

The effect of melatonin on breast cancer treatment

Meme kanseri tedavisinde melatoninin etkisi

Derya Şimşekli ^{1*}

¹ Ardahan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ardahan, Türkiye

ABSTRACT

This review is designed as a traditional review to determine the effects of melatonin on breast cancer. Breast cancer occurs as a result of abnormal and uncontrolled cell proliferation. It is one of the most common cancers among women in Turkey and globally. When diagnosed early, breast cancer offers a high chance of cure. Treatment options include chemotherapy, surgery, radiotherapy, and hormone therapy. Melatonin, used in addition to these treatments, has been reported to have positive effects on the disease process and treatment-related complications. Melatonin, with its antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, antiestrogenic, antiangiogenic, and immunomodulatory effects, can inhibit cell growth in breast cancer treatment. Furthermore, when used in addition to chemotherapy and radiotherapy, it has been found that it can enhance the body's sensitivity to these treatments, enhance the effectiveness of the treatment, improve patients' quality of life, and reduce fatigue. Further high-quality randomized controlled trials are recommended for the use of melatonin during chemotherapy and radiotherapy in patients with breast cancer.

 0000-0002-3904-951X

*Sorumlu Yazar:
Derya Şimşekli
Ardahan Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik
Bölümü, Ardahan, Türkiye
e-mail:
deryasimsekli@ardahan.edu.tr

Gönderilme Tarihi: 01/05/2025
Kabul Tarihi: 01/10/2025
Yayınlanma Tarihi: 29/10/2025

Cite this article: Şimşekli D.
The effect of melatonin on
breast cancer treatment. Ağrı
Med J. 2025; 3(3):139-146.

Keywords: Chemotherapy, Breast cancer, Melatonin, Radiotherapy

ÖZ

Bu derleme meme kanseri sürecinde melatoninin etkilerini belirlemek amacıyla geleneksel derleme olarak tasarlanmıştır. Meme kanseri, memedeki hücrelerin anormal ve kontrolsüz şekilde çoğalması sonucunda meydana gelmektedir. Türkiye ve dünyada görülme oranları bakımından kadınlar arasında ön sırada olan kanser türlerinden biridir. Meme kanseri, erken teşhis edildiğinde tedavi şansı yüksek olan bir kanser türüdür. Meme kanseri tedavisinde kemoterapi, cerrahi tedavi, radyoterapi ve hormonoterapi yer almaktadır. Bu tedavilere ek olarak kullanılan melatoninin, hastalık sürecinde ve tedaviye bağlı gelişen sorunlar üzerindeki olumlu etkileri bildirilmiştir. Melatonin, antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antiöstrojenik, antianjiyojenik ve immünomodülatör etkileriyle meme kanseri tedavisinde hücre büyümesini engelleyebilir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi sürecine ek olarak kullanıldığında bu tedavilere vücudun duyarlılığını artırarak tedavinin etkisini arttırabileceği, hastaların yaşam kalitesinde artma meydana getirerek yorgunluğu azaltabileceği tespit edilmiştir. Melatoninin, meme kanseri olan hastaların kemoterapi ve radyoterapi sürecinde kullanılarak kanıt değeri yüksek daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Meme kanseri, Melatonin, Radyoterapi

GİRİŞ

Meme kanseri, mortalite ve morbidite hızını arttıran, kadınlarda en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biridir. Erken tespit edildiğinde tedavi oranları oldukça yüksek ve ölüm oranı düşüktür. Hastalık özellikle memelerde ele gelen kitlenin hissedilmesi veya rutin taramalar esnasında kitlenin tespit edilmesi ile teşhis edilebilir. Tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi ve hormonoterapi yer almaktadır. Hastalığın tedavi sürecinin her aşamasının çeşitli komplikasyonları bulunmaktadır (1). Tedavi sürecinde yaşanan bu komplikasyonların azaltılmasında tamamlayıcı ve alternatif olarak bazı uygulamalar yer alabilmektedir (2). Melatonin, meme kanserinde biyolojik etkileri araştırılan ve tamamlayıcı tedavi potansiyeli bulunan bir moleküldür (3).

Melatonin, epifiz bezinden salgılanan bir nörohormondur. Vücutta sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumludur. Yapılan araştırmalarda melatoninin, güçlü bir antioksidan, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca melatoninin meme kanserinde, östrojene bağlı hücre uyarımını bozarak, östrojenle indüklenen hücre proliferasyonunu azalttığı bildirilmiştir (4).

Bu derleme makale, dünya genelinde ve ülkemizde kadınlarda sık görülen meme kanserinin tedavisinde melatonin kullanımının etkilerini incelemek amacıyla hazırlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu derleme, meme kanseri tedavi sürecinde melatoninin rolünü açıklamak amacıyla literatür incelemesi yöntemiyle hazırlanmıştır. Bir sistematik derleme protokolü içermemektedir. PubMed, Scopus ve Google Scholar veri tabanlarında, “melatonin”, “meme kanseri” ve “tedavi” anahtar kelimeleri ve bu terimlerin kombinasyonları ile Türkçe ve İngilizce dillerinde tarama yapılmıştır.

