

## MELATONIN DAN APOPTOSIS PADA KANKER PAYUDARA : SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Ni Kadek Vani Apriyanti<sup>1\*</sup>, Gede Nyoman Jaya Nuraga<sup>2</sup>

Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar<sup>1</sup>,

Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RS Prof. Ngoerah Denpasar<sup>2</sup>

\*Corresponding Author : vaniapriyanti@unmas.ac.id

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan keganasan tersering pada wanita dan menjadi penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Heterogenitas biologis kanker payudara memengaruhi respon terapi dan prognosis. Salah satu pendekatan penting dalam pengobatan kanker adalah induksi apoptosis, mengingat disregulasi jalur kematian sel berperan besar dalam proliferasi sel tumor yang tidak terkontrol. Melatonin, hormon endogen yang diproduksi terutama oleh kelenjar pineal, telah banyak diteliti karena sifat antioksidan dan efek antikankernya. Untuk itu, tinjauan ini bertujuan untuk merangkum hasil penelitian yang menilai efek apoptosis dari melatonin pada kanker payudara. Tinjauan sistematis ini dilakukan sesuai dengan kriteria PRISMA. Data dikumpulkan dari *database* PubMed dan ScienceDirect mulai Januari 2015 hingga Oktober 2025. Sebanyak 14 artikel yang ditinjau terdiri dari dua penelitian *in vivo* dan 13 *in vitro*. Jenis sel kanker yang diteliti meliputi positif reseptor ER, reseptor ER dan PR, *HER2-overexpression*, dan TNBC. Studi menunjukkan peningkatan apoptosis sel kanker payudara setelah pemberian melatonin, baik tunggal maupun kombinasi dengan agen lainnya secara *in vitro* maupun *in vivo*. Mekanisme apoptosis yang dimediasi melatonin melibatkan peningkatan stres oksidatif, induksi stres retikulum endoplasma, modulasi jalur inflamasi, serta inhibisi jalur *survival* sel seperti PI3K/Akt/mTOR. Melatonin juga memengaruhi keseimbangan protein pro-apoptotik dan anti-apoptotik, termasuk peningkatan Bax, caspase-3/9, serta penurunan Bcl-2 dan survivin. Respon apoptosis tertinggi ditemukan pada sub tipe kanker payudara positif ER, menunjukkan bahwa status hormonal berperan penting dalam efektivitas melatonin. Namun, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan efek dan mekanisme apoptosis antara berbagai sub tipe kanker payudara.

**Kata kunci** : apoptosis, kanker payudara, melatonin

### ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women and a leading cause of cancer-related mortality. The heterogeneity of breast cancer influences therapeutic responses. The key approaches in cancer treatment is the induction of apoptosis, given that dysregulation of apoptotic pathway plays a role in uncontrolled proliferation. Melatonin, an endogenous hormone, has been extensively studied for its antioxidant and anticancer properties. Therefore, this review aims to summarize research findings evaluating the apoptotic effects of melatonin in breast cancer. This systematic review was conducted in accordance with PRISMA criteria. Data were collected from PubMed and ScienceDirect databases from January 2015 to October 2025. A total of 14 included articles comprised two *in vivo* studies and 13 *in vitro* studies. The cancer cell types investigated included estrogen receptor (ER)-positive, ER and progesterone receptor (PR)-positive, *HER2-overexpressing*, and triple-negative breast cancer (TNBC). The studies demonstrated an increase in breast cancer cell apoptosis following melatonin administration, either as a single agent or in combination with other therapeutic agents. The melatonin-mediated apoptotic mechanisms involved increased oxidative stress, endoplasmic reticulum stress induction, modulation of inflammatory pathways, and inhibition of cell-survival signaling pathways such as PI3K/Akt/mTOR. Melatonin also influenced the balance of pro- and anti-apoptotic proteins, including the upregulation of Bax and caspase-3/9 and the downregulation of Bcl-2 and survivin. The strongest apoptotic response was observed in ER positive subtypes, indicating that hormonal status plays an important role in melatonin effectiveness. However, further research is needed to compare the apoptotic mechanisms across different breast cancer subtypes.

**Keywords** : apoptosis, breast cancer, melatonin

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis keganasan terbanyak pada wanita di dunia. Data *World Health Organization* (WHO) menyatakan sebanyak 2,3 juta wanita terdiagnosis kanker payudara pada tahun 2022. Kanker payudara juga menjadi penyebab mortalitas tertinggi akibat kanker, yakni sekitar 670.000 kematian (WHO, 2024). Beban morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi ini menuntut upaya deteksi dini, stratifikasi risiko, dan pendekatan terapi yang semakin presisi. Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif terhadap karakteristik biologis kanker payudara menjadi kunci dalam meningkatkan efektivitas tatalaksana dan luaran klinis pasien (Smolarz et al., 2022). Kanker payudara bersifat sangat heterogen dengan berbagai sub tipe histologi dan molekular. Kanker payudara secara umum diklasifikasikan berdasarkan ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), *growth factor receptor epidermal 2* (HER-2/neu), dan indeks proliferasi selular Ki67 (Smolarz et al., 2022). Sub tipe tersebut meliputi luminal A, luminal B, HER2-enriched, dan *triple negative breast cancer* (TNBC). Penentuan sub tipe sangat penting sebagai dasar utama dalam strategi penatalaksanaan kanker payudara (J. Qian et al., 2024).

