Melatonin ve kanserle ilişkisi

Turgut Topal, Şükrü Öter, Ahmet Korkmaz

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Dünyanın birçok bölgesinde halen ilk üç ölüm sebebi arasında yer alan kansere çözüm bulabilmek bir yana, hastalığın seyrini düzeltmek ve yaşam süresini biraz olsun uzatmak bile önemli görülmektedir. Kanser, hücrenin normal yaşam döngüsünü kontrol altında tutan gen dengesinin bozulması sonucu düzensiz ve ölümsüz yaşam döngüsüne geçerek homeostazise zarar verir hale gelmesi olarak özetlenebilir. Birçok bilim adamı kansere karşı çözüm planları geliştirebilmek üzere çalışmalarına devam etmektedir. Bu gibi planlar arasında gündeme gelen alternatiflerden birisi de melatonindir. **Ana Bulgular:** Binlerce yıldır tanınan ve biyolojik önemi bilinen pineal bez ve bu bölgeden salınan melatoninin kanser üzerine olası etkileri ilk kez 20. yy başlarından itibaren sistematik olarak ele alınmaya başlanmıştır. O tarihlerden günümüze azımsanmayacak sayıda çalışma yapılmış olup melatoninin bir yandan doğrudan anti-kanser etkinlik gösterebileceği bilgisi yanında, kronobiyolojik düzenleyici, antioksidan ve bağışıklık sistemini destekleyici özelliklerinin de kanserle ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Araştırmalarda melatoninin birçok kanser türü üzerindeki etkinliğinin ortaya konmasının yanı sıra klasik kanser tedavileriyle beraber kullanımının genel durumu düzelttiği, klinik cevabı ve yaşam süresini artırdığı ortaya konmuştur. **Sonuç:** Bu veriler, elde edilmesi kolay ve ucuz bir molekül olan melatoninin, genel olarak hiçbir ciddi yan etkisine rastlanmamış olması ve toksik doz güvenlik sınırlarının da yüksek olması nedeniyle, kanser hastalarında destekleyici olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Melatonin, biyolojik ritim, kanser

Melatonin and its relation to cancer

Objective: To prolong the lifetime and improve the life quality is very important apart from curing the cancer which is among the first three leading cause of death in a variety of region in the world. Cancer could be summarized as the irregular and immortal life cycle of the cells through the imbalance of genes which controls the normal life cycle. By this way they harm the homeostasis. Many scientists have been continuously working on a variety of plans to cure the cancer. Melatonin is currently under investigation as an alternative among these plans. **Main findings:** The efficacies of pineal gland, the biological significance of that is known for thousand of years and its secretory product melatonin have systematically studied at the beginning of 20th century for the first time. Since then, enormous studies have been conducted in terms of its direct anti-cancer efficacy as well as a chronobiological regulator, antioxidant and immune modulator. Apart from the efficacy of melatonin on variety of cancers, when used along with classical cancer treatment protocols, researches have shown that melatonin boosts general conditions, clinical outcome and life span. **Conclusion:** These data support the idea that melatonin, which is inexpensive, easy to produce and almost free from serious side effects, might be considered as an adjuvant therapeutic in the treatment of cancer.

Key words: Melatonin, biologic rhythm, cancer

Genel Tıp Derg 2009;19(3):137-143

Yazışma adresi: Doç.Dr. Turgut TOPAL, GATA Fizyoloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik/Ankara

e-posta: ttopal@gata.edu.tr

Dünya genelinde ilk üç ölüm sebebi arasında yer alan kanser, bu yönden bakıldığında ülkemizde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Epidemiyolojisinde birçok faktör suçlanmakla beraber sigara, diyet, genetik yatkınlık,

yaşın ilerlemesi, stres, radyasyon ve virüsler bunların başında gelmektedir. Sebep ne olursa olsun, istatistiksel veriler kanser vakalarının özellikle son yüzyıl içerisinde büyük oranda arttığını göstermektedir. Dolayısıyla, bu önemli sağlık sorununa çözüm bulunması hem birçok araştırma laboratuarının öncelikli hedefi konumunda bulunmakta, hem de böyle bir çözüme ulaşmak, sağlığını kaybetmiş ve giderek daha da kaybetmeye eğilimli olan dünyamız açısından da önem taşımaktadır. Halen kesin çözüm bulmak bir yana, hastalığın seyrini düzeltmek, yaşam süresini uzatmak ve hayat kalitesini biraz olsun geliştirmek bile önem arz etmektedir. Bu makalede modern tıpta çok yönlü etkileriyle bilinen bir molekül olan melatoninin kanser ile ilişkisi ve kanserde çözüme sağlayabileceği katkı irdelenecektir.

