EPR dengan generator karbon monoksida diberikan PEG-hemin secara intravena 24 jam sebelumnya dan diinjeksikan pada 2 jam pemeriksaan CORM2/SMA kemudian diinjeksikan P-Pyf yang sebagai fotosensitizer untuk merusak sel kanker dengan pemberian dosis rendah 2 mg/kg dan dosis tinggi 5 mg/kg. setelah penyuntikan P-Pyf dilakukan penyinaran selama 24 dan 48 jam untuk terapi fotodinamik dengan panjang gelombang (400–700 nm). Dimana pada pemberian dosis rendah ini. tidak menunjukkan adanya efek anti tumor, maka perlu dilakukan penambahan karbon monoksida. generator untuk dapat memperoleh hasil yang sebanding dengan dosis tinggi. P-THP dilakukan secara intravena dengan dosis 5 mg/kg yang berhasil menunjukkan efek anti tumor (metastasis paru) dalam bentuk model C26 [3].

Artikel terkait menunjukkan bahwa metastasis merupakan penyebab utama kematian pada kanker, dan pengobatan konvensional seringkali tidak begitu efektif dalam mengobati kanker karena resistensi yang berkembang. Maka salah satu terapi yang digunakan untuk menghambat metastasis ini adalah terapi CO (karbon monoksida). Dalam suatu penelitian telah dibuktikan bahwa CO memiliki efek terapeutik pada konsentrasi rendah, yang diproduksi secara endogen dalam tubuh. Dosis CO (Karbon Monoksida) yang diberikan bervariasi, yakni ada dosis yang digunakan untuk menghambat metastasis dan dosis yang digunakan untuk mengecilkan tumor subkutan. Untuk dosis untuk menghambat metastasis, dosis yang digunakan adalah 250 ppm (selama 3 jam setiap hari). Dosis ini terbukti efektif dalam menghambat metastasis pada kanker. Dan untuk mengecilkan tumor subkutan, diberikan dosis sebesar 500 ppm (selama 1 jam setiap hari), dosis ini digunakan untuk mengecilkan beban tumor subkutan. Dalam pemberian terapi CO, dosis rendah (seperti 250 ppm) dapat menunjukkan potensi lebih signifikan dalam menghambat pertumbuhan metastasis tanpa menimbulkan efek samping [10].

4. KESIMPULAN

Penelitian ini membahas mengenai potensi karbon monoksida sebagai salah satu terapi pilihan untuk terapi kanker karena setelah meninjau jurnal-jurnal yang telah kita peroleh karbon monoksida selain memiliki efek toksik juga memiliki efek sitotoksik yang apabila digunakan dengan dosis yang tepat dapat menjadi obat yaitu dengan memanfaatkan salah satu komponen senyawa dari karbon monoksida yaitu CORM2 yang memiliki efek sebagai antikanker dan antiinflamasi.

KONTRIBUSI PENULIS: Konsep, pengumpulan data, analisis data, penelusuran literatur, dan penulisan dilakukan oleh Jingga Apriani Jevita Dewi, Inayah Yuli Agustina, Meilda Keysia Angelica Atmadja, Irene Aliet Rombe, Cindy Nabilah, Mila Kansia Sari, Nur Arinda Putri dan didampingi oleh Erwin Samsul

PENDANAAN: Penelitian ini tidak menerima pendanaan eksternal.

UCAPAN TERIMA KASIH: Dosen pengampu mata kuliah Toksikologi Farmasi, yaitu Erwin Samsul, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Vita Olivia Siregar, S.Farm., M.Farm. yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan jurnal penelitian sehingga hasil penelitian dapat diselesaikan

KONFLIK KEPENTINGAN: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

REFERENSI

1. Bi, J., Witt, E., McGovern, M.K., Cafi, A.B., Rosenstock, L.L., Pearson, A.B., Brown, T.J., Karasic, T.B., Absler, L.C., Machkanti, S., Boyce, H., Gallo, D., Becker, S.L., Ishida, K., Jenkins, J., Hayward, A., Scheifflinger, A., Bodeker, K.L., Kumar, R., Shaw, S.K., Byrne, J.D. Oral carbon monoxide enhances autophagy modulation in prostate, pancreatic, and lung cancers. *Advanced Science* **2024**, *11*(9), E2308346.
2. Krukowska, K., Magierowski, M. Carbon monoxide (CO)/heme oxygenase (HO)-1 in gastrointestinal tumors pathophysiology and pharmacology—possible anti- and pro-cancer activities. *Biochemical Pharmacology* **2022**, *201*, 115058.
3. Kawahara, B., Sen, S., Mascharak, P.K. Reaction of carbon monoxide with cystathionine B synthase: Implications on drug efficacies in cancer chemotherapy. *Future Medicinal Chemistry* **2020**, *12*(4), 325–337.
4. Wang, B., Yi, C.N.D. The anti-metastasis effect of low-dose carbon mono. *Annals of Pancreatic Cancer* **2023**, *6*(01), 1–5.
5. Vo, T.T.T., Canh, V.Q., Tuan, V.P., Wee, Y., Lee, S.T. The potential of carbon monoxide-releasing molecular in cancer treatment: An outlook from ROS biology and medicine. *Redox Biologi* **202**, *46*, 1–12.
6. Bilska-Wilkosz, A., Górny, M., Iciek, M. Sifat biologis dan farmakologis karbon monoksida: Tinjauan umum. *Oksigen* **2022**, *22*(2), 130–151.
7. Puett, R.C., Poulsen, A.H., Taj, T., Ketzel, M., Geels, C., Brandt, J., Christensen, J.H., Sorensen, M., Roswall, N., Hvidtfeldt, U., Raaschou-Nielsen, O. Relationship of leukaemias with long-term ambient air pollution exposures in the adult Danish population. *British Journal of Cancer* **2020**, *123*(12), 1818–1824.
8. Fang, J., Islam, R., Islam, W., Yin, H., Subr, V., Etrych, T., Maeda, H. Augmentation of EPR effect and efficacy of anticancer nanomedicine by carbon monoxide generating agents. *Pharmaceutics* **2019**, *11*(7), 343.
9. Fang, Y., Yang, J., Liang, X., Wu, J., Xie, M., Zhang, K., Su, C. Endogenous and exogenous stimuli triggered reactive oxygen species evoke long-lived carbon monoxide to fight against lung cancer. *Journal of Nanobiotechnology* **2024**, *22*(1), 416.
10. Wahid, R.S.A., Rahman, M.P.S., Raudah, S., Utami, R.A., Mawardani, M.T. Analisa kadar karboksihemoglobin (COHB) pada darah pedagang kaki lima di pasar tradisional Kota Samarinda. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology* **2024**, *7*(1), 598–605.