Pilihan terapi kanker payudara meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi target seperti anti-HER2. Penggunaan modalitas terapi ini telah berhasil meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien secara signifikan. Namun, beberapa modalitas masih memiliki keterbatasan seperti resistensi obat, toksisitas sistemik, serta minimnya sensitivitas pada sub tipe tertentu, seperti TNBC (Qian et al., 2022). Kondisi tersebut menunjukkan bahwa modalitas saat ini belum mampu mengatasi kompleksitas biologi kanker payudara. Untuk itu, pemahaman mengenai mekanisme biologi molekuler, salah satunya apoptosis, yang berperan dalam progresivitas tumor dan resistensi terapi menjadi semakin penting dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif.

Disregulasi apoptosis merupakan cara sel kanker untuk mempertahankan hidupnya meskipun menghadapi tekanan lingkungan seluler, termasuk stres oksidatif (Wong, 2011; Qian et al., 2022). Akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) pada tingkat sedang atau *moderate* dapat mengaktifkan jalur proliferasi dan meningkatkan ketahanan sel terhadap apoptosis. Di sisi lain, kadar ROS yang tinggi justru dapat memicu kerusakan DNA dan apoptosis. Ketidakseimbangan ini memungkinkan sel kanker memanfaatkan stres oksidatif untuk menghindari apoptosis melalui aktivasi jalur antiapoptosis, inaktivasi protein proapoptotik, serta modulasi faktor transkripsi. Pemahaman mengenai hubungan jalur apoptosis dan regulasi ROS ini membuka peluang eksplorasi agen yang memiliki kemampuan modulasi stres oksidatif dan apoptosis, termasuk senyawa endogen seperti melatonin (Alanazi et al., 2022; J. Qian et al., 2024; Yuan et al., 2019).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) merupakan suatu indolamin yang terutama diproduksi oleh kelenjar pineal sebagai respon terhadap gelap. Melatonin adalah hormon penting yang mengatur ritme sirkadian, menguatkan fungsi imun dan menurunkan stres oksidatif (Talib et al., 2021). Selain fungsi utama tersebut, melatonin dikenal memiliki sifat antioksidan kuat. Melatonin dan metabolitnya mampu menetralkan radikal bebas, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Grant et al., 2009; Motehaver et al., 2025). Kemampuan melatonin dalam menjaga keseimbangan redoks ini menginspirasi eksplorasi potensi lebih lanjut dalam kondisi patologis, termasuk kanker. Berbagai studi selama lebih dari 20 tahun telah dilaporkan untuk melihat efek melatonin terhadap tubuh terutama di bidang kanker. Melatonin dan metabolitnya memiliki sifat antikanker pada kanker payudara yang mampu menghambat perkembangan sel tumor, meningkatkan efektivitas kemoterapi dan radiasi, serta menginduksi apoptosis sel kanker (Grant et al., 2009; Motehaver et al., 2025). Melatonin dapat mengaktifkan jalur proapoptotik, seperti peningkatan ekspresi Bax, pelepasan sitokrom c, dan aktivasi kaspase, serta

menurunkan ekspresi protein antiapoptotik seperti Bcl-2 (Gatti et al., 2017; Rajabi et al., 2025; Yun et al., 2016). Selain itu, melatonin juga berperan dalam menurunkan proliferasi sel kanker, menghambat aktivitas reseptor estrogen, dan meningkatkan sensitivitas sel tumor terhadap kemoterapi. Mekanisme apoptosis yang diinduksi oleh melatonin cukup bervariasi berdasarkan sub tipe kanker payudara (Sang et al., 2021; Tran et al., 2021).

Hal ini mendorong perlunya kajian lebih lanjut untuk mengetahui efek dan mekanisme apoptosis yang diinduksi oleh melatonin pada kanker payudara. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk merangkum dan menelaah hasil penelitian yang melihat efek apoptosis menggunakan melatonin dalam terapi kanker payudara, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

