

Melatonin dan Kanker Payudara

Yurika Sandra *

Abstract

¹⁾ Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas YARSI

Correspondence

Dr. Yurika Sandra, M.Biomed.

Bagian Biokimia Fakultas

Kedokteran Universitas YARSI.

Jl. Letjen Suprpto Cempaka Putih

Jakarta Pusat 10510

Email: yurika_sandra@yahoo.co.id

Melatonin adalah hormon peptida golongan indolamin yang disintesis pada kelenjar pineal. Berbagai studi secara *in vitro* dan *in vivo* telah membuktikan bahwa melatonin memiliki efek onkostatik pada kanker payudara. Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang terinduksi pada paparan estrogen. Estrogen dapat menstimulasi proliferasi sel epitel payudara melewati 2 cara yaitu berikatan dengan reseptor α sehingga menyebabkan propagasi dan kemungkinan estrogen langsung bersifat genotoksik. Melatonin dapat menekan pertumbuhan kanker payudara karena memiliki kemampuan untuk menghambat radikal bebas, imunomodulator, menekan aktivitas telomerase dan mempengaruhi sintesis serta transduksi sinyal hormon estrogen. Melalui studi epidemiologis juga membuktikan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara wanita yang bekerja malam hari dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Beberapa uji klinik juga membuktikan bahwa pemberian suplemen melatonin pada penderita kanker payudara dapat meningkatkan angka kesembuhan.

Keywords : melatonin, estrogen, kanker payudara

Pendahuluan

Melatonin memiliki efek onkostatik, pada berbagai tipe kanker. Hal ini dibuktikan pada beberapa studi yang dilakukan Cas dan Sancez-Barzelo menggunakan hewan coba tikus yang diinduksi 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracen atau *N-nitrosomethylurea* yang penyebab kanker payudara. Pinealektomi yang dilakukan pada hewan coba ini menyebabkan pertumbuhan tumor spontan dan peningkatan pertumbuhan dan potensi metastatik dari tumor yang sudah ada. Sebaliknya hewan coba yang diberi injeksi melatonin dapat menurunkan kejadian tumor dan menghambat pertumbuhan tumor yang telah ada (Kaczor, 2010; Sancez-Barzelo, *et al*, 2003). Secara *in vitro*, melatonin menghambat proliferasi dan invasi sel-sel kanker payudara (Sancez-Barzelo, *et al.*, 2003; Sancez-Barzelo, *et al.*, 2005). Melatonin mampu mengganggu fungsi mediator estrogen (*estrogen mediated celluler pathway*) yang berdampak pada penurunan efek estrogen pada sel (Kaczor, 2010).

Sebelumnya pada tahun 1978, berbagai studi membuktikan bahwa paparan estrogen dalam jangka waktu lama merupakan faktor risiko terjadinya kanker payudara. Cohen *et al.* membuat hipotesis bahwa penurunan fungsi kelenjar pineal akan meningkatkan risiko kanker payudara karena peningkatan paparan estrogen. Kemudian Cohen melakukan studi observasi di negara dengan insidensi kanker payudara tinggi, dan terbukti angka kejadian kalsifikasi kelenjar pinealis juga tinggi. Selanjutnya Cohen menemukan bahwa pasien yang mendapatkan terapi klorpromazin (obat yang mampu meningkatkan melatonin) memiliki insidensi kanker

payudara yang lebih rendah. Data *in vitro* juga menunjukkan bahwa melatonin langsung berefek pada sel kanker payudara dan reseptor melatonin ditemukan di sel ovarium manusia. Hal ini menunjukkan bahwa melatonin berefek langsung pada produksi estrogen. Pada tahun 1987, berdasarkan hasil kerja Cohen *et. al*, Richard Steven membuat hipotesis bahwa wanita yang terpapar cahaya pada malam hari (*LAN=light at Night*), memiliki angka kejadian kanker payudara yang lebih tinggi (Kaczor, 2010; Schemhammer dan Schulmeister, 2004).