Bu taramada tarih sınırlaması olmaksızın, tam metnine ulaşılabilen çalışmalara erişilmiştir. Meme kanseri tedavisinde melatoninin rolünü ele alan, makaleler dahil edilmiştir. Meme kanseri ile ilişkili olmayan, tedaviye odaklanmayan veya melatonin konusunu içermeyen çalışmalar hariç tutulmuştur.

Meme Kanseri

Meme kanseri, memedeki hücrelerin anormal ve kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile gelişen, kötü huylu (malign) tümör oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Erken müdahale edilmezse, tümör büyüyebilir, çevre dokulara yayılabilir, metastaz yapabilir. Meme kanseri, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen birçok risk faktörünün birleşimiyle ortaya çıkabilir. Kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türüdür (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılı verilerine göre meme kanserinin, 2022 yılında dünya genelindeki 670 bin kişinin ölümüne neden olduğu kaydedilmiştir. Yine aynı yıl itibarıyla 185 ülkenin 157'sinde kadınlarda en sık görülen kanser olduğu bildirilmiştir (5). Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund, WCRF) 2022 yılı

verilerine bakıldığında ise bu anlamda net bir sayı bildirilmiş ve 2022 yılında 666103 kadının meme kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (6).

Türkiye’de 2017 yılı verilerine göre, kadınlarda en sık görülen kanserin meme kanseri olduğu ve insidansının %5,8 olduğu bildirilmiştir (7). Meme kanseri insidans oranı, özellikle büyük şehirlerde artış göstermekte olup, kırsal alanlarda daha düşük seviyelerde kalmaktadır. Ancak, son yıllarda kentsel ve kırsal ayrımının giderek daha belirsiz hale gelmesi nedeniyle, tüm Türkiye genelinde meme kanserinin artan bir seyir gösterdiği söylenebilir. Meme kanseri sıklığı, yaşla birlikte artan bir eğilim gösterir. Türkiye’de en sık görülen yaş grubu 50-69 yaş arasında olup, bu yaş aralığındaki kadınlarda erken teşhisle birlikte tedavi başarısı daha yüksektir. Ancak, 40 yaş altındaki kadınlarda da meme kanseri vakaları görülmekte, bu vakaların genetik faktörler veya aile öyküsü gibi risk faktörleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (8).

Meme Kanserinin Risk Faktörleri

Meme kanseri tanısından önceki ve sonraki süreçte risk faktörlerinin belirlenmesi, değiştirilebilen risk faktörlerine maruziyetin azaltılmasını sağlamak için oldukça önemlidir. Meme kanserine yakalanma riskini etkileyen faktörler kendi içerisinde değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler olarak ele alınmaktadır. Bu faktörlere Tablo 1’de yer verilmiştir (9).

Meme kanseri vakalarının %5-10’unu kalıtsal meme kanseri oluşturmaktadır. Özellikle birinci derece akrabaları arasında meme kanseri olan bireylerde görülme oranı daha yüksektir. Genetik geçişli meme kanserinde *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde mutasyon görülebilmektedir. Bu genlerin dışında *PTEN*, *TP53*, *CDH1* ve *STK11* genlerindeki mutasyonlarında meme kanserine yol açabildiği bildirilmiştir. Östrojen seviyesindeki anormal artış hücre çoğalmasını ve hücre döngülerini etkileyerek DNA’daki oksidatif hasara neden olabilmektedir. Bu durum da meme kanseri gelişimine neden olabilmektedir. Östrojen maruziyetinin süresini etkileyen menarş ve menopoz yaşı da kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (9). D vitamini ile meme kanseri riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada D vitamini seviyesi normal olan kadınlara göre D vitamini eksikliği olan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin %27 daha fazla olduğu bildirilmiştir (10).

Meme Kanserinin Tanısı

Meme kanseri tanısı, taramalar ve klinik değerlendirme süreçleri sonucunda yapılan değerlendirmelerle konulmaktadır. Tanıda kullanılan yöntemler üç başlık altında ele alınabilir. Bunlar, tarama yöntemleri, klinik değerlendirme, moleküler ve patolojik incelemelerdir.

Tarama yöntemleri arasında yer alan mamografi, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksekliği, mortaliteyi azaltmadaki etkinliği ve uygulanabilirliği nedeniyle meme kanseri taramalarında ve kanser sonrası takip sürecinde ilk sırada tercih edilmektedir (11). Türkiye’de ulusal tarama programları kapsamında, 40–69 yaş arasındaki kadınlara iki yılda bir mamografi çekilmesi önerilmektedir (12). Diğer tarama yöntemleri arasında, meme ultrasonu, manyetik

rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yer almaktadır (13).

Meme Kanserinin Sınıflandırılması ve Semptomları

Meme kanseri sınıflaması, tümörün histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre yapılmaktadır. Sınıflamada tümörün histopatolojik özelliği, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2), tümörün hormonal duyarlılık oranları oldukça önemlidir (12).

Histopatolojik sınıflamada, invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom en sık görülen kanser türleridir. Tübüler, müsinöz ve medüller karsinomlar ise daha nadir görülen meme kanseri türleridir.

