**Nikotinamidin Deri Kanseri Üzerinde Kemoprevansiyon Etkisi Var Mıdır?**

*Does Nicotinamide Have a Chemoprevention Effect on Skin Cancer?*

Melis Özmutaf

**ÖZET**

Nikotinamid (NAM), niasin (B3) vitaminin amid formudur. Et, balık, yumurta, baklagilller, mantar ve fıstık da dahil olmak üzere birçok besin grubunda bulunmaktadır. NAM; Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi başta olmak üzere canlı metabolizmasında süre gelen temel redoks reaksiyonlarının koenzimi olan Nikotinamid Adenin Dinükleotidin (NAD+) öncü maddesini oluşturmaktadır. NAD+ bir koenzim olarak hücresel enerji korunumu ve elektron transferinde kritik fonksiyonu bulunmaktadır. NAM eksikliği özellikle hücresel enerji ihtiyacı fazla olan cilt dokusunda; UV hassasiyeti, DNA hasarı ve genotoksisiteye neden olup, deri karsinogenez insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Optimal NAM tüketimi ise, ultraviyole radyasyon (UVR) aracılı immünsupresyon seviyesini azaltır ve yüksek riskli hastalarda melanom olmayan cilt kanserleri görülme oranını düşürmektedir. Bu nedenle, NAM uygulama stratejisi cilt kanseri kemoprevensiyonu açısından umut verici bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Bu derleme çalışması, deri karsinogenezi, karsinomu ve deri kanseri prognozu üzerinde nikotinamidin fonksiyon ve kemopreventif etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

*Anahtar Kelimeler:* Nikotinamid, nisain, deri kanseri, kemoprevensiyon, kanser, NAD+

**ABSTRACT**

Niacin (B3) vitamin is amid form of Nicotinamide (NAM). Niacin available in many foods like; Meat, fish, egg, legumes, mushroom, and including peanut. NAM is the precursor of Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD+) which is the coenzyme of basic redox reactions that continue in living metabolism, especially in the production of Adenosine Triphosphate (ATP). NAD+ has a critical function in cellular energy conservation and electron transfer as a coenzyme. NAM deficiency, especially in the skin tissue with high cellular energy needs; It causes UV sensitivity, DNA damage and genotoxicity, and increases the incidence of skin cariogenesis. Optimal consumption of NAM reduces UV mediated immunosuppression and reduces the incidence of high level risk non-melanoma skin. As such, the NAM application strategy is why skin cancer chemoprevention is considered a promising approach. This review study aimed to examine the function and chemopreventive effect of nicotinamide on skin carcinogenesis, carcinoma, and skin cancer prognosis.

*Keywords:* Nicotinamide, niacin, skin cancer, chemoprevention, cancer, NAD+

**GİRİŞ**

Kanser, dünya çapındaki tüm ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerindendir (1). İnaktif yaşam, olumsuz beslenme alışkanlıkları, vitamin-mineral yetersizlikleri vb gibi kansere yol açan yaşam tarzı alışkanlıklarındaki artış, görülme insidansını da arttırmaktadır (1). Dünya çapında 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir (1). Deri kanseri, en yaygın görülen karsinomlardan birisidir ve halk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (2). İnsidansı her geçen yıl artmaktadır ve bu ozon tabasında incelme, çeşitli kimyasallar, ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kalma zamanı, süresi, genetik öykü vb. gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir (1,2).

Niasin (B₃ vitamini) yarı esansiyel bir vitamin olup suda çözünmektedir (3). Üç farklı moleküler formları mevcuttur (3). Bunlar; Nikotinik asit (piridin-3-karboksilik asit), Nikotinamid (piridin-3-karboksi amid) ve Nikotinamid riboside formlarıdır (3,4). Nikotinamid (NAM), B3 vitaminin amid formudur ve et, balık, yumurta, baklagilller, mantar ve fıstık da dahil olmak üzere birçok besin grubunda bulunmaktadır (4). NAM, Adonesin Trifosfat (ATP) üretimi başta olmak üzere canlı metabolizmasında süre gelen temel redoks reaksiyonlarının koenzimi olan Nikotinamid Adenin Dinükleotidin (NAD+), Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADP) ve Nikotinamid adenin dinükleotid hidrit (NADH) gibi metabolik substratların öncü maddesidir (4,5). NAD+ bir koenzim olarak, hücresel enerji metabolizmasının regülasyonunda kritik fonsiyonu bulunmaktadır (6). Buna ek olarak, hücresel sinyalizasyon, transkripsiyon, DNA onarımı gibi fonksiyonu olan ezimlerin de substratıdır (6). NAD+ homeostazını; akut veya kronik hastalıklar, inflamasyon, kanser ve yaş faktörü olumsuz yönde etkilemektedir (7).