Beberapa penelitian prospektif lain memperlihatkan bahwa korelasi terbalik antara metabolisme melatonin dengan angka kejadian kanker payudara memang nyata. Kenyataan ini didukung oleh data bahwa konsentrasi melatonin lebih rendah pada wanita yang telah terdiagnosis pasti kanker payudara dibandingkan wanita normal. Terapi suplemen melatonin pada wanita yang telah terdiagnosis kanker payudara dalam rangka menaikkan konsentrasi melatonin, memberikan perbaikan pada gejala klinik (Kaczor, 2010).

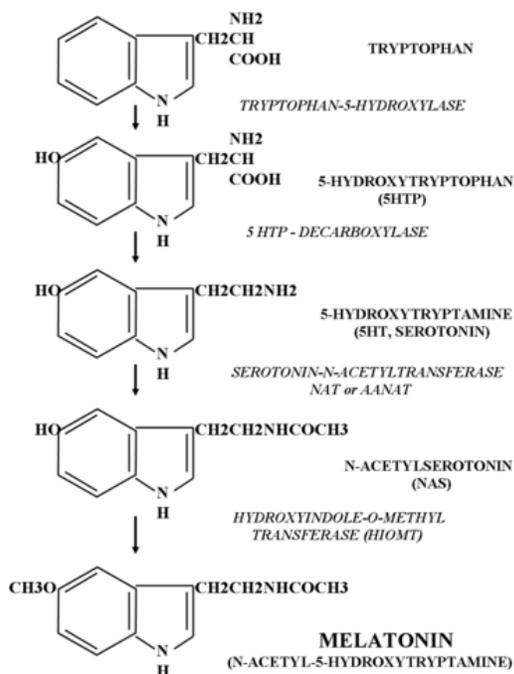
Berdasarkan hasil penelitian diatas, penulis ingin mengkaji lebih lanjut tentang hubungan melatonin dan kanker payudara ini.

Sintesis Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) merupakan hormon indolamin yang disintesis dari asam amino L-triptofan terutama di kelenjar pineal dan beberapa jaringan ekstra pineal seperti gastrointestinal dan limfosit (Kaczor, 2010; Sancez-Barzelo, *et al.*, 2003 ; Carranza - Lira dan Lopes,

2000). Pada manusia, kelenjar pineal terletak di sistem saraf pusat, tepatnya di belakang ventrikel III, dibentuk oleh 2 tipe sel utama yaitu pinealosit dan neuroglial. Pinealosit berperan dalam sekresi indolamin (melatonin) dan peptida (seperti arginin vasotosin) (Brzezinski. 1997).

Melatonin pertama kali diidentifikasi dari ekstrak kelenjar pineal sapi pada tahun 1959 (Carranza-Lira dan Lopes, 2000). Biosintesis melatonin dimulai dari konversi triptofan menjadi 5-hidroksitriptofan dengan bantuan enzim triptofan hidroksilase, selanjutnya 5-hidroksitriptofan akan di dekarboksilasi menjadi serotonin oleh enzim 5-hidroksitriptofan dekarboksilase. Melatonin akan di sintesis dari serotonin dengan bantuan 2 enzim yaitu arilalkilamin N-asetiltransferase yang akan merubah serotonin menjadi N-asetil serotonin, dan hidroksiindol-O-metiltransferase yang akan merubah N-asetil serotonin (AA-NAT) menjadi N-asetil-5-hidroksi triptamin (melatonin) (Gambar 1). Kedua enzim ini banyak terdapat di kelenjar pineal (Brzezinski. 1997).



Gambar 1. Biosintesis Melatonin. (Murray et al, 2003)

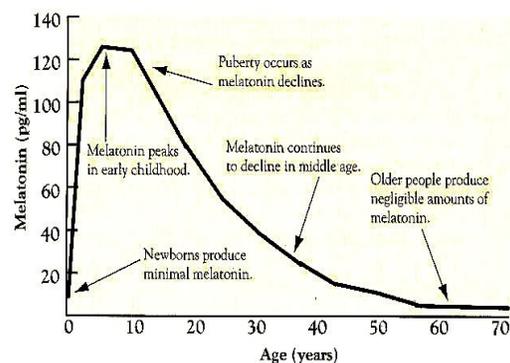
Keterangan: Triptofan diubah menjadi 5-hidroksitriptofan oleh enzim triptofan hidroksilase. 5-hidroksitriptofan didekarboksilasi menjadi serotonin oleh enzim 5-hidroksitriptofan dekarboksilase. Serotonin diubah menjadi N-asetil serotonin (AA-NAT) oleh enzim arilalkilamin N-asetiltransferase dan N-asetil serotonin diubah menjadi N-asetil-5-hidroksi triptamin (melatonin) oleh enzim hidroksiindol-O-metiltransferase.