Moleküler sınıflama ise tedavi planının bireyselleştirilmesi için önemlidir. Moleküler sınıflamada dört farklı alt tip bulunmaktadır. Bunlar, luminal A (ER pozitif, PR pozitif, HER2 negatif veya düşük proliferasyona sahip), luminal B (ER pozitif, PR negatif, HER2 pozitif veya negatif, yüksek proliferasyona sahip), HER2 pozitif (HER2 proteinini aşırı eksprese eden, ER negatif, PR negatif) ve üçlü negatif tümör (ER, PR, HER2 negatif) yer almaktadır (12,14). Meme kanseri semptomlarına bakıldığında memelerde veya koltuk altında ele gelen kitle, meme veya koltuk altında ağrı, meme boyutunda değişiklik, meme ucunda içe veya dışa çökme, memelerde asimetrisinin olması, meme yüzeyinde şişlik, kızarıklık, meme başında akıntı ve kanamadır. Yapılan bir çalışmada kadınların ilk fark ettiği semptomun %72 oranında memede kitle olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kadınların %50'si tespit ettikleri semptomları önemsiz bulduğunu belirtmiştir (15).

Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi, tümörün evresine, biyolojik özelliğine ve hastanın genel sağlık durumuna göre belirlenmektedir.

Temelde üç tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bunlardan ilki cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavide tümörün evresine göre memenin tamamen çıkarıldığı mastektomiden, sadece kitlenin veya koltuk altı lenf bezlerinin alınmasına kadar farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Diğer bir tedavi yöntemi radyoterapidir. Bu tedavi yöntemi meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların tamamına uygulanmaktadır. Meme kanseri tedavisinde yer alan diğer tedavi türleri ise kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, endokrin tedavi, neoadjuvan tedavi, metastatik hastalıkta yapılan tedavi olarak alt gruplara ayrılan sistemik tedavilerdir. Meme kanseri tedavileri esnasında birçok komplikasyon meydana gelebilmektedir. Bunlardan özellikle kemoterapi hastaların yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir (12,13).

Melatonin ve Meme Kanseri İlişkisi

Meme kanserinin tedavisinde semptomların, ağrının ve çeşitli nedenle oluşan komplikasyonların yönetiminde tamamlayıcı ve alternatif tedavilere başvurulabilmektedir. Bu tedaviler; alternatif tıbbi sistemler, biyoloji temelli uygulamalar, enerji tedavileri, zihin-vücut temelli yaklaşımlar ve manipülatif ve

vücut temelli yaklaşımlar şeklinde beş gruba ayrılabilir. Bunlardan biyolojik temelli uygulamalar içerisinde melatonin, bitkisel ürünler, probiyotikler ve vitaminler yer almaktadır (2,16).

Melatonin, meme kanseri patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Araştırmalar, melatoninin özellikle östrojene bağımlı hücre sinyallerini bozarak tümör hücre proliferasyonunu azalttığını ve tümör büyümesini engellediğini ortaya koymuştur.

Melatoninin, prostat kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri ve osteosarkomda antitümör etki gösterdiği belirlenmiştir (17–20). Prostat kanserinde, melatonin p53 tümör baskılayıcı proteini aktive ederek LNCaP hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü indükleyerek, hücre proliferasyonunun baskılanması ve tümör büyümesini sınırlandırılmasını sağlayarak etki eder (19). Pankreas kanserinde ise p38 MAPK ve JNK sinyal yollarını aktive ederek apoptozu arttırmakta, ayrıca ERK1/2 ve NF- κ B yollarını inhibe ederek hücre proliferasyonunu baskılayarak etki etmektedir (20). Meme kanserinde özellikle östrojene bağımlı hücre sinyalini bozarak östrojenle uyarılan hücrelerin proliferasyonunu azaltır. Yapılan araştırmalarda meme kanserli bireylerdeki melatonin seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (21,22). Gece vardiyasında çalışan kadınlarda melatonin sentezindeki bozulmanın da meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir (23). Melatonin düzeyindeki azalma, meme kanseri için bilinen bazı risk faktörleriyle ilişkilidir. Örneğin gece vardiyasında çalışma, sirkadiyen ritim bozuklukları ve uyku düzensizlikleri pineal bez melatonin üretimini azaltır ve östrojen düzeylerinde yükselme meydana gelebilir. Obezite, hormonal dengesizlikler ve menopoz öncesi dönemde yüksek östrojen maruziyeti de melatonin-östrojen dengesini bozarak tümör gelişimini kolaylaştırabilir. Dolayısıyla melatonin, hem biyolojik mekanizmalarla hem de risk faktörleri üzerinde koruyucu bir rol oynayabilir. Bu açıdan meme kanseri sürecinde veya korunmak adına melatonin takviyesinin faydalı olabileceği söylenebilir (21,24).

Melatoninin meme kanseri üzerindeki biyolojik etkileri birçok farklı mekanizma ile önerilmiştir (4,25). Bunlar:

- Melatonin reseptörü 1 (MT1) ve melatonin reseptörü 2 (MT2)'ye bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive edip, kanser hücrelerinin büyümesini engeller ve apoptozu teşvik eder.
- Melatonin, östrojen sentezini azaltarak, östrojen reseptörlerinin aktivitesini baskılayarak ve progesteron reseptörlerini inhibe ederek meme kanseri hücrelerinin büyümesini önleyebilir.
- Melatonin, büyüme faktörlerinin üretimini baskılayarak ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) pozitif meme kanseri hücrelerindeki aktiviteyi düşürerek tümörün büyümesini önleyebilir.
- Tümör hücrelerinin yeni damar oluşturmalarını engelleyebilir.
- Doksorubisin gibi bazı kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında bu ilacın etkisini artırabilir.
- Radyoterapi öncesinde uygulandığında östrojen sentezini baskılayarak, kanser hücrelerinin radyoterapiye duyarlılığını artırabilir.