Deri hücreleri; yetersiz beslenme, enfeksiyon, yaralar ve kimyasala maruz kalma gibi iç ve dış faktörler nedeniyle, bağışıklık sisteminde anormallikler ve vücutta aşırı inflamatuar yanıt görülebilir (8). UVR ve kimyasal gibi dış etkenler veya metabolik işlev bozukluğu nedeniyle deri hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller oksidatif hasara neden olabilir (9). Oksidatif hasarın artması hücresel yaşlanmaya ve erken deri yaşlanmasında rol oynayan ekstrasellüler matriksin bozulmasına neden olmaktadır (8,9). ROS, çeşitli deri hastalıklarının ve kanserin gelişiminde patolojik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, deri homeostazını korumak için ROS'ini doğrudan ortadan kaldıran ve/veya hücrelerin antioksidan kapasitesini arttıran ögelerin varlığına gereksinim duyulmaktadır (10,11). NAM, NAD+ oluşumunda kofaktör olup, hücresel enerji düzeyini regüle etmektedir (5). NAM eksikliği özellikle hücresel enerji ihtiyacı fazla olan deri dokusunda; UV hassasiyeti, DNA hasarı ve genotoksisiteye neden olup, deri karsinogenez insidansını arttırmaktadır (12). Optimal NAM tüketimi ayrıca UVR aracılı immünsupresyon seviyesini azaltarak yüksek riskli hastalarda melanom olmayan cilt kanserleri görülme oranını düşürmektedir (13). NAM fonksiyonel olarak direkt etki edip/etmediği bilinmemekle beraber, çeşitli metabolik yolaklar ve aktif metabolitlerin öncüsü olduğu için potansiyel etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir (9,12,13).

Bu derleme çalışması, deri karsinogenezi, karsinomu ve deri kanseri prognozu üzerinde nikotinamidin fonksiyon ve kemopreventif etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

**Deri Kanseri**

Kanser; genetik ve çevresel risk faktörleri ile hücrelerin kontrolsüz bölünmesi, çoğalması ile ortaya çıkan ve apoptoz anormalliği görülen kompleks bir hastalıktır (1). Kanserin kontrol altına alınması hususunda önceliklerin belirlenebilmesi için kanser yükünün insidans ve ölüm sayısı cinsinden tahmin edilmesi gerekmektedir (14). T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı kurumu son verilerine göre %78.2 deri melanomu, %71 diğer deri kanseri olgusu görülmektedir (14). Cinsiyete göre deri melanomu ve diğer deri kanser insidansı sırasıyla, erkeklerde %2.1, %24; kadınlarda ise %1.6, %15.8’dir (14).

Melanom hücreleri, metabolik olarak heterojen ve metastazı kolaylaştıran çeşitli substratları tüketmektedir (15). Melanom hücrelerinin metabolik fenotiplerinin hem iç onkojenik yollardan hem de tümör mikro çevresindeki dışsal unsurlara bağlı olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır (15,16). Melanom hücreleri, onkojenik mutasyonlara, anormal sinyal yollarına, düzensiz çoğalmaya ve hipoksiye, ROS ile oksidatif strese maruz kalmaktadır (17). Proliferasyonu uyarıp mutasyonları indükleyerek mevcut ROS seviyeleri hücreler için avantajlı olsa bile, aşırı ROS hasarı ve nihayetinde apoptoz indüklemektedir (17). Tümör oluşumunun ilerlemesi ve metastazı sırasında oksidatif stres arttıkça, sağlıklı melanosit hücrelerin hayatta kalması için antioksidan savunma sisteminin stimüle olması gerekmektedir (17,18,19). Oksidatif stresi yönetmek için kanser hücrelerinin glutatyon peroksidaza olan bağımlılıkları artmaktadır (19). Glutatyon redüktaz enzimi, glutatyonu oksitlenmiş forma ulaşması için NADPH'i kullanmaktadır. Bu durum da NADPH'yi melanom hücrelerinde redoks dengesinin kritik bir bileşeni yapmaktadır (19).

Melanom olmayan cilt kanseri (NMSC) ise, en sık teşhis edilen ve cildin tüm konakçı hücresinden kaynaklanabilen kanser türüdür (20). NMSC başlığı altında bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamoz hücreli karsinom (SCC) görülme sıklığı en yüksek olanlardır (20). NMSC farklı davranış, büyüme ve metastatik kapasite gösterir, ancak hem BCC hem de SCC, özellikle başlangıç aşamalarında tespit edildiğinde iyi bir prognoza sahiptir (20,21). BCC, en agresif NMSC kanser modelidir (22). BCC’lar epidermisin en derin kısmında bulunan bazal hücrelerden kaynaklanmaktadır. BCC, lokal invizyon, doku katabolizması, nüks ve sınırlı metastaz potansiyeline sahip olmasına rağmen yüksek malignite göstermektedir (22). SCC ve SCC grubunda yer alan aktinik keratoz (AK) ise tüm kutanöz maligntelerin %20'sini oluşturan, yüksek mutasyon kapasitesine sahip kanser hücreleridir ve beyaz popülasyonlarda sık görülmektedir (23). Hücresel ROS, serbest radikal ve türevini azaltıp, ATP’yi arttırmak için NAD+/NADPH oranına dikkat edilmesi gerekmektedir (22,23).