Sekresi Melatonin

Kelenjar pineal mamalia memiliki reseptor neuroendokrin. Impuls cahaya dari retina akan disampaikan ke kelenjar pineal melalui nukleus suprachiasmaticus di hipotalamus melalui sistem saraf simpatis dengan norepinefrin sebagai neurotransmitter. Efek pada kelenjar pineal adalah pada pengaturan sintesis dan sekresi melatonin. Sintesis dan sekresi melatonin distimulasi oleh suasana gelap dan diinhibisi oleh suasana terang. Selama ada cahaya, fotoreseptor di retina akan mengalami hiperpolarisasi yang akan menghambat sekresi norepinefrin. Sistem retinohipotalamus-pineal akan dihambat sehingga melatonin disekresi dalam jumlah yang sangat sedikit. Pada saat tidak ada cahaya, fotoreseptor mensekresi norepinefrin yang akan mengaktifasi sistem retino-hipotalamus-pineal. Reseptor alfa dan beta adrenergik bertambah di glandula pinealis. Kontak antara norepinefrin dan reseptornya akan mengaktifasi enzim arilalkilamin N-asetiltransferase (AA-NAT). Enzim inilah yang akan menginisiasi sintesis melatonin dan sekresinya (Kaczor, 2010).

Melatonin selanjutnya akan masuk ke aliran darah melalui difusi pasif. Pada manusia, peningkatan sekresi melatonin segera terjadi pada saat onset gelap dan mencapai puncaknya pada tengah malam (antara jam 2 sampai jam 4), kemudian secara bertahap akan mengalami penurunan (Brzezinski 1997).

Konsentrasi melatonin serum sangat dipengaruhi oleh usia. Bayi kurang dari tiga bulan mensekresi sedikit melatonin, dan akan meningkat pada bayi yang lebih besar dan mencapai puncaknya pada anak usia 1-3 tahun (325 pg/mL). Pada usia ini mulai terbentuk ritme sirkadian dimana sekresi di siang hari lebih kecil dibanding malam hari. Setelah usia 3 tahun, sekresi melatonin mulai menurun secara bertahap sehingga pada manusia dewasa muda, rata-rata konsentrasi melatonin serum hanya 10-60 pg/mL saja (Brzezinski 1997) (Gambar 2).



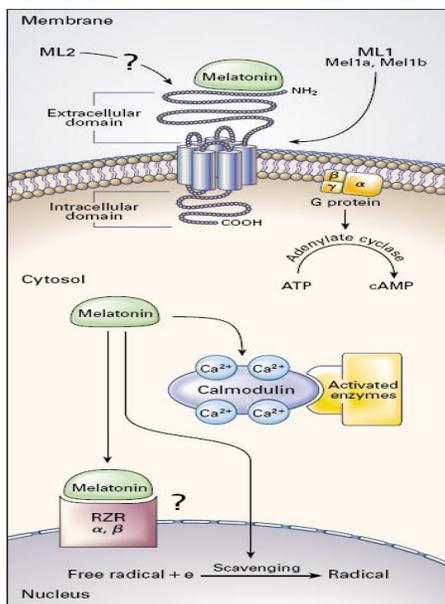
Gambar 2. Konsentrasi Melatonin pada Berbagai Usia (Brzezinski 1997).

Reseptor Melatonin

Reseptor melatonin merupakan reseptor terikat membran plasma. Reseptor yang sudah diketahui adalah ML1 dan ML2 (Gambar 3). ML1 merupakan reseptor dengan afinitas tinggi di banding ML2. ML1 bisa mengikat melatonin dengan konsentrasi beberapa pikomolar dan ML2 baru sensitif dengan konsentrasi melatonin beberapa nanomolar (Brzezinski 1997).