Kanser biyolojisine genel bakış

Normal hücre, canlının temel yapı taşı olarak düzenli bir şekilde büyür, bölünür, yaşlanır ve ölür. Ancak kanser hücresi düzensiz bir şekilde sürekli büyür, sürekli bölünür ve ölmez. Kabaca normal hücre ve kanser hücresi arasındaki fark bu şekilde açıklanabilir ancak farklılığı biyolojik yönden ortaya koymak daha karmaşıktır. Çünkü normal bir hücreden kanser hücresinin ortaya çıkış sürecinde birçok mekanizma işin içine girmektedir. Bu mekanizmaların bir bölümü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Öngörülen mekanizmalardan kısaca bahsedebilmek için ilk olarak normal bir hücrenin yaşamsal döngüsüne göz atmak gerekmektedir:

Hücrenin normal yaşam döngüsü (hücre siklusu) genel olarak dinlenme ve bölünme dönemi olarak ikiye ayrılır. Dinlenme dönemi, normal yaşamsal faaliyetlerin devam ettiği ve bölünmeye göre daha uzun bir dönemdir; bu dönem G0 fazı olarak da adlandırılır. Bölünme dönemi ise mitoz'a hazırlıkların yapıldığı G1, S, G2 fazları ile mitoz'un gerçekleştiği M fazından oluşur. Kısaca, G1 fazında DNA replikasyonunda (eşlemesinde) kullanılacak olan RNA ve proteinlerin üretimi yapılır, S fazında DNA replikasyonuna başlanacak bölgeler işaretlenir ve DNA eşlenir (yani diploid hale gelir), G2 fazı ise mitoza son hazırlıkların yapıldığı dönemdir. Son olarak, M fazı hücrenin tamamen iki eş hücre haline geldiği mitoz bölünme aşamasıdır (1). Bu dönemlerin başlaması, zamanlaması ve tüm bu işlevlerin hatasız olarak yürütülmesi çok sayıda kontrol görevi üstlenmiş proteinin mükemmel uyumu ile sağlanır. Bu sırada ara ara ortaya çıkabilen aksaklıklar hemen başka proteinler tarafından düzeltilir ve sistem hatasız olarak yürütülmeye çalışılır. Bu kontrol proteinlerinin sentezi bazı genlerle düzenlenmiştir ki, bunlar protoonkogenler, tümör baskılayıcı genlerdir (TSG; tumor supressor gene). Normalde protoonkogenler ve TSG'lerin aktiviteleri denge halindedir. Bu dengenin protoonkogenler yönüne bozulması kansere engel olan bazı proteinlerin sentezinin azalmasına ve kanser gelişimine neden olabilir. Buna göre, çeşitli mutasyonların, yani çeşitli etmenlerle DNA zincirinde bozulmaların meydana gelerek bu dengeyi bozduğu düşünülmektedir. Başka bir görüşe göre ise, çeşitli epigenetik modifikasyonlar yoluyla bazı TSG gen gruplarının susması bu dengeyi bozabilmektedir (2).