## METODE

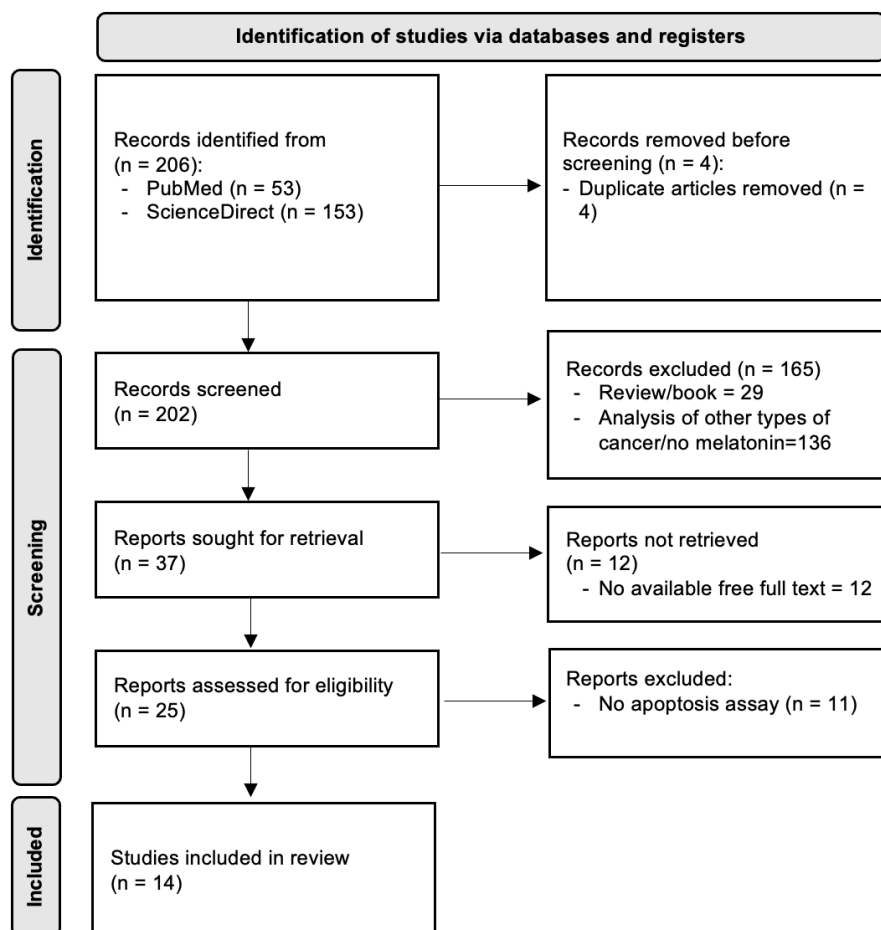
Tinjauan sistematis ini dilakukan sesuai dengan kriteria PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). Pencarian artikel dilakukan di database PubMed dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan adalah (("melatonin") AND ("breast cancer" OR "breast carcinoma") AND ("apoptosis" OR "cell death")). Pencarian studi dibatasi pada artikel yang dipublikasikan dari Januari 2015 hingga Oktober 2025. Studi yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Adapun kriteria inklusi pemilihan artikel meliputi penelitian menilai efek pemberian melatonin terhadap apoptosis pada sel kanker baik *in vitro* maupun *in vivo*, *free full text available*, artikel dipublikasikan dalam rentang waktu Januari 2015-Oktober 2025, dan Bahasa Inggris atau Indonesia. Artikel dalam bentuk selain *original article* (misalnya: *review*, buku) dieksklusi. Proses pemilihan artikel dilakukan oleh dua penulis secara independen. Ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi hingga mencapai konsensus.

## HASIL

Sebanyak 206 artikel berhasil teridentifikasi, terdiri dari 53 artikel dari PubMed dan 153 artikel dari ScienceDirect. Proses pemilihan studi dilakukan berdasarkan diagram PRISMA pada gambar 1. Skrining artikel diawali dengan melihat judul dan abstrak artikel. Artikel dalam bentuk selain penelitian dan tidak meneliti kanker payudara atau melatonin dieksklusi. Skrining dilanjutkan dengan menilai *eligibility* studi melalui penilaian keseluruhan isi artikel (*full-text*). Sebanyak 11 artikel dieksklusi karena tidak melakukan penilaian apoptosis pada subjek penelitian. Hasil akhir sebanyak 14 artikel yang diekstrak datanya (tabel 1).

### Efek Apoptosis Melatonin pada Kanker Payudara secara *In Vitro*

Sebanyak 13 artikel melakukan penelitian secara *in vitro* menggunakan berbagai *cell line* kanker payudara. Efek apoptosis dari melatonin terhadap kanker payudara *hormon-dependent* dipelajari pada menggunakan *cell-line* positif ER (MCF-7) serta positif ER dan PR (BT474) dipelajari pada sembilan penelitian. Semua penelitian menunjukkan bahwa pemberian melatonin meningkatkan apoptosis *cell-line* MCF-7. Rajabi et al. (2025) menunjukkan adanya peningkatan apoptosis sel yang signifikan lebih tinggi pada sel MCF-7 dan BT474 yang diberikan melatonin dibandingkan MDA-MB-231 dan SK-BR3. Penelitian lain oleh Gatti et al. (2017) menunjukkan penurunan p-Akt pada sel yang diberikan melatonin namun tidak ada perubahan ekspresi protein apoptosis seperti Bcl-2, Bax dan *cleaved* caspase-3 dibandingkan kontrol. Kombinasi melatonin dengan docetaxel (Alonso-González et al., 2018), shikonin (Li et al., 2020), As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Safaroghli-Azar et al., 2018), dan doxorubicin (Koşar et al., 2016; Tran et al., 2021), dan everolimus (Demirkesen et al., 2025) juga menunjukkan peningkatan apoptosis dibandingkan dengan terapi tunggal dan kontrol.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Penelitian pada *cell line* kanker payudara *triple negative* (MDA-MB-231) dilakukan pada enam penelitian yang semuanya menunjukkan adanya peningkatan apoptosis dengan pemberian melatonin. Pemberian melatonin tunggal terbukti meningkatkan *cleaved* caspase-3 tanpa perubahan Bcl-2 dan Bax (Gatti et al., 2017). Melatonin juga mampu meningkatkan apoptosis melalui kombinasi dengan berbagai agen anti-kanker. Kombinasi melatonin/Apatinib (1 uM/100 mM) mampu menurunkan kadar Ki67, rasio p-PI3K/PI3K dan rasio p-AKT/AKT (Maroufi et al., 2022). Kombinasi melatonin dengan bahan alam, ekstrak metanol daun *Solanum virgianum* meningkatkan ekspresi gen apoptosis dan anti-inflamasi serta menurunkan ekspresi gen anti-apoptosis dan metastasis (Upadhyay et al., 2025). Yun et al. (2016) menunjukkan bahwa melatonin meningkatkan efek apoptosis dari arsenin trioksida (ATO) melalui peningkatan Bax, ROS, Redd1, serta fosforilasi p38 dan JNK serta penurunan Bcl-2 dan survivin.