Reseptor ML1 dan ML2 termasuk superfamili *guanosine triphosphat binding protein (G protein coupled receptor)*. Komplek melatonin-reseptor ML1 akan menghambat aktivitas adenilat siklase pada sel target. Reseptor ini terlibat dalam regulasi fungsi retina, ritme sirkadian, dan reproduksi. Dengan pemeriksaan PCR dari klon mamalia dan juga manusia, ditemukan bahwa reseptor ML1 memiliki 2 sub tipe yaitu Mel1a dan Mel1b. Reseptor Mel1a diekspresikan pada hipofisis pars tuberalis dan nukleus suprachiasmaticus (tempat regulasi reproduksi dan ritme sirkadian). Reseptor Mel1b diekspresikan terutama di retina. Kompleks melatonin dan reseptor ML2 akan menstimulasi hidrolisis fosfoinositol. Tetapi distribusinya belum diketahui (Brzezinski 1997).

Efek intraseluler melatonin adalah melalui interaksi dengan kalmodulin+kalsium yang akan mengaktifasi berbagai enzim seperti fosfodiester dan adenilat siklase. Melatonin juga diketahui merupakan ligan bagi *orphan receptors* (α dan β) yang merupakan famili dari reseptor *nuclear retinoid Z*. Reseptor ini berperan dalam transduksi sinyal dalam nukleus sel target (Brzezinski 1997).



Gambar 3. Reseptor melatonin dan mekanisme kerjanya (Brzezinski 1997).

Aktivitas Melatonin

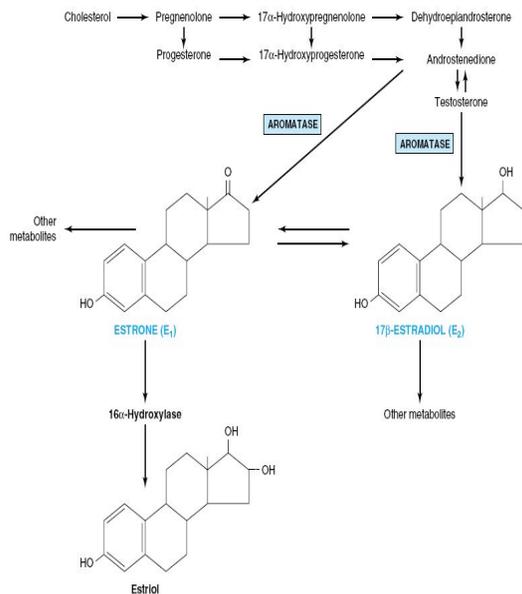
Melatonin diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimitotik, antiestrogenik, pro diferensiasi dan anti metastatik, modulasi sistem imun, pengatur ritme tidur dan ritme sirkadian, maturasi sistem reproduksi. Efek antikanker terjadi melalui modulasi hormon dan sistem imun yang mempengaruhi proliferasi dan metastasis sel kanker.

Aktivitas melatonin sebagai antikanker akan dibahas secara rinci pada topik melatonin dan estrogen dibawah ini. (Kaczor, 2010; Sanchez-Barcelo *et al.*, 2005; Brzezinski, 1997; Baldwin *et al.*, 1998; Carranza-Lira, 2000).

Estrogen dan Kanker Payudara

Peran estrogen yang diproduksi ovarium terhadap kanker payudara sudah diketahui sejak 1896. Beatson memperlihatkan bahwa ovariectomi menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Mekanisme terjadinya masih kontroversi, apakah efek ini tergantung pada stimulasi estrogen terhadap proliferasi sel epitel (efek karsinogenik tidak langsung) atau estrogen dan metabolitnya bertindak sebagai mutagen (efek karsinogenik langsung). Pada kasus pertama, stimulasi proliferasi sel oleh estrogen melalui reseptor ER α (tidak melalui reseptor ER β), meningkatkan peluang propagasi mutasi oleh agen karsinogenik yang lain. Pada kasus kedua, kemungkinan estrogen langsung bersifat genotoksik, dan beberapa metabolitnya seperti katekol-estrogen bersifat karsinogen, karena oksidasinya menghasilkan radikal bebas yang akan mengakibatkan lesi oksidatif pada DNA (Kaczor, 2010; Sanchez-Barcelo *et al.*, 2005; Martinez-Campa, C. *et al.*, 2006; Sanchez-Barcelo *et al.*, 2003; Dillon *et al.*, 2002).