Bunun yanında, böyle bir patogenetik süreç sonunda oluşan kanser hücrelerinin ölümsüz olması ve sürekli bölünebilmesinin ne şekilde olduğu da izah edilmesi gereken noktalardandır. Bu noktada iki önemli kavramdan, yani telomeraz aktivitesi ve apoptozisden bahsetmek yerinde olur. Telomerler normalde kromozomların uç bölgelerinde bulunan ve her mitoz sırasında kesilerek kısaltılan kromozoma ait yapılardır. Telomerler hücre yaşam sürecindeki bölünmeler esnasında gittikçe yani yaşlandıkça kısalır ve bunun sonucunda hücre ölüme doğru gider. Ancak genelde kanser hücresinin bir özelliği olarak ön plana çıkan artmış telomeraz enzim aktivitesi telomerlerin kısalan parçalarını tamamlama özelliğine sahiptir. Bu şekilde, kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesinin yüksek olması nedeniyle bölünme miktarı sınırlandırılamaz (3). Bir diğer kavram olan apoptozis ise kısaca hücre intiharı veya kontrollü (programlanmış) hücre ölümü olarak adlandırılır. Kaba bir benzetme ile apoptozis adeta normal vücut hücresinin fizyolojik işleyiş ve sürece baş kaldırmaması için alınmış bir tedbir gibidir ve bu şekilde hücre anarşisi, yani kanser hücresi oluşumu engellenmiştir (4).

Normal şartlarda DNA hasarları hücreler yaşlandıkça giderek artar. Yine normal şartlarda, hücre içinde DNA hasarına duyarlı Poly ADP riboz polimeraz gibi bazı proteinler sayesinde DNA hasarı giderilir (5). Bu hasar veya hasarlar ortadan kaldırılamaz ise, bu

defa caspase gibi proteinlerin harekete geçmesi ile hücre kendi kontrolü altında kendini yok eder. Bu şekilde apoptozis ile kanser hücresine dönüşme ihtimali olan hücrelerin yok edilmesi sağlanır (6).

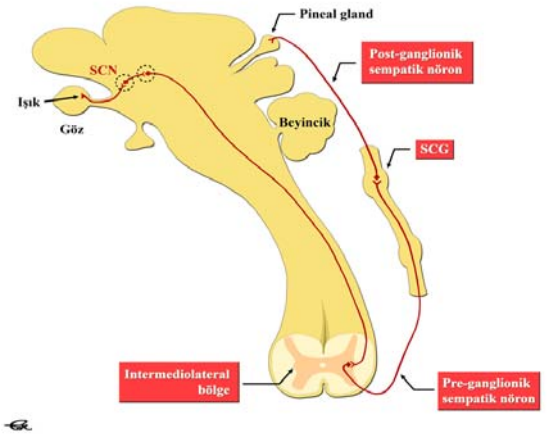
Toparlayacak olursak, yukarıda özet olarak sunduğumuz oluşum biyolojisi ışığında kanser, hücrenin normal yaşam döngüsünü kontrol altında tutan gen dengesinin bozulması ile düzensiz ve ölümsüz yaşam döngüsüne geçmesi, böylece vücut homeostazisine katkı sağlama kaygısı olmadan bağımsız yaşar hale gelmesi, hatta homeostazise zarar vermesi olarak tanımlanabilir (1).

Melatonin

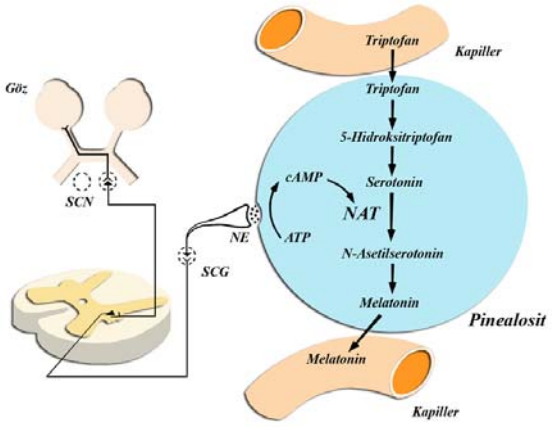
Kimyasal formülü N-asetil–5-metoksitriptamin olarak ifade edilen melatonin, küçük ve lipofilik bir moleküldür. Pineal bezin (epifiz) en önemli ürünüdür ve salgısı sirkadien bir ritim gösterir. Ortam ışıklanmasına duyarlı olan melatonin salınımı, geceleri gündüze göre 7–10 kat daha fazladır. Günün aydınlaması ile retinadaki reseptörler uyarılır, optik sinir aracılığıyla bu uyarılar suprakiazmatik çekirdekteki (SCN) hücrelere taşınır, bu hücrelerden kalkan baskılayıcı (inhibitör) uyaranlar ise üst servikal gangliyon (SCG) hücrelerinin uyarı üretmesini engeller. Dolayısıyla SCG'den pineal beze giden adrenerjik yolaklar aydınlık ortamda uyarı üretemez. Ancak gece ortamın kararmasıyla SCG üzerindeki inhibitör baskı kalkar ve pineal bezi hem α hem de β adrenerjik yolakları ile uyarır (Şekil 1).