Tabel 1. Efek Apoptosis Melatonin pada Kanker Payudara

| No | Penulis, tahun        | Cell Model Hewan                  | Line/ Terapi  | Kombinasi     | Pemeriksaan Apoptosis               | Hasil                                                                     |
|----|-----------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Gatti et al. (2017)   | MCF-7, MDA-MB-231                 | Tidak         | Tidak         | Annexin-V dan propidium iodide (PI) | ↑apoptosis, <i>cleaved</i> caspase-3<br>Tidak ada perubahan Bcl-2 dan Bax |
| 2  | Rajabi et al. (2025)  | MCF-7, BT474, MDA-MB-231, SK-BR-3 | Tidak         | Tidak         | Annexin V FITC/PI                   | ↑apoptosis dan hipermetilasi promoter ADGRL4 pada MCF-7 dan BT474         |
| 3  | Maroufi et al. (2022) | MDA-MB-231                        | Ya (apatinib) | Ya (apatinib) | Pewarnaan DAPI                      | ↑apoptosis,                                                               |

|    |                               |                                                                                                             |                                                |                                                                   |                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                               |                                                                                                             |                                                |                                                                   | ↓rasio p-PI3K/PI3K dan rasio p-AKT/AKT pada kombinasi melatonin/apatinib                                                                |
| 4  | Sang et al. (2021)            | <i>In vitro</i> : HCC1954, MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-361, LapR.<br><i>In vivo</i> : HCC1954 xenograft model | Ya (lapatinib)                                 | Annexin V dan propidium iodide                                    | ↑apoptosis, sensitivitas terhadap lapatinib, mRNA ATF4, ATF6, PERK, IRE1<br>Kombinasi terapi: ↑stres EnR dan induksi UPR, akumulasi ROS |
| 5  | Upadhyay et al. (2025)        | MDA-MB-231                                                                                                  | Ya, (ekstrak daun <i>Solanum virginianum</i> ) | Pemeriksaan FNA fragmentasi, morfologi nukleus, FACS Annexin V-PI | ↑gen apoptosis (CASP3, CASP9, BAX) dan gen anti-inflamasi (IL4, IL10)<br>↓ gen anti-apoptosis (BCL-2)                                   |
| 6  | Das et al. (2024)             | Mencit Swiss albino diinjeksi Ehrlich's ascites carcinoma                                                   | Tidak                                          |                                                                   | ↑ apoptosis, rasio Bax/Bcl-2, ekspresi p-JNK serta protein dan mRNA p53                                                                 |
| 7  | Yun et al. (2016)             | SK-BR-3, MDA-MB-231                                                                                         | Ya (ATO)                                       | Annexin V-FITC                                                    | ↑Bax, ROS, Redd1, fosforilasi p38 dan JNK<br>↓Bcl-2 dan Survivin                                                                        |
| 8  | Alonso-González et al. (2018) | MCF-7                                                                                                       | Ya (docetaxel)                                 | Annexin V-FITC                                                    | ↑ efek apoptosis docetaxel, ekspresi TP53, CDKN1A, CDH13, PGR<br>↓c-MYC, IL-6, Bcl-2                                                    |
| 9  | Sang et al. (2021)            | MCF-7                                                                                                       | Ya (shikonin)                                  | Annexin V/FITC-PI                                                 | ↑apoptosis, <i>cleaved</i> caspase-3 dan/atau PARP                                                                                      |
| 10 | Safaroghli-Azar et al. (2018) | MCF-7                                                                                                       | Ya (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )           | Annexin V/FITC-PI                                                 | ↑efek apoptosis As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , dan aktivitas caspase 3<br>↓ ekspresi MCL-1, BCL-2, survivin, XIAP, c-IAP1             |
| 11 | Koşar et al. (2016)           | MCF-7                                                                                                       | Ya (doxorubicin)                               | Biocolor APO Percentage assay                                     | ↑ apoptosis, caspase 3, dan caspase 9, aktivitas PARP<br>↓Ca <sup>2+</sup> intraseluler                                                 |
| 12 | Tran et al. (2021)            | MDA-MB-157, MCF-7                                                                                           | Ya, (doxorubicin)                              | MUSE Annexin V/Dead Cell Kit                                      | ↑ apoptosis<br>↓ekspresi AMPK α1                                                                                                        |
| 13 | Estirado et al. (2022)        | MDA-MB-231                                                                                                  | Ya, (PtDPhPzTn)                                | Annexin V-FITC/ PI                                                | ↑ apoptosis<br>Tidak ada perbedaan kadar caspase 3 dan 9                                                                                |
| 14 | Demirkesen et al. (2025)      | MCF-7                                                                                                       | Ya (everolimus)                                | Annexin V (FITC)/ PI                                              | ↑ apoptosis, inhibisi fosforilasi 4E-BP1, dan p70S6K                                                                                    |