Melanom hücrelerinin, UV ışığına maruziyeti arttıkça hücresel mutasyon süreci hızlanmaktadır ve kutanöz melanom gelişimi görülebilmektedir (24). Artan deri kanseri insidansı; ozon tabakasının incelmesi, UV ışık yüksekliği, enlem, yükseklik, hava koşulları ve kimyasal gibi dışsal faktörler ile ilişkilendirilmiştir (25). Güneşe ve yapay UVR'ye yüksek oranlarda maruz kalmak önemli kişisel fotokanserojen faktörlerdir (24). UVR'nin cilt üzerindeki zararlı etkilerinin doğrudan hücresel hasar ve immünolojik fonksiyondaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (9,24,25). UVR; DNA hasarı, gen mutasyonları, immünsupresyon, oksidatif stres ve inflamatuar yanıtta artışa bağlı olarak deri karsinogezine neden olmaktadır (25). Ultraviyole A radyasyonu (UVA), deri kök hücrelerinde görülen karsinogenezde önemli bir role sahiptir. UVB radyasyonu ise, inflamatuar yanıtlara ve tümör oluşumuna neden olan DNA hasarını indüklemektedir (9,24,25). Tablo 1’de UVR türleri ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo1. UVR Türleri ve özellikleri (8,9,24,25)

|  |  |
| --- | --- |
| UVR Türü | Özellikleri |
| Ultraviyole A Radyasyonu (UVA) | Atmosferde stratosferik ozon tabakasında filtrelenmez ve dünya yüzeyine yaklaşık %90-99’u ulaşmaktadır.  Eski zamanlarda zararsız olduğu varsayılmıştır. Günümüzde ise epidermisin alt katmanlarına etki ettiği saptanılmıştır.  Uzun dalga (320-400 nm) boyuna sahiptir.  Cildin yaşlanmasına, kalıcı pigmentasyona neden olmaktadır. |
| Ultraviyole B Radyasyonu (UVB) | Atmosferde var olan statosferik ozon tabakası tarafından filtrelenmektedir.  Yaklaşık %1-10’u yeryüzüne ulaşmaktadır.  Kısa dalga boyuna (280-320 nm) sahiptir.  Epidermisin üst katmanlarına etki eder. Güneş yanığı, kırışıklık, cilt kanserine neden olmaktadır.  Kanserojen ve güneş yanıklarına sebep olan UVA’dan daha etkili bir mekanizması bulunmaktadır. |
| Ultraviyole C Radyasyonu (UVC) | Yeryüzüne ulaşmadan önce atmosferdeki stratosferik ozon tabakası tarafından filtrelenmektedir.  Cilt yanıklarına ve cilt kanserine neden olmaktadır. |

*UVA: Ultraviyole A radyasyonu; UVB: Ultraviyole B radyasyonu; UVC: Ultraviyole C radyasyonu*

**Nikotinamid ve Deri Kanseri**

Diyetle alınan NAM deaminasyona uğradığı zaman nikotinata dönüşür (3,4). Nikotinatlar, hücre sitozolünde bulunan enzimler tarafından NAD+ ve NADF sentezi için elzemdir (3). Diyetle alınan NAM ve triptofan miktarı canlı metabolizmasında koruma ve düzenleme görevi olan NAD+ miktarını etkilemektedir (3,26). NAD+; DNA onarımı, ATP sentezi, genomik stabilite glikoz ve oksidatif fosforilizasyon için elzemdir ve makro besin ögelerinin metabolizmasında düzenleyici fonksiyonu bulunmaktadır. NADP+ ise, ROS ve serbest radikal gibi oksidatif strese neden olan bileşenlerden insan fizyolojisini korumakta, antioksidan özellikte olan enzimlerin sekresyonunu arttırabilmekte ve sağlıklı yeni hücre oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. (26,27).