Gelen uyaranlar pineal bezin asıl hücreleri olan pinealositlerde, G proteinleri aracılığıyla N-asetil transferaz (NAT) enziminin aktif hale geçmesini sağlar. Pinealositlerce gün boyu aktif transportla kandan alınıp işlenerek serotonine dönüştürülen triptofan aminoasidi, gece karanlığında aktive olan bu NAT enzimi ile tetiklenen zincirleme tepkimelerle melatonine dönüştürülür (Şekil 2). Üretilmiş olan bu melatonin yüksek lipofilik özelliği sayesinde serbest difüzyonla hücre zarını kolayca geçer ve kanda % 60-70 oranında albümine bağlanarak taşınır. Yarılanma ömrü 20-40 dk kadardır (7,8).

Melatoninin çevresel, hormonal, yaş vb faktörlere bağlı olarak yaygınlığı değişmekle beraber birçok dokuda reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir.



Şekil 1. Melatoninin pineal bezden aydınlık-karanlık döngüsüne göre salgılanma mekanizması. Işık retina ve SCN üzerinden SCG'yi inhibe eder. Bu nedenle aydınlık periyod boyunca SCG pineal bezi uyaramaz. Karanlıkta retinal inhibisyon kalkar ve SCG adrenerjik yolak üzerinden pineal bezi uyarır. Bu uyarı karanlık periyod boyunca pineal bezden melatonin salgılanmasına neden olur.



Şekil 2. Melatoninin pinealositlerde sentezi ve salgılanması. Melatonin salgılanmasında hız kısıtlayıcı enzim NAT'dir. Karanlıkta SCG'den kalkan uyarılar, cAMP yolağı ile NAT aktivasyonuna neden olur ve melatonin üretimi artar.

Özellikle santral sinir sisteminde melatonin reseptörleri çok yaygındır. Ayrıca melatonin, reseptör çeşitliliği yönüyle birçok molekülden farklı bir özelliğe sahiptir: Buna göre, melatoninin hücre zarı, sitoplazması ve çekirdeğinde bulunan üç farklı reseptör tipi tanımlanmıştır ve bunların da alt tipleri

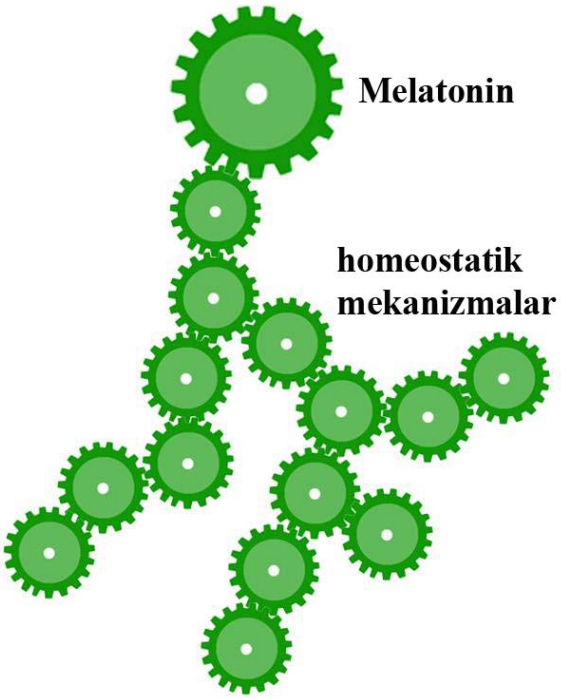
vardır. Hücre zarında G protein aracılı etki gösteren yüksek afiniteli (MT1) ve düşük afiniteli (MT2) reseptörleri, sitoplazmada Ca-kalmodulin reseptörleri, çekirdeğinde ise retinoid Z ve O reseptörleri ayırt edilmiştir (9). Bu reseptör çeşitliliği sayesinde melatonin farklı dokularda farklı işlevler gösterebilen çok yönlü bir molekül olarak dikkat çeker. İşlev ve etkileri arasından şu ana kadar keşfedilmiş olanlardan ön plana çıkanları kronobiyolojik düzenleyici, uyku düzenleyici, antioksidan, immün destekleyici, anti-kanser, kan basıncı düzenleyici, üreme fonksiyonları düzenleyici şeklinde sıralayabiliriz (8,10,11).