Selain fakta diatas, dua pertiga kasus kanker payudara terjadi pada wanita menopause. Pada wanita menopause, fungsi ovarium sudah menurun dan kadar estrogen di sirkulasi juga rendah. Konsentrasi estradiol (E2) pada sel kanker lebih tinggi dibandingkan kadar E2 pada plasma dan jaringan payudara normal. Hal ini diasumsikan karena adanya biosintesis insitu dan akumulasi estrogen oleh jaringan payudara (Gambar 4). Androgen adrenal merupakan substrat biosintesis estrogen diluar gonad dan aromatase merupakan enzim utama dalam konversi androgen menjadi estradiol (Kaczor, 2010; Sanchez-Barcelo *et al.*, 2005).



Gambar 4. Biosintesis Estradiol (Murray *et al.*, 2003)

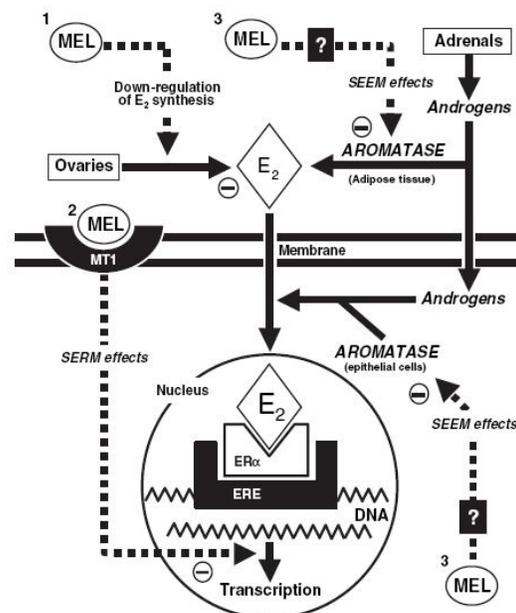
Melatonin dan Estrogen

Sebagaimana yang telah dijelaskan pada pendahuluan makalah ini, bahwa melatonin merupakan substansi kimia natural yang digunakan untuk mencegah dan mengobati kanker payudara (Kaczor, 2010; Sanchez-Barcelo *et al.*, 2005). Secara umum, efek melatonin adalah onkostatik pada konsentrasi fisiologis dan sitotoksik pada konsentrasi tinggi. Estrogen dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dengan cara hidroksilasi menjadi produk-produk seperti 2-,4-,16α-hidroksiestradiol, kemudian dioksidasi oleh semikuiwon. Semikuiwon akan teroksidasi menjadi kuinon dengan melepaskan anion radikal superoksida dan radikal hidroksil yang akan bertanggung jawab terhadap terjadinya karsinogenesis dari steroid ini (Sanchez-Barcelo, 2005).

Peran melatonin dalam menekan kanker payudara adalah sebagai berikut (Gambar 5):

1. penangkal radikal bebas (*free radical scavenger*) sehingga dapat memperlambat oksidasi yang menyebabkan kerusakan jaringan yang disebabkan estradiol.
2. Memiliki efek imunomodulator sehingga dapat berfungsi sebagai antitumor. Sebagaimana diketahui, estrogen dalam konsentrasi tinggi, dapat menekan sel-sel respon imun. Dari suatu studi terlihat bahwa produksi melatonin oleh limfosit (melatonin ekstrapineal) dapat meningkatkan aktivitas interleukin-2 (IL-2). Hal ini didukung oleh fakta-fakta bahwa IL-2 memiliki efek terapeutik pada berbagai jenis kanker. Selain