NAD+ seviyesi hücrelerin genomik bütünlüğün korunmasında kritik özelliğe sahiptir (28). Bu durum DNA onarım mekanizmalarının yüksek enerjiye bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Düşük NAD+/NADP oranları, glikoliz ve ATP üretimini sınırlandırıp, hücresel yaşlanmayı neden olabilmektedir. Yaşlanan hücrelerin sitoplazmasında NAD+/NADP oranı ve artmış AMP/ATP ve ADP/ATP oranları gözlenmektedir. Optimal NAD+ varlığında; DNA onarımı, genomik stabilite korunumu, transkripsiyonel regülasyon, çoklu hücre defektinin onarımı, enerji metabolizmasının normal fizyolojik döngüsünü stimüle etmektedir. DNA hasarında ise antioksidan enzim sekresyonunu, nükleotid hasarı onarım genlerini, oksidatif hasar kaynaklı DNA defektini onaran genleri stimüle ederek hücresel cevabı ve immün hücre fonksiyonunu arttırmaktadır. Bu gibi metabolik süreçlerde etkili olan NAD+, melanosit karsinogenez aşamasını ve/veya kötü prognoz ile ilişkili metabolik yolakları regüle etmektedir (27,28)

UVR melanom dahil çeşitli deri kanserleri açısından çevresel kanserojendir ve DNA hasarına neden olarak melanosit karsinogenezine neden olmaktadır (29). NAD+ eksikliği deride UVR hassasiyetine yol açıp; DNA hasarına, genomik instabilite ve kansere neden olabilmektedir. NAD+ metabolizması homeostazı çeşitli hastalıklar için ortaya çıkan terapötik bir hedeftir (27,29). Bu sebeple NAM alımı optimizasyonu UVR hasarını ve kötü prognozu iyileştirebilir (12,29).