Melatoninin kanserle ilişkisi

Birçok vücut hücresinde reseptörü bulunan melatoninin bu çok yönlü özelliklerinden hangisi veya hangilerinin kanser ile ilişkilendirilebileceği, son dönem araştırmaların sıkça üzerinde durduğu bir konudur. Öyle görünüyor ki, saf anti-kanser etkisinin yanında kronobiyolojik düzenleyici, antioksidan ve immün destekleyici özellikleri de kanser süreciyle ilişkilidir (10,12). Şimdi, bu özellikler üzerinden melatoninin kanser ile olası ilişkilerini biraz daha açmaya çalışacağız.

Bir kronobiyolojik düzenleyici olarak melatonin:

Melatonin, SCN'den gelen uyarılarla birlikte vücudun zamanlayıcısı gibi davranan bir hormondur; yıllara, mevsimlere, günlere, saatlere bağlı salgı değişimleriyle tüm hücrelere bilgi verir. Bu sayede tüm vücut hücre ve dokularının işlevlerinin uyum içersinde yürütülmesine katkıda bulunur. Yani ortam şartlarıyla da bağlantılı olarak protein üretimi, salgı, bölünme, enerji tüketimi vb birçok fizyolojik işlev vücut homeostazisi bütününde, tıpkı birbirleriyle bağlantılı bir çarklar zinciri gibi (Şekil 3) hassas ve dengeli bir şekilde çalıştırılır. Hücresel işlevlerin kontrolünün temelinde genlerin kontrolü yatar. Kansere özel olarak ise protoonkogenler ve TSG arasındaki dengenin kontrolü yatar. Bu dengenin devamlılığı açısından melatoninin hücrelerdeki saat genlerini (clock genes) epigenetik olarak kontrol eden bir üst denetleyici görevi üstlendiği düşünülebilir. Bu düşünceye göre melatoninin salgı döngüsünü bozabilecek etmenler kansere eğilimi artırabilir (13).



Şekil 3. Melatoninin homeostatik mekanizmaları kontrolü

Bir antioksidan olarak melatonin:

Melatoninin kanser oluşumunu engelleyebilecek ve kanser oluştuktan sonraki süreçte tabloyu hafifletebilecek bir başka özelliği kuvvetli antioksidan aktivitesidir. Yer yer çeşitli kimyasal ajanlar veya başka faktörlerle tetiklenen oksidatif stres reaksiyonları kanserleşme eğilimindeki DNA hasarlarına yol açabilmektedir. Güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olan melatonin bu DNA hasarlarını önleyerek olası bir kanser gelişimine engel olabilir (14).

Genel olarak melatoninin antioksidan özelliğini iki ana etki altında toplayabiliriz: Birincisi reseptörden bağımsız olarak oksidan maddeye (serbest radikal, reaktif oksijen türevi vb.) elektron sağlaması yoluyla olan doğrudan süpürücü etki, ikincisi ise endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirmek yoluyla gösterdiği indirekt etkisidir. Direkt süpürücü etkisiyle süperoksit (O_2^{-}), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^{-}), peroksinitritler ($ONOO^{-}$) gibi radikal ve reaktif maddeleri zararsız hale getirdiği gösterilmiştir. İndirekt etki olarak ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px),

glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırdığı ve peroksinitritlerin artışına neden olabilen uyarılabilir (indüklenebilir) nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ettiği ortaya konmuştur. Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, β-karoten vs.) farklıdır. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve "suicidal veya terminal antioksidan" olarak nitelendirilir (15). Ayrıca melatonin kanser gibi kronik oksidatif stres oluşturan hastalıklarda, birçok seviyede etki ederek ortaya çıkan kısır döngüyü engeller (Şekil 4) (16).