Efek apoptosis dari melatonin juga dipelajari secara *in vitro* pada kanker payudara subtype HER-2 *overexpression* dalam tiga penelitian. Sang et al. (2021) melihat efek melatonin pada berbagai *cell line* dengan panel positif HER2 (HCC1954, MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-361). Semua *cell line* tersebut juga memiliki mutasi aktif pada PIK3CA berkaitan dengan resistensi terhadap agen penarget HER2. Melatonin menginduksi apoptosis melalui stres retikulum endoplasma (EnR), ditandai dengan peningkatan gen ATF4, ATF6, PERK, IRE1 pada sel HCC1954 dan MDA-MB-453. Melatonin juga meningkatkan efek apoptosis dan sensitivitas Lapatinib pada cell line HCC1954 yang resisten Lapatinib (LapR) melalui peningkatan ROS, sinyal H2AX dan *cleaved* PARP (Sang et al., 2021). Pemberian kombinasi melatonin pada sel SK-BR-3 juga meningkatkan efek apoptosis ATO (Yun et al., 2016). Efek apoptosis melatonin pada sel SK-BR-3 lebih rendah dibandingkan sel positif reseptor hormon (Rajabi et al., 2025).



### Efek Apoptosis Melatonin pada Kanker Payudara Secara *In Vivo*

Terdapat dua penelitian yang menilai efek apoptosis melatonin secara *in vivo*. Penelitian pertama oleh Sang et al. (2021) menggunakan mencit yang diinjeksi sel HCC1954 pada payudara. Pemberian terapi (lapatinib intraoral dan melatonin intraperitoneal) dimulai ketika tumor mencapai volume 100 mm<sup>3</sup>. Hasilnya mendukung temuan *in vitro* bahwa kombinasi melatonin dan lapatinib mampu meningkatkan apoptosis dan kerusakan DNA ditandai dengan peningkatan persinyalan  $\gamma$ H2AX dan *cleaved* PARP. Pemberian melatonin saja juga secara bermakna menurunkan pertumbuhan tumor (Sang et al., 2021). Penelitian kedua oleh Das et al. (2024) menggunakan mencit Swiss albino betina yang diinjeksi sel *Ehrlich's Ascites Carcinoma* (EAC). Pemberian melatonin secara signifikan meningkatkan apoptosis (26,6% sel mati dibandingkan 3,99% pada kelompok kontrol). Penelitian ini juga menilai adanya peningkatan rasio Bax/Bcl-2 dan *cleaved* caspase 3 pada kelompok yang diberikan melatonin, mendukung efek apoptosisnya. Pemberian melatonin juga meningkatkan produksi ROS, ekspresi p-JNK dan pro-apoptosis p53 (Das et al., 2024).

### PEMBAHASAN

Melatonin merupakan hormon yang terutama diproduksi oleh kelenjar pineal dan juga disintesis oleh mitokondria di beberapa sel dalam organ tubuh. Selain berperan dalam pengaturan ritme sirkadian, melatonin memiliki efek imunomodulator, anti-inflamasi, dan antioksidan yang penting bagi kesehatan umum. Dalam konteks kanker, melatonin menunjukkan aktivitas antitumor melalui penghambatan pertumbuhan sel kanker, peningkatan efektivitas terapi kemoterapi dan radiasi, serta stimulasi apoptosis. Efek ini menjadi relevan terutama pada kanker payudara, di mana sekitar 60%–75% kasus bersifat estrogen receptor alfa (ER $\alpha$ ) positif. Melatonin dapat memodulasi ekspresi dan aktivitas reseptor estrogen tersebut, sehingga turut memengaruhi proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker payudara yang bergantung pada sinyal hormonal (Kamfar et al., 2024; Motehaver et al., 2025).

Melatonin merupakan antioksidan kuat. Pada sel sehat, efek antioksidan dan anti-apoptosis dari melatonin didapatkan melalui inhibisi stres oksidatif. Namun, peran melatonin sebagai antioksidan pada sel kanker masih kontroversial. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian kombinasi melatonin dan doxorubicin tidak berdampak signifikan pada produksi ROS (Kamfar et al., 2024; Koşar et al., 2016). Produksi ROS berlebih menyebabkan peningkatan produksi oksidan oleh membran mitokondria serta memicu kerusakan DNA, yang mengganggu proses respirasi oksidatif. Gangguan pada proses ini menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang selanjutnya kembali meningkatkan produksi ROS, menimbulkan siklus berkelanjutan dan memicu apoptosis (Kamfar et al., 2024; Motehaver et al., 2025).

Berlawanan dengan perannya sebagai antioksidan, melatonin mampu meningkatkan kadar ROS intraseluler dan memicu apoptosis yang bergantung pada ROS dalam penelitian Das et al. (2024). Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa pemberian melatonin meningkatkan produksi ROS pada sel kanker payudara (Das et al., 2024; Sang et al., 2021). Peningkatan ROS memodulasi ekspresi dan interaksi jalur persinyalan NF- $\kappa$ B/pJNK melalui peningkatan aktivitas sirtuin 1 (SIRT1). Melatonin menghambat interaksi NF- $\kappa$ B/SIRT1, sehingga menginhibisi jalur IL-6/STAT3/NF- $\kappa$ B. Hal ini menyebabkan pergeseran dari kondisi proinflamasi di lingkungan mikro tumor payudara dan meningkatkan respons autofagi. Interaksi antara p62/Twist1, NF- $\kappa$ B/Beclin1, dan NF- $\kappa$ B/Slug diubah oleh melatonin untuk menyeimbangkan kembali proses autofagi, inflamasi, dan EMT, sehingga menghasilkan regresi tumor (Das et al., 2024). Stres oksidatif juga dibuktikan oleh peningkatan stres EnR secara *in vitro* dan *in vivo* pada kelompok yang diberikan melatonin (Sang et al., 2021).