- Yağ metabolizmasını ve hücre içi enerji dengesini düzenleyerek meme kanseri hücrelerinin büyümesini kısıtlayabilir.

Melatonin, Melatonin Reseptör 1 (MT1) ve Melatonin Reseptör 2'ye (MT2) bağlanarak hücre içi sinyal yolaklarını aktive eder. Bunlar, G-protein bağlı reseptörler olup, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve inositol trifosfat/diasilgliserol (IP3/DAG) yolaklarını düzenleyerek hücre proliferasyonu ve apoptozu etkiler. MT1 reseptör aktivasyonu adenil siklaz aktivitesini inhibe ederek cAMP seviyesinde düşme meydana getirir, bu durumda protein kinaz A sinyali azalır ve hücre döngüsü durur ve apoptoz tetiklenir. MT2 reseptörü ise fosfolipaz yoluyla inositol trifosfat ve diasilgliserol üretimini artırarak kalsiyum salınımını ve protein kinaz C aktivitesini düzenler. Melatonin ayrıca östrojen sentezini aromataz enzimi inhibisyonu yoluyla azaltır. Aromataz, androjenlerin östrojene dönüşümünü katalizleyen anahtar enzimdir ve melatonin bu enzimin ekspresyonunu baskılayarak östrojen seviyelerini düşürür. Sonuçta östrojen reseptörlerine bağlı proliferatif sinyaller azalır. Ayrıca, melatonin, östrojen reseptörlerinin nükleer transkripsiyon aktivitesini modüle ederek östrojen bağımlı gen ekspresyonunu inhibe eder. Progesteron reseptörleri üzerindeki inhibisyon da benzer şekilde gerçekleşmektedir. Bunların dışında melatonin, melatonin büyüme faktörü ve insan epidermal büyüme reseptörü 2 sinyallerini baskılayarak tümör progresyonunu engeller. Antianjiyogenik etkileri ile tümörlerin yeni damar oluşumunu baskılar (26,27). Melatoninin anti-kanser yolakları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yukarıdaki mekanizmaların dışında 2021 yılında yayınlanan bir makalede bağırsak mikrobiyotası, melatonin ve meme kanseri bağlantısı incelenmiş, bağırsak bakteri popülasyonundaki değişimlerin melatonin üretiminde azalmaya neden olarak meme kanseri riskini arttırabileceği tespit edilmiştir. Bu durumu ise bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin belirli yolaklarla melatonin üretiminin azalmasına yol açarak ortaya koyduğu ifade edilmiştir (28).

Melatoninin Farmakokinetiği ve Metabolizması

Melatonin oral yoldan alındığında hızlı ve iyi emilir, emilimi genelde hızlıdır, kan plazma düzeyi oral alım sonrası 20-60 dakika içinde pik düzeye ulaşır. Biyoyararlanımının kişiden kişiye değiştiği bildirilmiştir. Melatonin, karaciğerde CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilir ve sonrasında böbrekler tarafından atılır. Topikal uygulamada ise sistemik dolaşıma ne oranda geçtiği daha az araştırılmıştır. Biyoyararlanım oral alıma göre daha düşük olabilir. Genellikle lokal etki için tercih edilir. Melatoninin intravenöz uygulaması ve oral uygulamasının karşılaştırıldığı 12 erkek gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada oral alımda ortalama emilim yarı ömrünün 6,0(3,1) dakika, ortalama tepe zamana ulaşma süresinin 40,8(17,8) dakika, ortalama maksimum plazma konsantrasyonunun 3550,5(2500,5-8057,5) ve biyoyararlanımının medyan değerinin %2,5 olduğu belirlenmiştir. IV uygulamada ise ortalama eliminasyon yarı ömrünün 39,4(3,6) dakika, ortalama dağılım hacminin

1,2(0,6)l/kg olduğu belirlenmiştir. Oral alımdaki biyoyararlanımın oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (29). Bir sistematik incelemede melatoninin intranasal yoldan hızlıca emildiği ve biyoyararlanımının da yüksek olduğu ifade edilmiştir. Yine aynı derlemede subkutan melatoninin, oral alıma kıyasla hızlı bir emilim gösterdiği bildirilmiştir (30). Melatonin lipofilik yapıdadır, bu yapı kaynaklı kolayca kan beyin bariyerini geçebilir ve plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanabilir. Karaciğerde CYP1A2 enzimi aracılığıyla 6-hidroksimelatoninine metabolize edilir, ardından sülfat ve glukoronid konjugatları şeklinde böbreklerden atılır. Farklı uygulama yolları farmakokinetiğinde önemli farklılıklara yol açabilir (31).