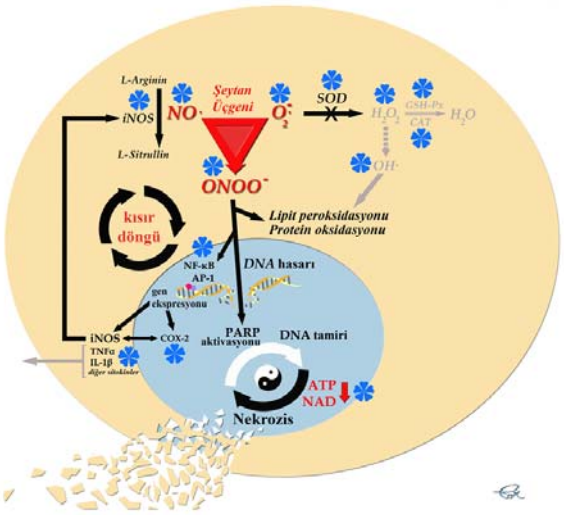
İmmün destekleyici olarak melatonin:

Melatoninin bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi sadece kansere karşı değil, başka birçok hastalığa karşı da organizma savunmasına katkı sağlar. Yapılan araştırmalarda melatoninin, interlökin–2, interferon-gama gibi sitokinlerin salgısını artırarak immün sistemin en önemli komponentlerinden olan T yardımcı lenfositlerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında özellikle kansere karşı savunmada önemli bir immün sistem hücresi olan doğal öldürücü hücrelerin de artışına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün salgısını artırdığı, interlökin–1 (IL-1), tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF-α), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor), kök hücre faktörü gibi sitokinlerin gen ekspresyonlarını kontrol ettiği ve immün hücrelerin apoptozisinin güçlü bir inhibitörü olduğu ortaya konmuştur (10,17).

Doğrudan anti-kanser olarak melatonin:

Diğer üç özelliğin yanında, melatoninin kanser hücreleri üzerine olan saf anti-kanser etkinliği de gösterilmiştir. Örneğin, kanser hücresi büyüme faktörlerinden olan linoleik asitin kanser hücresine girişini sağlayan reseptörlerini azalttığı ortaya konmuştur (18).

Bunun yanında, yukarıda melatoninin sitoplazma reseptörü olan Ca-kalmodulin kompleksi üzerinden de etkili olabildiğinden söz edilmişti. Ca-kalmodulin



Şekil 4. "Korkmaz A, Topal T, Oter S, Tan DX, Reiter RJ. Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin. Mini Rev Med Chem 2008 Oct; 8(11): 1144-53" ve "Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. Mol Med 2009 Jan-Feb; 15(1-2): 43-50" adlı yayınlarda açıklanan şeytan üçgeni mekanizması ve melatoninin etki ettiği bölgeler (şekilde mavi yoncalarla belirtilen yerler).

aktivasyonu hücre siklusunda G_0 fazından bölünme aşamasına geçişte ve S ve M fazlarının başlamasında önemli görevler üstlenmektedir. Melatonin ise kalmodülini kalsiyumdan uzaklaştırarak hücre siklusunu yavaşlatır. Bu etkisini kanser hücreleri üzerinde de göstererek tümörün büyümesini yavaşlatıp (antimitojenik) adeta kanser hücrelerini uyutur (12).

Yeni gelişen bir araştırma konusu olan epigenetik düzenlemelerin kronik hastalıklar ve kanserle ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiş ve bozulmuş epigenetik mekanizmaların kanser patogenezinde önemli rol oynadığı ortaya koymuştur. DNA dizisinde kodlanmayan, nesilden nesile aktarılabilen ve gen ekspresyonunu doğrudan etkileyen epigenetik mekanizmaların, kanser oluşum sürecinde TSG suskunlaşmasına neden olduğu ve hücrelerdeki protoonkogen/TSG dengesini bozduğu açıkca gösterilmiştir (19). Son yıllarda artan çalışmalar melatoninin önemli bir epigenetik düzenleyici olduğunu ortaya koymuştur (20-22). Melatoninin

güçlü bir epigenetik düzenleyici olduğunun ortaya çıkması, özellikle meme kanserinin tedavisinde nasıl pekçok yolağı çalıştırdığının daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur (23,24).