Kombinasi terapi melatonin dan ATO menginduksi apoptosis dimediasi oleh peningkatan Redd1 secara konstan, dimana ini berkaitan dengan peningkatan produksi ROS. Redd1

merupakan target transkripsi dari p63 dan p53 (Yun et al., 2016). Melatonin meningkatkan efek doxorubicin melalui aktivasi transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). TRPV1 merupakan kanal permeabel  $\text{Ca}^{2+}$  yang bersifat nonselektif dan berespon terhadap berbagai stimulus termasuk stres oksidatif. Aktivasi pada kanal TRPV1 menyebabkan peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  bebas intraselular yang dapat memicu stres oksidatif retikulum endoplasma (Koşar et al., 2016).

Efek apoptosis dari melatonin juga disebabkan oleh kemampuan melatonin untuk menghambat beberapa jalur sinyal pertumbuhan yang penting pada kanker payudara seperti inhibisi jalur PI3K/Akt/mTOR. Persinyalan PI3K/Akt/mTOR berperan dalam regulator survival sel dan gangguan pada jalur ini menyebabkan sel mengalami resistensi terhadap apoptosis. Aktivasi fosforilasi Akt menimbulkan inhibisi pada protein pro-apoptosis, aktivasi protein anti-apoptosis, dan inhibisi aktivasi caspase (Peng et al., 2022; Prabhu et al., 2025). Penelitian sebelumnya oleh Maroufi et al. (2022) menunjukkan bahwa pemberian Apatinib/melatonin (1  $\mu\text{M}$ /100 mM) mampu menurunkan rasio p-PI3K/PI3K dan p-AKT/AKT secara signifikan. Penelitian *in vivo* juga menunjukkan bahwa melatonin menurunkan ekspresi p-PI3K sebesar 40%, disertai inhibisi fosforilasi Akt dan mTOR (Das et al., 2024). Penelitian oleh Demirkesen et al. (2025) juga menunjukkan bahwa kombinasi 30 nM everolimus dan 3 mM melatonin mampu menghambat fosforilasi 4E-BP1 dan p70S6L yang merupakan efektor *downstream* jalur mTOR.

P53 merupakan tumor suppressor gene yang berperan dalam menjaga stabilitas genetik melalui regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan induksi apoptosis. Mutasi p53 cukup umum dijumpai yakni lebih dari 50% pada semua kanker manusia. P53 dapat mengaktifkan protein perbaikan DNA ketika DNA mengalami kerusakan, dapat menahan siklus sel pada fase G1/S pada titik pengenalan kerusakan DNA, serta menginisiasi apoptosis ketika kerusakan DNA terbukti tidak dapat diperbaiki. Apabila gen p53 mengalami gangguan, penekanan pertumbuhan tumor akan mengalami penurunan yang signifikan (Elmore, 2007; Weisz et al., 2007). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian melatonin *in vivo* mampu meningkatkan ekspresi p-JNK dan p53 pro-apoptosis (Das et al., 2024).

Melatonin mampu memicu apoptosis melalui gangguan terhadap keseimbangan protein pro- dan antiapoptotik yang mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik. Apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang dimediasi oleh proteinase spesifik, yakni caspase. Terdapat dua jalur molekuler yang menginisiasi apoptosis, yakni jalur intrinsik dan ekstrinsik (Elmore, 2007; Kadam & Abhang, 2016; Wong, 2011). Peningkatan rasio protein pro-apoptotik/anti-apoptotik akan mengaktifkan jalur intrinsik dari apoptosis. Protein pro-apoptosis Bax diperlukan untuk apoptosis dan secara langsung mendorong permeabilisasi mitokondria. Mekanisme kerjanya dihambat oleh protein anti-apoptosis, yakni Bcl-2, BCL-XL, dan MCL1. Tiga set protein yang dikenal sebagai “BH3-only proteins”, meliputi BAD, BID, dan PUMA menggeser keseimbangan antara anggota famili pro-apoptosis dan anti-apoptosis terutama Bax/Bcl-2. Peningkatan rasio tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas mitokondria, memicu pelepasan sitokrom c ke sitosol dan aktivasi caspase-9 diikuti oleh aktivasi caspase-3 sehingga terjadi apoptosis (Kaloni et al., 2023; S. Qian et al., 2022; Wong, 2011).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi gen (CASP3, CASP9, Bax) dan protein (Bax) pro-apoptosis serta penurunan ekspresi gen dan protein anti-apoptosis (ekspresi MCL-1, BCL-2, survivin, XIAP, c-IAP1) (Safaroghli-Azar et al., 2018; Upadhyay et al., 2025; Yun et al., 2016). Rasio Bax/Bcl-2 juga ditemukan meningkat pasca terapi melatonin (Das et al., 2024), disertai peningkatan aktivitas caspase 3 dan 9 (Gatti et al., 2017; Koşar et al., 2016; Li et al., 2020; Safaroghli-Azar et al., 2018). Efek apoptosis dari melatonin bergantung pada subtipe hormonal kanker payudara. Subtipe ER positif (luminal A dan Luminal B) merupakan subtipe yang paling responsif terhadap melatonin. Melatonin memiliki efek onkostatik pada tumor payudara estrogen-dependen melalui dua mekanisme