Deri kanseri olan bireylerde optimal NAD+ seviyesi; var olan inflamatuar süreci, oksidatif stres belirtleçlerini, hücresel enerji ihtiyacını karşılanmasını, genomik stabilite, DNA hasarını önleme ve/veya iyileştirme, UVR koruma, antioksidan substrat üretimi ve hücresel savunmayı arttırdığı için oldukça önemlidir (8,11). Bu şekilde, NAD+ öncüleri kanser ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilmektedir (10). NAD+ seviyesi NAM alımından etkilendiği için deri kanseri açısından teröpatik ajan haline gelmektedir (9,10,26-29). Fakat NAM fonksiyonel olarak direkt etki edip/etmediği bilinmemekle beraber çeşitli metabolik yolaklar ve aktif metabolitlerin öncüsü olduğu için dolaylı olarak potansiyel etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir (13). Deri kanseri, deri kanseri bulguları ve deri kanseri risk faktörleri ile NAM ilişkisine yönelik klinik çalışmalar Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** NAM ve Deri kanseri ilişkisine yönelik klinik çalışmalar (30-38)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Çalışma Türü ve Örneklem Grubu | Uygulama Prosedürü | Proje  Süresi | Etkilenen Parametreler | Etkisi |
| III. faz çift kör randomize klinik çalışma; NMSC hastalık öyküsü ≥5 yıl olan n=386  (30) | Katılımcılara günde 2 kez 500 mg NAM verildi. Birinci sonlanım noktası 12 ay, ikinci  sonlanım  noktası  yeni oluşan skuamoz ve bazal hücre karsinomu | 12 ay | BCC, SCC | 12.ayda yeni melanom dışı cilt kanserlerinin oranı, NAM grubunda plasebo grubuna göre %23 daha az bulundu (p=0.002).  AK NAM grubunda plasebo grubuna göre 3. ayda %11 daha düşük (p=0.01), 6. ayda %14 daha düşük (p<0.001), 9. ayda %20 daha düşüktü (p<0.001), ve 12 ayda %13 daha düşüktür (p=0.001).  NAM, hem SCC hem de BCC önlenmesinde benzer etkinlikle yeni keratinosit oluşum insidansını %23 oranında azaltmıştır  Oral NAM takviyesi, yüksek riskli hastalarda yeni oluşan NMSC ve AK azaltmada güvenli ve etkili bulundu. |
| Faz II. Çift kör randomize klinik çalışma; Katılımcıların %79’unda AK tanısı bulunmaktadır.  Çalışma1:n=35; Çalışma2 n=37 hasta plasebo ve NAM alımına göre randomize edilmiştir.  (31) | Katılımcılar günde iki kere (çalışma 1) ve 4 ayda bir kez  (çalışma 2) 500mg  Nikotinamid tüketimine randomize edilmiştir. | 4 ay | AK hücrelerinde azalma/artma | Yürütülen her iki çalışmada NAM grubuna ait katılımcıların daha az malign hücre oluşumu histolojik yöntem ile saptanmıştır (p=0.038). |
| Vaka-kontrol çalışması; Katılımcıların (n=78) keratinosit kanseri öyküsü bulunmaktadır. (32) | Katılımcıların deri kanseri makrofajları incelenmiştir.  500mg/gün  NAM ve plasebo grubu olarak randomize edilmiştir.Katılımcılar çalışma boyunca güneş ışığı almaya devam etmiştir. | 6 ay | İndeks1 (lenfosit ve CD3)  İndeks2 (CD4, CD8 ve FoxP3)  İndeks3  (Dendritik hücre markörü) | NAM alan katılımcı ile plasebo grubunda indeks1 için anlamlı bir fark bulunmamıştır.  NAM indeks 2 için anlamlı bulunmuştur.  500 mg/gün NAM takviyesi, UVR kaynaklı oksidatif stres ve DNA hasarı üzerinde olumlu etkinliği olduğu analiz edilmiştir. |
| Randomize kontrollü klinik;  Böbrek nakli olacak NMCS (n=22) hastası  (33) | 1:1 oranında NAM (500mg/gün) ve kontrol grubu olacak şekilde randomize edilmiştir. | 6 ay | AK, SCC | NAM takviyesi alan grubun transepidermal su kaybı daha fazla bulunmuştur (p<0.05). |
| Deneysel çalışma; NAM anti-melanom aktivitesi in vitro ve in vivo olarak değerlendirildi.  (34) | NAM, 1, 20 ve 50 mM olacak şekilde günlük olarak takviye edilmiştir. | 24 ve 48 saatlik tedavi | NAD +, ATP ve ROS | NAM, melanom hücre sayısını %90'a kadar azalttı.  in vitro SIRT2 aktivitesinin güçlü bir şekilde inhibe etti.  NAM, in vivo olarak tümör büyümesini önemli ölçüde geciktirdi (p <0.05).  NAM farelerde, proinfalamatuar sitokin sekresyonunu azalttı.  NAM, agresif ve pasif melanom hücreleri üzerinde çoğalmayı azalttı.  İlk kez NAM'ın güçlü in vitro ve in vivo anti-melanom aktivitesini ve altta yatan moleküler mekanizmaları gösteren birkaç veri sunan bu çalışma, melanom tedavisinde NAM’ın önemini vurgulamıştır. |
| Vaka kontrol çalışması; transplant (KC n=8; böbrek hastası=30)  38 AK’lu birey  (35) | NAM 500 mg/gün ve kontrol grubu olacak şekilde  incelenmiştir. | 6 ay | AK, SCC | Oral NAM, bağışıklığı baskılanmış hastalarda önceden var olan AK'leri bastırdı, ayrıca yeni AK'lerin veya kanserin gelişimini de engelledi.  Deri kanseri ve NAM arasındaki mekanizma hala belirsiz olsa da, NAM AK'lerin önlenmesinde ve tedavisinde etkili görünmektedir. |
| Klinik çalışma;  BCC (n=43), SCC (n=15)  (36) | NAM 500 mg/gün olarak planlanmıştır | \* | Makrofaj | NAM, insan NMSC dokularındaki makrofajların sayısını azaltarak anti-inflamatuar etki göstermiştir. |
| UVB maruz kalan keratinosit hücresi  (37) | 24 saat boyunca NAM 50 uM, 100 uM, 1 mM, 5 mM ve 10 mM; 24 saatte farklı UVB dozlarına 5, 25, 50, 100 ve 150 mJ/ cm2 | \* | İnterlökin (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10), monosit kemoatraktan protein, tümör nekroz faktörü | NAM, antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuar özelliklere sahiptir.  UVB kaynaklı IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 ve TNF-α'nın ekspresyonunu modüle edebilir. |
| Çift kör randomize klinik çalışma;  AK hastaları (n=36)  (38) | Bir grup 12 saatte bir 500 mg oral NAM takviyesi alırken, diğer grup aynı dozda plasebo aldı.  30 güneş koruma faktörlü (SPF) güneş kremi günde 3 kez kullanılıp ön kol bulguları incelendi. | 3 ay | AK | Plasebo ile oral NAM alan grup arasında istatiksel bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). |

\*Çalışma süresi belirtilmemiştir.

AK: Aknitik kreatoz; ATP: Adenozin trifosfat; BCC: Bazal hücreli karsinom; IL-10: İnterlökin-10; IL-1β: İnterlökin-1-beta; IL-6: İnterlökin-6; IL-8: İnterlökin-8; KC: karaciğer; MCP-1: monosit kemoatraktan protein; Mg: miligram; NAD + : Nikotinamid adenin dinükleotid; NAM: Nikotinamid; NMSC: non-melanom kanser; ROS: Reaktif oksijen türleri; SCC: skuamoz hücreli karsinom; SIRT-2: Sirutein 2; UVR: ultraviyol radyasyon; SPF: güneş koruma faktörü; TNF-α: Tümor nekroz faktörü; UVB: ultraviyole B radyasyonu