Melatoninin kanserde kullanımının dünü ve bugünü

Bergmann ve Engel'in 1935-1952 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda pineal bez ekstrelerinin deney hayvanlarında büyümeyi geciktirdiğinin ortaya konması, bunun kanser büyümesini de geciktirebileceği fikrini doğurmuştur. Kısa süre sonra (1956-1957) Altieri ve Sorrentino İtalya'da, Bibus ise Viyana'da pineal bez ekstrelerini prostat kanserli olgular üzerinde uygulamış ve sonuçta kanserin kontrol altına alınmasının yanı sıra hastaların ağrılarının da azaldığını ve genel durumlarının iyileştiğini gözlemlemişlerdir. 1958 yılında Lerner'in pineal bezin ana ürünü olan melatonini keşfinden sonra pineal bezin kanser üzerine etkilerinin araştırılması kolaylaşmış, özgünlük ve hız kazanmıştır. 1960-1970'li yıllarda deneysel kanser modellerinde cerrahi olarak pineal bezin çıkartılmasının kanser büyümesini artırdığının gösterilmesi önceki çalışmaları desteklemiş ve değerlerini artırmıştır. 1976 yılında Vera Lapin'in diğer deneysel kanser çalışmaları yanında insan kanseri hücre kültürlerinde melatoninin kanser hücrelerini baskılayıcı etkinliğini göstermesi bu yöndeki görüşe iyice kuvvet kazandırmıştır (25).

Günümüzde ise melatonin ve kanser çalışmalarının büyük çoğunluğu meme kanseri modelleri üzerinde yapılmaktadır. Mevcut çalışmalar melatoninin gece uygulamalarının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Kanser gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının önemli olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. Özellikle gece ışık altında çalışan kadınlarda kanser insidansının arttığı ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle tümör büyüme hızı arasında doğru orantının varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26-29).

Melatoninin -tümör hücresi aktivitesi konusunda önemli bir kriter olarak görülen- telomeraz aktivitesini in vivo ve in vitro koşullarda azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca, melatoninin kanser tedavisinde uygulanan radyoterapi ve kemoterapiye klinik cevabı olumlu yönde etkilediği, yan etki sıklığını azalttığı ve yaşam süresini artırdığı yönünde de bulgular vardır. Bu konuya odaklanmış daha çok sayıda çalışma sıralamak mümkün: Özetle, melatoninin in vitro ve in vivo koşullarda birçok kanser türü (örneğin; meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, uterus kanseri, over kanseri, hipofiz tümörü, melanomalar, lösemi) üzerine iyileştirici etkinliğini gösteren araştırmalar (12,25,30) literatürde mevcuttur.

Sonsöz

İnsanlığın birçok sağlık probleminin ortaya çıkışında rol oynayan fizyolojik olmayan çevresel faktörlere bir çözüm üretilmesi önemli bir yükümlülük haline gelmiştir. Bu şekilde, sanayi devrimiyle birlikte sıklığı giderek artan hastalıklar arasında kanser de bulunmaktadır. Buna en önemli sebepler olarak kimyasal ve radyoaktif toksik ortamın önlenemeyen artışı, stres artışı, diyet alışkanlıklarının değişmesi/bozulması ve gecelerin aydınlanması gösterilebilir. Bunlar arasından, özellikle "gecelerin aydınlanması" melatoninin fizyolojik salgı düzenini bozması ve dolayısıyla etkinliğini azaltması yönüyle önemlidir. Melatonin organizma bütününün uyumlu işleyişinde çok önemlidir. Üst düzey organizmalarda tüm sistemlerin fonksiyonları dönen çarklar gibi birbirine bağlıdır ve bir dokuda ortaya çıkan bir sorun bu şekilde diğer bölgelere de yansıyabilmektedir. Bu yönüyle melatonin bu çark sisteminin en üstündeki ritm verici gibi görünmektedir (31,32).