berbeda: *downregulation* aksis neuroendokrin sehingga menurunkan kadar estrogen, dan efek langsung pada sel tumor dan peritumoral (Alonso-González et al., 2018). Melatonin juga menekan fosforilasi ER-α serta menurunkan produksi estrogen lokal di jaringan tumor (Motehaver et al., 2025). Tingkat apoptosis sel positif ER ditemukan lebih tinggi dibandingkan *triple negative* atau positif HER2 pasca pemberian melatonin (Rajabi et al., 2025). Meskipun demikian, hasil ini masih terbatas pada satu penelitian sehingga perlu diteliti lebih lanjut mengenai perbedaan mekanisme apoptosis yang diinduksi melatonin pada sel dependen-ER dan non dependen-ER.

Melatonin sering diajukan dalam berbagai penelitian untuk mengurangi efek toksik dari kemoterapi (Talib et al., 2021) menunjukkan efek sinergis pada agen terapi berupa inhibitor tirosin kinase (Lapatinib dan Apatinib) dengan meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara terhadap agen terapi tersebut dan meningkatkan efek apoptosisnya (Maroufi et al., 2022; Sang et al., 2021). Kombinasi melatonin dengan agen lain ATO, doxorubicin, docetaxel, PtDPhPzTn, everolimus dan shikonin juga menunjukkan peningkatan efek apoptosis.

## KESIMPULAN

Melatonin menunjukkan efek anti-kanker melalui peningkatan apoptosis pada berbagai tipe sel kanker payudara baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme yang diperantarai oleh melatonin meliputi induksi stres oksidatif, modulasi jalur inflamasi, inhibisi jalur *survival* sel, dan menyebabkan ketidakseimbangan protein pro- dan anti-apoptosis. Efek melatonin juga sangat dipengaruhi oleh status hormonal tumor, dimana sub tipe ER-positif menunjukkan respon apoptosis yang lebih baik. Melatonin juga memiliki efek sinergi yang baik dengan agen terapi lainnya untuk meningkatkan sensitivitas terhadap agen anti-kanker dan meningkatkan efek apoptosisnya. Mekanisme kerja melatonin dalam menginduksi apoptosis masih bervariasi, kemungkinan dipengaruhi oleh status reseptor dari sel kanker. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut yang membandingkan mekanisme dan efek apoptosis dari melatonin tunggal antara sub tipe kanker yang berbeda.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Mahasarakswati Denpasar dan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana atas dukungan dalam penyusunan tulisan ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alanazi, R. J., Fallatah, D. I., Helal, G., Alqarni, A. M., Aloraini, G. S., Alonazi, F. N., Alrabia, M. W., Alruwaili, A. M., & Alenzi, F. Q. B. (2022). Close link between breast cancer & apoptosis. *International Journal of Health Sciences*, 10446–10456. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns6.12757>
- Alonso-González, C., Menéndez-Menéndez, J., González-González, A., González, A., Cos, S., & Martínez-Campa, C. (2018). Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 52(2), 560–570. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4213>
- Das, N., Mukherjee, S., Das, A., Gupta, P., Bandyopadhyay, A., & Chattopadhyay, S. (2024). Intra-tumor ROS amplification by melatonin interferes in the apoptosis-autophagy-inflammation-EMT collusion in the breast tumor microenvironment. *Heliyon*, 10(1). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23870>
- Demirkesen, Ş., İriağaç, Y., Şeber, E. S., & Aral, C. (2025). Melatonin enhances everolimus efficacy in breast cancer by suppressing mTOR pathway activation and promoting