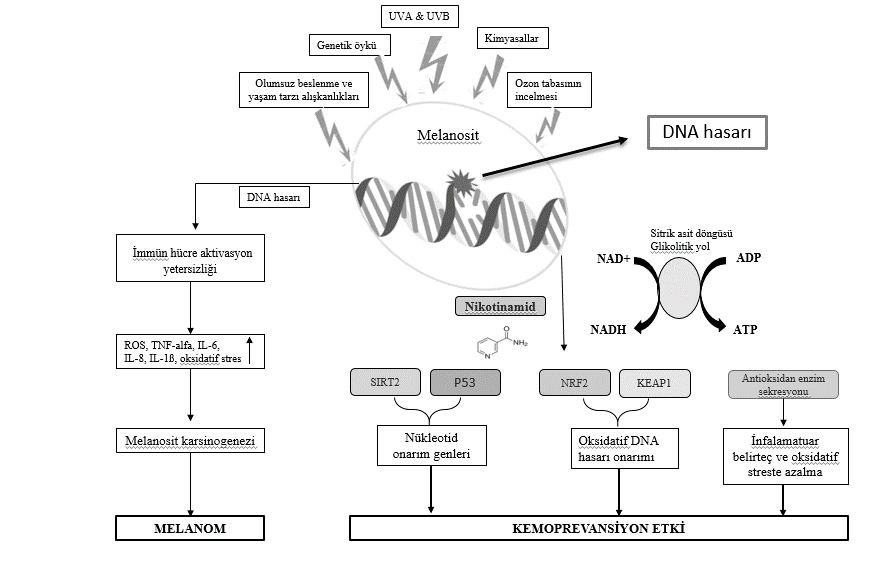
Deri kanseri risk faktörü olan UVR’nu üzerinde NAM takviyenin; immünosupresif sitokinler, DNA fotolezyonlarında azalma, cilt immün hücrede fotokoruyucu, UV kaynaklı oksidatif stres, kemopreventif ve terapötik açıdan olumlu etkisi olduğu birçok çalışmanın ortak görüşüdür (32,37). Ayrıca UVB kaynaklı IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 ve TNF-α'nın ekspresyonunu modüle edebilmektedir (37). NAM, UVR indüklenen veya deri kanserine bağlı görülen bulguları iyileştirmek veya önlemek için önerilebilir.

Güncel çalışmalar (30-38), 500 mg/gün NAM takviyesinin belli sürelerde (3, 4, 6, 12 ay) etkinliğini denemiş olup, proinflamatuar sitokin sekresyonunda azalma, yeni oluşan NMSC karsinom aktivitesini azalttığı, var olan AK seviyesinde azalmayla ilişkili olduğu, daha az malign hücre oluşumuna katkısı olduğu, oksidatif streç ve inflamatuar belirteçlerinde önemli ölçüde iyileştirdiği (makrofaj sayısında azalma), birçok çalışmanın ortak görüşüdür (30-38). Ayrıca yürütülen çalışmalarda (30-38), agresif ve pasif melanom hücreleri üzerinde üremeyi azalttığı, DNA defektini onarma kapasitesi olduğu, antioksidan enzim sekresyonunu arttırarak anti-melanom etkisi olabileceği düşünülmektedir (30-38).

Deri kanseri ile NAM arasındaki mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber (30-38), bu ilişkinin kanıtlanması ve uygulanması açısından pratik, düşük toksisiteye sahip ve maliyet açısından uygun olduğu için NAM teröpatik ajan olarak önerilmektedir (30-38,39).