3. itu, melatonin memiliki efek antiinflamasi sistemik yang ditunjukkan dengan penurunan konsentrasi interleukin-6 (IL-6) dan kecepatan sedimentasi eritrosit. Hal ini akan mengganggu proses tumorigenesis, proliferasi dan metastase tumor.
4. menghambat aktivitas telomerase pada MCF-7 *cell line* kanker payudara manusia dan efek ini merupakan efek yang paling mendasar dalam aktivitas antitumor. Estrogen memiliki kemampuan untuk melakukan *up-regulation* aktivitas telomerase.
5. Mempengaruhi sintesis estrogen dan transduksi sinyal dari estrogen. Pengaruh melatonin terhadap aktivitas estrogen melewati 3 cara yaitu:
 - a. menurunkan sintesis estradiol di kelenjar gonad (*down regulation*) yang akan mengakibatkan konsentrasi estrogen rendah di sirkulasi
 - b. berikatan dengan reseptor ML1. Komplek melatonin ML1 akan memberikan sinyal ke intra seluler untuk menurunkan ekspresi dari ERα dan menghambat kompleks estradiol-ERα untuk berikatan dengan estrogen response element (ERE) pada DNA. Karena efek ini, melatonin disebut juga *selective estrogen receptor modulator (SERM)*.
 - c. menurunkan aktivitas enzim aromatase. Enzim ini berfungsi dalam sintesis estrogen dari androgen. Dalam hal ini, melatonin disebut sebagai *selective estrogen enzyme modulator (SEEM)*



Gambar 5. Pengaruh melatonin terhadap sintesis dan aktivitas estrogen (Sanchez-Barcelo *et al.*, 2003)

Data Epidemiologis

Telah dilakukan 8 studi epidemiologis mengenai hubungan antara pekerja malam hari dan peningkatan risiko kanker payudara, dan 6 diantaranya memperlihatkan korelasi yang positif. Studi terakhir pada tahun 2009, oleh Viswanathan dan Schernhammer menyimpulkan bahwa terdapat 40% rata-rata peningkatan risiko relatif (RR) dari kejadian kanker payudara pada wanita yang bekerja di malam hari (95% CI, RR=1,19-1,65) (Kaczor, 2010).

Data lain adalah dari studi kohor prospektif yang dilakukan oleh *Nurses' health study* (NHS). NHS melakukan dua kali studi yaitu NHS I dan NHS II. NHS I dengan sampel 78.562 wanita dan 2.441 telah mengidap kanker payudara. Sampel dikategorikan berdasarkan berapa tahun mereka bekerja dengan frekuensi kerja malam 3 kali dalam sebulan. Hasilnya, Pada kelompok 1-14 tahun terjadi peningkatan risiko kanker payudara yang kecil tapi terukur (RR=1.08, 95%CI=1.18), kelompok 15-29 tahun (RR=1.08, 95%CI=1.30), dan pada kelompok wanita yang bekerja diatas 30 tahun terjadi peningkatan hingga 36% (RR=1.36, 95%CI=1.04-1.78). Pada NHS II, diambil sampel 115.022 wanita dan 1.352 diantaranya telah mengidap kanker payudara. Sesuai dengan kategori NHS I, kelompok wanita yang telah bekerja lebih dari 20 tahun menunjukkan kenaikan risiko kanker payudara yang bermakna secara statistik (RR=1.79, 95% CI=1.06-3.01) (Kaczor, 2010).

Dari suatu studi yang dipublikasikan pada tahun 2005, 6 dari 7 penelitian yang dilakukan pada pekerja penerbangan, menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara sebesar 40% dibandingkan populasi biasa. Walaupun banyak faktor yang harus dipertimbangkan pada pekerja penerbangan seperti perbedaan zona waktu dan paparan radiasi, tapi studi ini mendukung peningkatan risiko kanker payudara pada pekerja yang mengalami gangguan ritme sirkadian (Kaczor, 2010).

Pengaruh Pemberian Melatonin

Paolo Lissoni, seorang peneliti dari Italia, telah melakukan uji klinik tentang keuntungan pemberian melatonin dalam dosis tinggi (10-40mg/hari sebelum tidur) pada wanita penderita kanker payudara dalam berbagai stadium. Pada studi pendahuluan memperlihatkan bahwa penderita yang tidak responsif dengan pemberian tamoksifen (TMX) saja, memberikan respon yang baik dengan pemberian melatonin dan TMX secara bersamaan. Dari 14 wanita dengan kanker payudara yang sudah metastatik, diberikan 20mg TMX di siang hari dan 20mg melatonin di malam hari. Hasilnya, 4 dari 14 (28,%) memberikan respon dengan penurunan ukuran lesi kanker lebih dari 50% setelah pemberian terapi selama 8 bulan. Dua diantara 4 pasien