- apoptosis and mitochondrial function. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00907-1>
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Estirado, S., Fernández-Delgado, E., Viñuelas-Zahínos, E., Luna-Giles, F., Rodríguez, A. B., Pariente, J. A., & Espino, J. (2022). Pro-Apoptotic and Anti-Migration Properties of a Thiazoline-Containing Platinum(II) Complex in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells: The Role of Melatonin as a Synergistic Agent. *Antioxidants*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/antiox11101971>
- Gatti, G., Lucini, V., Dugnani, S., Calastretti, A., Spadoni, G., Bedini, A., Rivara, S., Mor, M., Canti, G., Scaglione, F., & Bevilacqua, A. (2017). Antiproliferative and pro-apoptotic activity of melatonin analogues on melanoma and breast cancer cells. *Oncotarget*, 8(40), 68338–68353. [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- Grant, S. G., Melan, M. A., Latimer, J. J., & Witt-Enderby, P. A. (2009). Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. In *Expert Reviews in Molecular Medicine* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1017/S1462399409000982>
- Kadam, C. Y., & Abhang, S. A. (2016). Apoptosis Markers in Breast Cancer Therapy. In *Advances in Clinical Chemistry* (1st ed., Vol. 74). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.12.003>
- Kaloni, D., Diepstraten, S. T., Strasser, A., & Kelly, G. L. (2023). BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*, 28(1–2), 20–38. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01780-7>
- Kamfar, W. W., Khraiweh, H. M., Ibrahim, M. O., Qadhi, A. H., Azhar, W. F., Ghafouri, K. J., Alhussain, M. H., Aldairi, A. F., AlShahrani, A. M., Alghannam, A. F., Abdulal, R. H., Al-Slaihat, A. H., Qutob, M. S., Elrggal, M. E., Ghaith, M. M., & Azzeh, F. S. (2024). Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. In *Heliyon* (Vol. 10, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24266>
- Koşar, P. A., Nazıroğlu, M., Övey, İ. S., & Çiğ, B. (2016). Synergic Effects of Doxorubicin and Melatonin on Apoptosis and Mitochondrial Oxidative Stress in MCF-7 Breast Cancer Cells: Involvement of TRPV1 Channels. *Journal of Membrane Biology*, 249(1–2), 129–140. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9855-0>
- Li, M., Wu, C., Muhammad, J. S., Yan, D., Tsuneyama, K., Hatta, H., Cui, Z. G., & Inadera, H. (2020). Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway. *Redox Biology*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101632>
- Maroufi, N. F., Rashidi, M., Vahedian, V., Jahanbazi, R., Mostafaei, S., Akbarzadeh, M., Kazemzadeh, H., Nejabati, H. R., Isazadeh, A., Rashidi, M. R., & Nouri, M. (2022). Effect of Apatinib plus melatonin on vasculogenic mimicry formation by cancer stem cells from breast cancer cell line. *Breast Cancer*, 29(2), 260–273. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01310-4>
- Motehaver, A. N., Sheida, F., Javadinia, S. A., Behzadi, B., Afshar, S., Khezrian, A., Ganjuri, M., Eslah, S., Mokhles, P., Keshtpour Amlashi, Z., & Akbari, M. E. (2025). Melatonin and Breast Cancer: A Review Article. *Chonnam Medical Journal*, 61(2), 63. <https://doi.org/10.4068/cmj.2025.61.2.63>
- Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W., & Zeng, C. (2022). PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>
- Prabhu, K. S., Kuttikrishnan, S., Mariyam, Z., Habeeba, U., Panicker, A. J., Masoodi, T., Junejo, K., & Uddin, S. (2025). PI3 K/AKT/mTOR pathway and its role in breast cancer

- stem cells. In *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04297-3>
- Qian, J., Zhao, L., Xu, L., Zhao, J., Tang, Y., Yu, M., Lin, J., Ding, L., & Cui, Q. (2024). Cell Death: Mechanisms and Potential Targets in Breast Cancer Therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25179703>
- Qian, S., Wei, Z., Yang, W., Huang, J., Yang, Y., & Wang, J. (2022). The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 12(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363>
- Rajabi, A., Safaralizadeh, R., Saber, A., Pourmahdi, M., Teimourian, S., Montazeri, V., Fakhrjou, A., & Hosseinpourfeizi, M. (2025). Apoptotic effect of melatonin on ER-positive breast cancer cell lines: ADGRL4 gene expression and promoter methylation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(2), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03383-2>
- Safaroghli-Azar, A., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Nooshinfar, E., Anjam-Najmedini, A., Sadeghi, S., Rezaie-Tavirani, M., & Akbari, M. E. (2018). *Stimulatory Effect of Indolic Hormone on As2O3 Cytotoxicity in Breast Cancer Cells: NF-κB-dependent Mechanism of Action of Melatonin*.
- Sang, X., Li, L., Rui, C., Liu, Y., Liu, Z., Tao, Z., Cheng, H., & Liu, P. (2021). Induction of EnR stress by Melatonin enhances the cytotoxic effect of Lapatinib in HER2-positive breast cancer. *Cancer Letters*, 518, 82–93. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.011>
- Smolarz, B., Zadrożna Nowak, A., & Romanowicz, H. (2022). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). In *Cancers* (Vol. 14, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- Talib, W. H., Alsayed, A. R., Abuawad, A., Daoud, S., & Mahmood, A. I. (2021). Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26092506>
- Tran, Q. H., Hoang, D. H., Song, M., Choe, W., Kang, I., Kim, S. S., & Ha, J. (2021). Melatonin and doxorubicin synergistically enhance apoptosis via autophagy-dependent reduction of AMPKα1 transcription in human breast cancer cells. *Experimental and Molecular Medicine*, 53(9), 1413–1422. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00675-y>
- Upadhyay, K., Patel, F., Robin, E., Ramachandran, A. V., & Baxi, D. (2025). In-vitro Analysis of Solanum virginianum L. Extract and Melatonin: Synergistic Induction of Apoptosis in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12010-025-05335-9>
- Weisz, L., Damalas, A., Lontos, M., Karakaidos, P., Fontemaggi, G., Maor-Aloni, R., Kalis, M., Levvero, M., Strano, S., Gorgoulis, V. G., Rotter, V., Blandino, G., & Oren, M. (2007). Mutant p53 enhances nuclear factor κB activation by tumor necrosis factor α in cancer cells. *Cancer Research*, 67(6), 2396–2401. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2425>
- WHO. (2024). *Breast Cancer*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Yuan, S., Norgard, R. J., & Stanger, B. Z. (2019). Cellular plasticity in cancer. In *Cancer Discovery* (Vol. 9, Issue 7, pp. 837–851). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0015>
- Yun, S. M., Woo, S. H., Oh, S. T., Hong, S. E., Choe, T. B., Ye, S. K., Kim, E. K., Seong, M. K., Kim, H. A., Noh, W. C., Lee, J. K., Jin, H. O., Lee, Y. H., & Park, I. C. (2016). Melatonin enhances arsenic trioxide-induced cell death via sustained upregulation of Redd1 expression in breast cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 422, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.016>