**SONUÇ ve ÖNERİ**

Melanositler; yetersiz beslenme, enfeksiyon, yaralar, UVR, genetik faktörler, ozon tabakasının incelmesi, olumsuz yaşam tarzı alışkanlıkları ve çeşitli kimyasallara maruz kalma gibi iç ve dış faktörler nedeniyle DNA defekti, bağışıklık sisteminde anormallikleri ve vücutta aşırı inflamatuar yanıt oluşabilir. Oksidatif stres, ROS, RNS, IL-1ß, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi sitokinlerin artışına bağlı olarak hücresel enerji ve antioksidan kapasite yetersizliğine bağlı melanosit karsinogenezi başlayabilir, yetersizliğin kronikleşmesine bağlı olarak ise melanom görülmektedir. NAM, ATP üretimi başta olmak üzere canlı metabolizmasında süre gelen temel redoks reaksiyonlarının koenzimi olan NAD+, NADP ve NADH gibi metabolik substratların öncü maddesidir. Bu maddeler, genomik stabilite, antioksidan enzim sekresyonunda artış, inflamatuar belirteçlerde azalma, hücresel enerji regülasyonu ve DNA hasarı onarımı üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu etkilerden dolayı melanosit karsinogenezi baskılanabilir, yeni oluşan malign hücre sayısı, var olan malign hücre sayısı ve malign hücre agresifliği azaltılabilir. Deri kanseri ve NAM arasındaki mekanizmada fonksiyonel olarak direkt etki edip/etmediği bilinmemekle beraber, çeşitli metabolik yolaklar ve aktif metabolitlerin öncüsü olduğu için potansiyel kemopreventif etki edebilme kapasitesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca NAM düşük toksisiteye sahip, uygulanabilirliği kolay ve maliyet açısından da uygun olduğu için deri kanseri hastaları açısından umut vermektedir. Fakat var olan potansiyel ilişki kanıtlanmamıştır. Deri kanseri ve NAM arasındaki mekanizmanın kanıtlanması, optimal NAM alım miktarı ve etkinliğine yönelik daha fazla popülasyon içeriğine sahip uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim vardır. NAM ve deri kanserine yönelik hipotetik ilişki Şekil 1’de özetlenmiş olup, gelecek çalışmalarda kullanılabileceği düşünülmektedir.



**Şekil 1. Nikotinamidin deri kanseri üzerinde hipotetik kemoprevansiyon etkisi**

**Kaynakça**

1.Torre, Lindsey A., Siegel, RL, Ward, EM, Jemal, A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25(1):16-27.

2. Guy, Gery J, Machlin, SR, Ekwueme, DU, Yabroff, KR. (2015). Prevalence and costs of skin cancer treatment in the US, 2002− 2006 and 2007− 2011. Am J Prev Med. 2015; 48(2):183-187.

3. Baysal A.Beslenme.15. Baskı. Ankara:Hatiboğlu Yayınları;2014.SS:205-211

4. Fania, Luca, Mazzanti, C, Campione, E, Candi, E, Abeni, D, Dellambra, E. Role of Nicotinamide in Genomic Stability and Skin Cancer Chemoprevention. Int J Mol Sci. 2019;20(23): 5946.

5. Arenas-Jal, Marta, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Therapeutic potential of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD).Eur J Pharmacol. 2020;879:1-12

6. Bogan, Katrina L, Charles B. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. Annu. Rev. Nutr. 2008;28: 115-130.

7. Demarest, Teyler G, Babbar, M, Okur, MN, Dan, X, Croteau, D. L, Fakouri, et al. NAD+ metabolism in aging and cancer. Annu Rev Cancer Biol. 2019;3:105-130.

8. Boo, Yong Chool. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (niacinamide) to control skin aging and pigmentation. Antioxidants. 2021;10(8): 1315-1339.

9. Minocha, Rashi, Damian, D. L., Halliday, G. M. Melanoma and nonmelanoma skin cancer chemoprevention: a role for nicotinamide?. Photodermatol Photoimmunol Photomed.2018; 34(1):5-12.

10. Narendhirakannan, RT, Hannah, M. Oxidative stress and skin cancer: an overview. Indian J Clin Biochem. 2013; 28(2):110-115.

11. Godic, Aleksandar, Poljšak, B, Adamic, M, Dahmane, R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. Oxid Med Cell Longev.2014; 2014: 1-7.PMID: 860479

12. Giacalone, Serena, Spigariolo, CB, Bortoluzzi, P, Nazzaro, G. Oral nicotinamide: The role in skin cancer chemoprevention. Dermatol Ther. 2021;34(3):1-6

13. Chhabra, Gagan, Garvey, DR, Singh, CK, Mintie, CA, Ahmad, N. Effects and mechanism of nicotinamide against UVA‐and/or UVB‐mediated DNA damages in normal melanocytes. J Photochem Photobiol. 2019; 95(1), 331-337.

14.Gültekin, Murat, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri [Turkey Cancer Statistics]. Sağlık Bakanlığı ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ministry of Health and Public Health Institution of Turkey.2014;43 12-32.

15. Scolyer, Richard A, Judge, MJ, Evans, A, Frishberg, DP, Prieto, VG, Thompson, JF, Ellis, DW, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). Am J Surg Pathol. 2013;37(12). 1797.

16. Hill, Linda, Ferrini, RL. Ferrini. "Skin cancer prevention and screening: summary of the American College of Preventive Medicine's practice policy statements." CA Cancer J Clin. 1998;48(4) 232-235.

17.Fischer, Grant M, Vashisht Gopal, YN, McQuade, JL, Peng, W, Deberardinis, R.J, Davies, M.A, et al. Metabolic strategies of melanoma cells: Mechanisms, interactions with the tumor microenvironment, and therapeutic implications. Pigment Cell Melanoma Res. 2018; 31(1): 11-30.