tersebut memiliki lesi tunggal di paru, pasien ketiga memiliki lesi metastatik di pleura, dan pasien keempat memiliki lesi metastatik di kulit. Delapan dari 14 pasien memperlihatkan kestabilan penyakit (tidak ada pengurangan ukuran lesi dan tidak ada peningkatan lesi lebih dari 25%). Sebagai catatan, 2 diantara 8 pasien ini menunjukkan progresifitas penyakit dengan pemberian TMX saja. Studi ini memberikan peluang untuk penggunaan senyawa non toksik untuk memperkuat efek terapi dari obat-obat sitostatika yang sudah tidak memberikan respon terapi (Kaczor, 2010).

Studi kedua yang dilakukan Lissoni adalah pemberian melatonin dosis tinggi pada wanita yang mendapat terapi epirubisin setiap pekan, tapi mengalami keterlambatan pengobatan karena efek trombositopenia dari obat ini. Empat belas wanita dengan trombositopenia, diberikan 20mg melatonin/malam selama 7 hari sebelum terapi epirubisin dilanjutkan. Setelah 4 siklus didapatkan bahwa, 9 dari 12 pasien yang dievaluasi, menunjukkan jumlah trombosit yang normal, 5 dari 12 pasien menunjukkan pengurangan ukuran lesi kanker dan tidak ada dilaporkan tanda-tanda toksisitas. Studi ini menunjukkan bahwa melatonin meningkatkan produksi trombosit dan mengurangi kejadian trombositopenia pada pemberian epirubisin (Kaczor, 2010).

Simpulan

Melatonin merupakan neurohormon yang memiliki efek berbeda-beda. Salah satu efek melatonin adalah menurunkan konsentrasi estrogen dalam sirkulasi karena bersifat antiestrogen dan dapat menurunkan ekspresi aromatase yang sangat penting untuk sintesis estrogen dari androgen. Sebuah studi prospektif diketahui bahwa insidensi kanker payudara berkorelasi negatif dengan konsentrasi melatonin. Hal ini menyebabkan melatonin sangat menarik untuk digunakan dalam pencegahan dan pengobatan kanker tergantung estrogen. Namun sampai saat ini, uji klinik untuk aplikasi melatonin dalam terapi kanker payudara ini masih sangat sedikit. Tapi melatonin dapat dipertimbangkan sebagai kandidat untuk terapi kanker payudara terutama yang sudah memasuki stadium lanjut.

Daftar Pustaka

- Baldwin, WS., et al., 1998. Melatonin does not inhibit estradiol-stimulated proliferation in MCF-7 and BG-1 cell. *Carcinogenesis*, 19(11), pp. 1895-1900.
- Brzezinski, A., 1997. Melatonin in Humans. *New England Journal of Medicine*, 336(3), pp.186-195.
- Carranza-Lira, S., 2000. Melatonin and climactery. *Med. Sc. Monit*, 6(5), pp. 1209-1212.

- Dillon, DC. et al., 2002. Differential Expression of High Affinity Melatonin Receptor (MT1) in Normal and Malignant Human Breast Tissue. *American journal of Clinical Pathology*, 118, 451-458.
- Kaczor T., 2010. An overview of melatonin and breast cancer. *Natural medicine journal*, 2(2), pp1-5
- Martínez-Campa, C. et al., 2006. Melatonin inhibits both ER α activation and breast cancer cell proliferation induced by a metalloestrogen, cadmium. *Journal of Pineal Research*, 40(4), pp.291–296.
- Murray RK, et al., 2003. Harper's Illustrated Biochemistry 26th ed. McGraw-Hills Companies, New York.
- Sánchez-Barceló, Emilio J. et al., 2003. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocrine-Related Cancer*, 10, pp. 153-159.
- Sánchez-Barceló, Emilio J. et al., 2005. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *Journal of Pineal Research*, 38(4), pp.217–222.
- Schernhammer, ES., et al., 2004. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin level. *British journal of cancer*, 90, pp. 941-943.