Sistematik bir derlemede oral melatoninin biyoyararlanımının %9-33 arasında değiştiği bildirilmiş, melatoninin farmakokinetiğinin ise yaş, kafein, sigara kullanımı, oral kontraseptifler ve beslenmeden etkilendiği tespit edilmiştir (32). Literatür incelemeleri melatoninin birçok farklı yolla uygulanabildiğini, uygulama yollarına göre ise biyoyararlanımının değiştiğini göstermektedir.

Melatoninin Vücuttaki Etkileri

Melatonin, epifiz bezinden salgılanan, vücuttaki uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini sağlayan bir hormondur. Biyolojik süreçlerde rol alarak, antikanser, antioksidan, bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri söz konusudur. Melatonin gece boyunca salınarak sirkadiyen ritimden sorumludur. Yapay ışıklar ve gece vardiyasında çalışma vücuttaki melatonin seviyesini düşürebilmekte ve vücudun sirkadiyen ritmini bozabilmektedir. Melatonin seviyesindeki düşüş ve sirkadiyen ritim bozuklukları sonucunda, kanser, metabolik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (33).

Melatoninin anti-kanser etkilerine bakıldığında, östrojen uyarım yollarını baskılayarak östrojene bağımlı kanser hücrelerinin büyümesine engel olduğu söylenebilmektedir. Anti-anjiyogenik etkisi kaynaklı tümörün yeni damar oluşturma etkisini ve beslenmesini önler. Melatoninin güçlü bir antioksidan etkisi bulunmaktadır. Bu etkisi kaynaklı serbest radikallerin temizlenmesini DNA hasarı ve oksidatif stresi azaltabilmektedir. Bunun yanı sıra melatoninin doğal katil hücreleri ve T lenfositlerini aktive ederek bağışıklık sistemini güçlendirildiği de bildirilmiştir. Bağışıklık sistemindeki yaşa bağlı gerilemeyi yavaşlatarak, yaşlanmaya bağlı hastalık riskini azaltır (33).

Meme Kanseri Tedavi Sürecinde Melatonin Kullanımı ve Yapılan Çalışmalar

Melatonin, meme kanserinin erken evrelerinde destekleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Melatoninin kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu yan etkilere karşı faydalı olduğu bildirilmiştir (34). Meme kanserli sıçanlarla yapılan preklinik bir çalışmada, melatoninin tek başına tümör hacminde azalma ve tümör çıkış süresinde gecikme sağladığı; tamoksifenin ise kanser insidansını neredeyse tamamen baskıladığı gösterilmiştir. Kombine kullanımda ise melatoninin tamoksifenin antitümör etkisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (35).

Meme kanserinin agresif türlerinden biri olan üçlü negatif meme kanserli hastalarda melatoninin, kanserin ilerlemesini durdurucu etkinliği bildirilmiştir (36). Yapılan bir başka çalışmada melatoninin üçlü negatif meme kanserli farelerin plazma metabolit profilleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuçta melatoninin meme kanseriyle ilişkili olan metabolit setlerinin seviyelerinde özellikle ışık fazında belirgin bir düşme meydana getirdiği tespit edilmiştir (37).

Melatoninin, meme kanserli hastalarda, hastalığa ve tedavi süreçlerine bağlı olarak meydana gelen yorgunluğa karşı etkili olduğu bildirilmiştir (38,39). Kemoterapi alan meme kanserli hastalara günde 1 mg melatonin alımı sağlanmış ayrıca hem deney hem de plasebo grubuna Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Üç ay boyunca sürdürülen bu çalışmanın sonucunda her iki grupta da beden kitle indeksinde azalma meydana gelmiş, fakat sadece melatonin alan grubun kanserle ilişkili yorgunluk seviyesinde azalma olduğu gözlenmiştir (38). Meme kanserinin adjuvan tedavileri öncesinde başlanan ve tedavi sırasında devam ettirilen 18 mg melatoninin hastaların yorgunluk seviyesinde azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (39). Bu çalışmaların aksine yapılan bir çalışmada radyoterapi gören meme kanserli hastalarda yorgunluk ve diğer semptomların azaltılmasında melatoninin etkilerini değerlendiren bir çalışmada radyoterapi planlanan erken evre veya duktal karsinoma insitu meme kanserli kadınlarda radyoterapiden bir gün önce başlayarak iki hafta sonrasına kadar oral yoldan günde 20 mg melatonin tedavisi uygulanmıştır. Değerlendirmeler ikinci hafta ve 8. haftalarda yapılmıştır. Araştırma sonucunda erken evre meme kanserli hastalarda melatoninin yorgunluk ve diğer semptomlar üzerinde etkili olmadığı tespit edilmiştir (40). Yorgunluk seviyesinde azalma bildiren Sedighi Pashaki ve arkadaşlarının çalışmasında adjuvan kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda melatonin tedaviye ek olarak kullanılmış (39), Mukhopadhyay ve ark. çalışması ise sadece radyoterapi planlanan erken evre meme kanseri hastalarıyla yürütülmüştür (40). Dolayısıyla hastalarda mevcut olan yorgunluk düzeyinde değişkenliğin olması söz konusudur ve melatoninin etkinliğindeki bu değişimin bu durumdan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Meme kanserli hastalarda melatoninin uyku bozukluklarını hafifletmede etkili olduğu bildirilmiştir (41). Meme kanseri kaynaklı adjuvan kemoterapi alan hastalarda adjuvan kemoterapinin ilk döngüsü öncesi ve sırasında alınan 20 mg melatoninin, bilişsel bozuklukla ilişkili yan etkileri üzerindeki etkilerini değerlendiren çift kör randomize kontrollü deneysel bir çalışmada melatoninin kemoterapinin oluşturduğu bilişsel işlev, uyku kalitesi ve depresif semptomlar üzerindeki olumsuz etkileri azalttığı tespit edilmiştir (42).