Melatonin döngüsünün sağlığı, sadece kanser yönüyle değil aynı zamanda organizma homeostazisinin korunması yönüyle de önemlidir. Kanserde endojen melatonin ritmini korunmanın yanı sıra özellikle akşam saatlerinde farmakolojik dozlarda melatonin kullanmanın da yararı olabileceği görüşü kuvvet kazanmaktadır. Öte yandan, çok yüksek melatonin dozlarıyla yapılan toksisite çalışmalarında hiçbir önemli yan etkiye rastlanmamış olması bu molekülün güvenilirliği yönünde önemli bir destektir. Melatonin ayrıca ucuz ve kolay ulaşılabilen bir moleküldür (18).

Kaynaklar

1. Rieter PT. The biology of cancer Genetics Seminars Oncology Nursing 2004;20:145-54.

2. Park BH, Vogelstein B. Tumor-suppressor genes. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, ed: Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton, Ontario, BC: Decker Inc: 2003;87-105.

3. Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 2003;21:2034-43.

4. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. J Clin Oncol 1999;17:2941-53.

5. Korkmaz A, Kurt B, Yildirim I, Basal S, Topal T, Sadir S et al. Effects of poly(ADP-ribose) polymerase inhibition in bladder damage caused by cyclophosphamide in rats. Exp Biol Med (Maywood) 2008;233:338-43.

6. Okun I, Balakin KV, Tkachenko SE, Ivachtchenko AV. Caspase activity modulators as anticancer agents. Anticancer Agents Med Chem 2008;8:322-341.

7. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997;336:186-95.

8. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endoc Rev 1991;12:151-80.

9. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. Biomed Pharmacother 2006;60:97-108.

10. Reiter RJ. Melatonin: Clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17;273–85.

11. Reiter RJ, Korkmaz A. Clinical aspects of melatonin. SMJ 2008 Nov;29:1537-47.

12. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: Progress and Promise. Cancer Res 2006;66:9789-93.

13. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: A review. Crit Rev Oncog 2007;13:303-28.

14. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. J Pineal Res 2004;37:213-14.

15. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. Mol Med 2009;15:43-50.

16. Korkmaz A, Topal T, Oter S, Tan DX, Reiter RJ. Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin. Mini Rev Med Chem. 2008;8:1144-53.

17. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJ. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. Int J Exp Pathol 2006;87:81-7.

18. Reiter RJ, Gultekin F, Flores LJ, Terron MP, Tan DX. Melatonin: Toplum sağlığını geliştirmek için potansiyel kullanımı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006;5:131-58.

19. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet 2007;8:286-98.

20. Irmak MK, Topal T, Oter S. Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system. Med Hypotheses 2005;64:1138-43.

21. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? J Pineal Res 2008;44:41-4.

22. Sharma R, Ottenhof T, Rzeczkowska PA, Niles LP. Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17.2 neural stem cells. J Pineal Res 2008;45:277-84.

23. Korkmaz A, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in the epigenetic regulation of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009;115:13-27.

24. Korkmaz A, Tamura H, Manchester LC, Ogden GB, Tan DX, Reiter RJ. Combination of melatonin and a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist induces apoptosis in a breast cancer cell line. J Pineal Res 2009;46:115-6.

25. Bartsch C, Bartsch H. The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrialized societies. Cancer Causes Control 2006;17:559–71.

26. Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: Current evidence and ongoing studies in Denmark. Cancer Causes Control 2006;17:531–37.

27. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: A summary of the evidence and studies in Seattle. Cancer Causes Control 2006;17:539–45.

28. Moser M, Schaumberger K, Schernhammer E, Stevens RG. Cancer and rhythm. Cancer Causes Control 2006;17:483–87.

29. Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD. Does architectural lighting contribute to reast cancer? J Carcinog 2006;5:20.

30. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. Biochim Biophys Acta 2006;1757:573-89.

31. Korkmaz A, Topal T. Modern yaşam tarzı ve yeni hastalıklar: metabolik sendrom örneği. Türk Silahlı Kuvvetleri Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006;5:307-16.

32. Topal T, Korkmaz A. Metabolik sendrom. Sendrom 2007;19: 37-45.