18.Turaçlı, İrem Doğan. Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler [Some Molecular Changes Observed in the Formation and Progression of Malignant Melanoma]. Türkiye Klinikleri Turk J Dermatol. 2017;11(4):184-188.DOI: 10.4274/tdd.3000

19. Yavuz, İbrahim Halil, Yavuz, GÖ, Bilgili, SG, Demir, H, Demir, C. Deri Kanseri Hastalarının Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi [Evaluation of Serum Oxidative Stress Parameters of Skin Cancer Patients]. Bozok Tıp Dergisi Bozok Medical Journal.2018; 8(4), 134-138. https://doi.org/0.16919/bozoktip.452100

20.Didona, Dario, Paolino G, Cantisani, C. Non melanoma skin cancer pathogenesis overview. *Biomedicines*. 2018; 6(1):6-21.

21 Xu, Yaohui G, Aylward J. L, Swanson, AM, Spiegelman, V, Wood, G, Snow, S, et al. Nonmelanoma skin cancers: basal cell and squamous cell carcinomas. *Abeloff's Clinical Oncology*. 2020; 6(1): 1052-1073.

22. Cameron, Michael C, Lee, E, Hibler, BB, Barker, C.A, Mori, S, Cordova, M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*.2019; 80(1):303-317.

23. Stratigos, Alexander J, Garbe, C, Dessinioti, C, Lebbe, C, Bastholt, L, Grop JJ, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer. 2020;128:60-82.

24. Emri, Gabriella, Paragh, G, Tósaki, Á, Janka, E, Kollár, S, Hegedűs C, et al. Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. J Photochem Photobiol B.2018; 185(3):169-175.

25. Narayanan Deevya, Rao NS, Joshua LF. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol.2010; 49(9):978-986.

26. Bogan, Katrina L, Charles B. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev. Nutr.*2008;28:115-130.

27. Croft, Trevor, Padmaja V, Su-Ju L. NAD+ metabolism and regulation: Lessons from yeast. Biomolecules. 2020;10(2): 330-349.

28. Fania, Luca, Mazzanti, C, Campione, E, Candi, E, Abeni, D, Dellambra, E. Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention. Int J Mol Sci. 2019;20(23), 5946.

29. Chhabra, Gagan, Garvey, DR, Singh, CK, Mintie, CA, Ahmad, N. Effects and mechanism of nicotinamide against UVA‐and/or UVB‐mediated DNA damages in normal melanocytes. J Photochem Photobiol. 2019;95(1):331-337.

30. Chen, Andrew C, Martin, AJ, Choy, B, Fernández-Peñas, P, Dalziell, RA, McKenzie, CA, Damian et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. N Engl J Med. 2015;373(17):1618-1626.

31. Surjana, Devita, Halliday, GM, Martin, AJ, Moloney, FJ, Damian, DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. J Invest Dermatol.2012;132(5):1498-1500.

32. Thompson, Benjamin C, Surjana, D, Halliday, G. M, Damian, DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation‐induced DNA damage in primary melanocytes. Exp Dermatol.2014; 23(7):509-511.

33. Chen, AC, Martin, AJ, Dalziell, RA, Halliday, GM, Damian, DL. (2016). Oral nicotinamide reduces transepidermal water loss: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2016; 175(6):1363-1365.

34. Scatozza, Francesca, Moschella, F, D’Arcangelo, D, Rossi, S, Tabolacci, C, Giampietri, C, Facchiano, A, et al. (2020). Nicotinamide inhibits melanoma in vitro and in vivo. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(1):1-17.

35. Drago, Francesco, Ciccarese, G, Cogorno, L, Calvi, C, Marsano, LA, Parodi, A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. Eur J Dermatol.2017;27(4):382-385.

36. Minocha, Rashi, Martin, AJ, Chen, AC, Scolyer, RA, Lyons, JG, McKenzie, CA, et al. A reduction in inflammatory macrophages may contribute to skin cancer chemoprevention by nicotinamide. J Invest Dermatol.2019;139(2):467-469.

37. Monfrecola, G, Gaudiello, F, Cirillo, T, Fabbrocini, G, Balato, A, Lembo, S. Nicotinamide downregulates gene expression of interleukin‐6, interleukin‐10, monocyte chemoattractant protein‐1, and tumour necrosis factor‐α gene expression in HaCaT keratinocytes after ultraviolet B irradiation. Clin Exp Dermatol. 2013;38(2):185-188.

38. Chang, Micheal S, Azin, M, Demehri, S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: The Frontier of Cancer Immunoprevention. Annu Rev Pathol. 2022;17:101-119.

39. Hwang, Eun Seong, Song, SB. Possible adverse effects of high-dose nicotinamide: mechanisms and safety assessment. Biomolecules, 2020;10(5):687-708.