Primer meme kanseri kaynaklı radyoterapi alan hastalarda melatoninin radyasyon dermatitine karşı etkinliğini değerlendiren bir çalışmada cilde günde iki kez 25 mg melatonin krem uygulanmıştır. Sonuçlar haftada bir değerlendirilmiş ve iki haftalık takipte radyasyon dermatitinde azalma olmadığı göstermiştir (43).

Metastatik olmayan meme kanserli 184 hasta ile üç yıllık sürede yürütülen deneysel bir çalışmada deney grubundaki hastalara üç yıl boyunca günde 18 mg melatonin verilmiş ve plasebo grubu ile yaşam kaliteleri

karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde melatonin uygulanan grupta hem zamansal süreçte hem de gruplar arası karşılaştırmada anlamlı düzeyde bir artış olduğu saptanmıştır (44).

Bir sistematik derlemede, meme kanseri hastalarında kemoterapinin istenmeyen etkilerine karşı melatoninin tedavi edici potansiyeli derlenmiştir. Bu derleme sonucunda kemoterapiye ek alınan melatoninin yaşam kalitesini arttırabileceği, günlük 20 mg melatoninin bir yıllık sağ kalım oranını arttırdığı ve güvenli bir takviye olduğu bildirilmiştir (45). Melatoninin meme kanserli hastalarda sağ kalım üzerinde etkileriyle ilgili çelişkili bilgiler söz konusudur. Başka bir çalışmada melatoninin sağ kalıma etkisini belirlemek üzere 2005-2015 yılları arasında İsviçre'deki meme kanseri tanısı alan hasta kayıtları retrospektif şekilde incelenmiş, sonuçta bunların %2.5'inin melatonin kullandığı görülmüştür. Yapılan tek değişkenli analizde melatoninin meme kanserine bağlı sağ kalım üzerinde koruyucu etkisinin olduğu görülürken, çok değişkenli analizde bu etkisinin olmadığı bildirilmiştir (46).

Yapılan bir derlemede görme engeli olan kadınlarda meme kanseri insidansının %57'lere kadar azaldığı, fakat melatoninle incelenmemesi kaynaklı bu durumun doğrudan melatoninle atfedilmesi uygun değildir. Bununla birlikte, görme engellilerde gece ışığa maruziyetin olmaması nedeniyle melatonin salınımının daha düzenli olabileceği ve bu durumun meme kanseri riskini azaltmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Melatoninin antiöstrojenik, antioksidan, onkostatik ve immünmodülatör özellikleri kaynaklı meme kanseri sürecinde kullanılabileceği bildirilmiştir (47).

Melatoninin güvenli kullanımı ve potansiyel yan etkilerine ilişkin yapılan klinik çalışmalardan elde edilen bulgular genellikle olumlu yöndedir. Fakat uzun süreli kullanımla ilgili verilerin sınırlı olduğu ve bu anlamda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği düşünülmektedir. Melatonin kısa ve orta vadeli kullanımda genellikle iyi tolere edilmekte, ciddi yan etkilerin nadiren meydana geldiği bildirilmektedir. En sık bildirilen yan etkilerin ise baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama ve mide bulantısı olduğu tespit edilmiştir. Bu yan etkilerin ise tedaviye gerek duyulmadan kendiliğinden geçebildiği saptanmıştır (48).

Melatoninin uzun süreli kullanımıyla ilgili ise sınırlı çalışma bulunmaktadır. Literatürde yer alan bir derleme çalışmasında düşük ve orta dozlarda melatonin (5-6 mg/gün veya daha az) kullanımının güvenli olduğu bildirilmiş, uzun süreli melatonin kullanımına ilişkin araştırmaların ise yetersiz olduğu ek araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (49). Zwart ve ark. (2018) yaptıkları bir çalışmada kronik uyku başlangıcı insomniyası nedeniyle melatonin tedavisi alan 6-12 yaş arasında 69 çocuğa ortalama 7.1 yıl (1-12 yıl) süre ile melatonin tedavisi uygulanmış ve ciddi bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir. En sık ortaya çıkan yan etkilerin hafif düzeyde baş ağrısı ve bulantı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte katılımcıların yaklaşık üçte biri ergenlik başlangıçlarının yaşitlarına göre daha geç olduğunu fark etmiş, bu durumda dışardan verilen melatoninin ergenlik döneminde fizyolojik olarak azalan endojen melatonin düzeylerini maskeleyerek pubertal gelişimi geciktirebileceği endişesini gündeme getirmiştir. Ancak bu bulgu sınırlı sayıda

vaka üzerinde elde edildiğinden, melatoninin pubertal gelişim üzerindeki uzun süreli etkisinin netleştirilmesi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (50).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde melatonin dozlarının 1-25 mg arasında geniş bir yelpazede kullanıldığı görülmektedir. Kemoterapi alan meme kanserli hastalarda günde 1 mg melatonin kullanımının yorgunluk seviyesinde azalma meydana getirdiği çalışmalar olduğu gibi, 20-25 mg gibi yüksek dozlarla melatonin kullanıldığı çalışmalarda mevcuttur. Bu heterojen doz farklılıkları, optimal dozun belirlenmesini güçleştirmekte ve sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla, melatonin meme kanseri tedavisindeki yorgunluk ve diğer semptomlar üzerindeki etkilerinin netleştirilebilmesi için doz, uygulama süresi ve hasta özelliklerini de dikkate alan randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derlemede melatoninin meme kanseri tedavi sürecindeki etkinliği incelenmiş olup, mevcut çalışmalar derlenmiştir. Melatoninin, antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antiöstrojenik, antianjiojenik, immünmodülatör etkileri sayesinde meme kanseri tedavi sürecinde hücre büyümesini engelleyebileceği ve olumlu etkileri olabileceği görülmektedir. Ayrıca, kemoterapi ve radyoterapi sürecine ek olarak kullanıldığında bu tedavilere vücudun duyarlılığını arttırarak tedavinin etkisini arttırabileceği, hastaların yaşam kalitesinde artma meydana getirerek yorgunluğu azaltabileceği tespit edilmiştir. Fakat sağ kalım üzerindeki etkileri konusunda çelişkili çalışmalar olduğu, tek değişkenli analizlerde sağ kalım üzerinde etkili bulunurken, çok değişkenli analizlerde etkisinin anlamlı olmadığı saptanmıştır. Yanı sıra radyoterapiye bağlı yorgunluk ve dermatitte de etkisinin sınırlı olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlardan hareketle aşağıdaki spesifik araştırma konuları önerilmiştir;

- Hormon reseptör pozitif, *HER2* pozitif ve üçlü negatif meme kanseri alt tipleri için ayrı ayrı randomize kontrollü çalışmalarda melatoninin etkinliğinin değerlendirilmesi,
- Farklı meme kanseri türleri ve tedavileri esnasında kullanımı ve etkinliğini karşılaştıran çalışmaların planlanması,
- Melatoninin uzun süreli etkilerinin belirlenmesi amacıyla 3-5 yıllık izlem süreli prospektif çalışmaların yapılması,
- Melatoninin sağ kalım üzerine etkilerinin belirlenmesi,
- Menopoz durumu, tedaviye başlama zamanı ve eşlik eden tedaviler açısından alt grup değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğundan etik kurul iznine gerek yoktur.

Çıkar Çatışması

Bu yazı için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Açıklama

Bu makale için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

DŞ; araştırma tasarımı, literatür tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme

Veri paylaşım beyanı

Bu çalışma bir geleneksel derleme olduğundan, analiz edilen veya üretilen birincil veri bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Prim. 2019; 5(1):66.
2. Subramani R, Lakshmanaswamy R. Complementary and alternative medicine and breast cancer. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017; 151:231–74.
3. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla M, Alonso-Gonzalez C, Rueda N. Breast cancer therapy based on melatonin. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2012; 6(2):108–16.
4. Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, et al. Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 122:133–43.
5. World Health Organization. Breast cancer. Accessed Jan 28, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=Overview,producing lobules of the breast>
6. World Cancer Research Fund. Breast cancer statistics. Accessed Jan 28, 2025. <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/breast-cancer-statistics>
7. International Agency for Research on Cancer. Cancer Over Time. Accessed Jan 28, 2025. https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/bars?sexes=1_2&mode=cancer&populations=792&years=2017&key=cum_risk&types=0_1
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2018 yılı verileri. Türkiye Kanser İstatistikleri. Accessed Jan 28, 2025. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
9. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese J Cancer Res. 2023; 35(6):565–83.
10. Park S, Lee DH, Jeon JY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study. Breast Cancer Res Treat. 2015; 152(1):147–54.
11. Reeves R, Kaufman T. Mammography. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); Accessed Sep 28, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559310/>
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Meme kanseri korunma, tarama, tanı, tedavi ve izlem klinik rehberi. Accessed Jan 28, 2025. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/38131.memekanskr20200720pdf.pdf?0>
13. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. Sensors (Switzerland). 2017; 17(7):1572.
14. Viale G. The current state of breast cancer classification. Ann Oncol. 2012; 23:x207–10.

15. Moodley J, Cairncross L, Naiker T, Constant D. From symptom discovery to treatment - women's pathways to breast cancer care: A cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):312.
16. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Strategic Plan FY 2021-2025. Accessed Sep 28, 2025. <https://www.nccih.nih.gov/about/nccih-strategic-plan-2021-2025>
17. Fathizadeh H, Mirzaei H, Asemi Z. Melatonin: An anti-tumor agent for osteosarcoma. *Cancer Cell Int*. 2019; 19(1):319.
18. Fernández-Palanca P, Méndez-Blanco C, Fondevila F, Tuñón MJ, et al. Melatonin as an antitumor agent against liver cancer: An updated systematic review. *Antioxidants*. 2021; 10(1):103.
19. Kim CH, Yoo YM. Melatonin induces apoptotic cell death via p53 in LNCaP cells. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010; 14(6):365–9.
20. Sheibani M, Hosseinzadeh A, Fatemi I, Naeini AJ, Mehrzadi S. Practical application of melatonin for pancreas disorders: protective roles against inflammation, malignancy, and dysfunctions. *Pharmacol Reports*. 2025; 77(2):315–32.
21. Innominato PF, Lim AS, Palesh O, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24(3):1097–1105.
22. Yang WS, Deng Q, Fan WY, Wang WY, Wang X. Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: A dose-response analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2014; 23(4):269–76.
23. Pham TT, Lee ES, Kong SY, et al. Night-shift work, circadian and melatonin pathway related genes and their interaction on breast cancer risk: evidence from a case-control study in Korean women. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 10982.
24. Sedighi Pashaki A, Sheida F, Moaddab Shoar L, et al. A randomized, controlled, parallel-group, trial on the long-term effects of melatonin on fatigue associated with breast cancer and its adjuvant treatments. *Integr Cancer Ther*. 2023; 22: 15347354231168624.
25. Pardi PC, Turri JAO, Bayer LHCM, et al. Biological action of melatonin on target receptors in breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2024; 70(3): e20231260.
26. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(1):471.
27. Tse LH, Cheung ST, Lee S, Wong YH. Real-time determination of intracellular cAMP reveals functional coupling of gs protein to the melatonin MT1 receptor. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(5):2919.
28. Laborda-Illanes A, Sánchez-Alcoholado L, Boutriqu S, et al. A new paradigm in the relationship between melatonin and breast cancer: Gut microbiota identified as a potential regulatory agent. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(13):3141.
29. Andersen LPH, Werner MU, Rosenkilde MM, et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016; 17(1):8.
30. Zetner D, Andersen LPH, Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: A systematic review. *Drug Res (Stuttg)*. 2016; 66(04):169–73.
31. Hardeland R. Melatonin metabolism in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8(3):168–81.
32. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(8):901–9.
33. Clausturat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2–3):77–84.
34. Wang YM, Jin BZ, Ai F, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 69(5):1213–20.
35. Kubatka P, Bojková B, Mnichová-Chamilová M, Adámeková E, Ahlers I, Ahlersová E, et al. Effects of tamoxifen and melatonin on mammary gland cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea and by 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene, respectively, in female Sprague-Dawley rats. *Folia Biol (Praha)*. 2001; 47(1):5–10.
36. Yang A, Peng F, Zhu L, et al. Melatonin inhibits triple-negative breast cancer progression through the Lnc049808-FUNDC1 pathway. *Cell Death Dis*. 2021; 12(8):712.
37. Junior RP, Chuffa LG de A, Simão VA, et al. Melatonin regulates the daily levels of plasma amino acids, acylcarnitines, biogenic amines, sphingomyelins, and hexoses in a xenograft model of triple negative breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16):9105.
38. Nimee F, Gioxari A, Papandreou P, et al. The effect of melatonin supplementation on cancer-related fatigue during chemotherapy treatment of breast cancer patients: A double-blind, randomized controlled study. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(4):802.
39. Sedighi Pashaki A, Mohammadian K, Afshar S, et al. A randomized, controlled, parallel-group, trial on the effects of melatonin on fatigue associated with breast cancer and its adjuvant treatments. *Integr Cancer Ther*. 2021; 20: 1534735420988343.
40. Mukhopadhyay ND, Khorasanchi A, Pandey S, et al. Melatonin supplementation for cancer-related fatigue in patients with early stage breast cancer receiving radiotherapy: A double-blind placebo-controlled trial. *Oncologist*. 2024; 29(2):e206–12.
41. Seo K, Kim JH, Han D. Effects of Melatonin supplementation on sleep quality in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Healthc*. 2023; 11(5):675.
42. Palmer ACS, Zortea M, Souza A, et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15(4):e0231379.
43. Zetner D, Kamby C, Christophersen C, et al. Effect of melatonin cream on acute radiation dermatitis in patients with primary breast cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Pineal Res*. 2023; 75(1):e12873.
44. Keshtpour Amlashi Z, Sheida F, Anbiaee R, et al. The effect of melatonin on increasing the health related quality of life in non-metastatic breast cancer patients: Three-

year follow up a clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 2024; 23: 15347354241237520.

45. Ramos E, Egea J, López-Muñoz F, Gil-Martín E, Romero A. Therapeutic potential of melatonin counteracting chemotherapy-induced toxicity in breast cancer patients: A systematic review. *Pharmaceutics.* 2023; 15(6):1616.

46. Pistiolis L, Khaki D, Kovács A, Olofsson Bagge R. The effect of melatonin intake on survival of patients with breast cancer—A population-based registry study. *Cancers (Basel).* 2022; 14(23):5884.

47. Minella C, Coliat P, Amé S, et al. Protective role of melatonin in breast cancer: what we can learn from women with blindness. *Cancer Causes Control.* 2022; 33(1):1–13.

48. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016; 36(3):169–75.

49. Givler D, Givler A, Luther PM, et al. Chronic administration of melatonin: Physiological and clinical considerations. *Neurol Int.* 2023; 15(1):518–33.

50. Zwart TC, Smits MG, Egberts TC, Rademaker CM, Van Geijlswijk IM. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare.* 2018; 6(1):23.