

SSRI GRUBU ANTİDEPRESANLAR VE ANTİKANSER ETKİLERİ



Serap Özkaya^{1, a*}, Esra Aydemir^{1, b}

¹Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

*Corresponding Author:

E-mail: ozkaya_serap@hotmail.com

(Received 15th December 2020; accepted 27th May 2021)

a:  ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7071-4805>, b:  ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5206-7333>

ÖZET

Günümüzde oldukça yaygın görülen duyu durum bozuklukları arasında yer alan depresyon, kanser hastalarının yaklaşık yüzde onundan fazlasını etkileyen eş zamanlı bir hastalıktır. Kanser hastalarında depresyonun kanser olmayan popülasyona oranla yaklaşık üç kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. Onkoloji birimlerinde ayakta tedavi gören hastalara majör depresyon tanısı konulduğu taktirde; kemoterapi ile birlikte SSRI grubu antidepresanları içeren depresyon tedavisi de yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. SSRI grubu antidepresanların sıklıkla tercih edilmesindeki temel neden, özellikle trisiklik antidepresanlar olmak üzere diğer grup antidepresanlara kıyasla daha tolere edilebilir özelliğe sahip olmalarıdır. Buna ek olarak SSRI grubu antidepresanlar kanser hücrelerine sitotoksik etki yarattığı gibi kemoterapötik ilaçlarla kombine edildiklerinde sinerjistik etkilere de neden olabilmektedirler. Kemoterapötik ilaçlara karşı direnç geliştirmiş olan hücrelerde de eş zamanlı kullanılması durumunda ilaç dirençliliğini azaltmakta ve sitotoksiteyi arttırmaktadır. Bu derlemede genel olarak antidepresanlar, antidepresanların güncel sınıflandırılması ve SSRI grubu antidepresan ilaçların antikanser etkileri üzerine yapılan çalışmaların incelenmesi hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: *Antidepresan, SSRI, Kanser, Sitotoksite, Antikanser*

SSRI GROUP ANTIDEPRESSANTS AND THEIR ANTICANCER EFFECTS

ABSTRACT

One of the most common mood disorders today, depression is a concomitant disease that affects more than ten percent of cancer patients. It is thought that depression in cancer patients is approximately three times higher than in the non-cancerous population. If the patients receiving outpatient treatment in oncology units are diagnosed with major depression; Along with chemotherapy, depression treatment including SSRI group antidepressants is widely used. The main reason why SSRI antidepressants are often preferred is that they are more tolerable than other groups of antidepressants, especially tricyclic antidepressants. In addition, SSRI group antidepressants can cause cytotoxic effects on cancer cells, as well as synergistic effects when combined with chemotherapeutic drugs. When used simultaneously in cells that have developed resistance to chemotherapeutic drugs, it decreases drug resistance and increases cytotoxicity. In this review, it is aimed to examine the current classification of antidepressants, antidepressants and studies on the antidepressant effects of SSRI group antidepressants.

Keywords: *Antidepressant, SSRI, Cancer, Cytotoxicity, anticancer*

GİRİŞ

Depresyon, insanların yaşama zevkinin ve isteğinin azaldığı, derin üzüntü, çöküntü duyguları ile ortaya çıkan, kişinin yaşam kalitesinin düşmesine sebep olan bir duyu

durum bozukluğudur [1]. Depresyon sadece düşüncede değil davranış ve fizyolojik fonksiyonlarda da olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Depresyonla birlikte kişinin kendini değersiz, umutsuz, güçsüz hissetme durumlarında da artış görülmektedir [2,3]. Her ne kadar popülasyon içinde göz ardı edilmeye yatkın bir hastalık olsa da, depresyon tüm dünyada en yaygın görülen hastalıklar arasında yer almaktadır [4,5]. Dünya genelinde en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında depresyon yer almaktadır. [1,6,7]. Majör depresyon kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Majör depresyon görülme oranları erkeklerde %5-12, kadınlarda ise %10-25 arasında değişmektedir [1,8,9]. Depresyon ve anksiyete gibi duygu durum bozukluklarının kanser, kalp-damar hastalığı, diyabet gibi kronik hastalıklara sahip olan hastalarda bu hastalıklara ek olarak ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur [10]. Depresyonun eşlik ettiği bu hastalıklar arasından kanser, genomdaki birçok mutasyonun birikimi ile ortaya çıkan sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [11].

Yapılan çalışmalarda kanser teşhisinin diğer hastalıklara oranla daha fazla depresyona yol açtığı, depresyonun kanser hastalarının yaklaşık %10 dan fazlasını etkileyen eş zamanlı bir hastalık olduğu, [12] depresyonun yaşam kalitesinin düşmesine ve kanser hastalarında ölüm oranının artmasına neden olduğu gösterilmektedir [13]. Karabulutlu ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmada kanser teşhisi konulan hastaların yaklaşık %40'ında depresif bozukluk belirtilerinin saptanmış ve hastalığın şiddeti hastadan hastaya farklılık göstermesine karşın, incelenen hastaların yarısında depresif bozukluk olarak majör depresyon olduğu belirtilmiştir. [14]. Majör depresyonun varlığı ile ortaya çıkan yaşamdan zevk almama, intihar etme eğilimi ve tedaviyi reddetmek gibi durumlar kanser hastalarında olası mortalite oranlarındaki artışın ana sebepleri arasında yer almaktadır [12]. Kanser hastalarında depresyonun kanser olmayan popülasyona oranla yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir [15]. Bunlar dikkate alındığında onkoloji birimlerinde ayakta tedavi gören hastalarda majör depresyon tanısı konulduğu takdirde; kemoterapi ile birlikte depresyon tedavisi de yaygın bir şekilde uygulanmaktadır [16].

Bu çalışmada öncelikle depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlar genel hatlarıyla tanımlanmış ve sınıflandırılmaları hakkında güncel yaklaşımlardan bahsedilmiştir. Özellikle kanser hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılan SSRI grubu antidepresanların antikanser çalışmalarda yaratmış olduğu sinerjistik etkilerden bahsedilmiştir.

ANTİDEPRESANLAR VE ANTİDEPRESANLARIN SINIFLANDIRILMASI

Antidepresanlar temelde majör depresyon veya anksiyete tedavisinde olmak üzere obsesif kompulsif ve manik depresif bozukluklar, yüksek sinirlilik hali, travma sonrası stres, sosyal huzursuzluk gibi duygu durum bozukluklarında da kullanılan ilaçlardır [17]. Antidepresanlar beyindeki nörotransmitterlerin kimyasal dengesizliklerini değiştirerek depresyon semptomlarının azalmasına yardımcı olmaktadır. Genel mekanizma ele alındığında antidepresanların çalışma prensibi seçici reseptörler aracılığıyla nörotransmitterlerin presinaptik reseptör tarafından geri alımını engellemek ve sinapslar arasındaki nörotransmitter konsantrasyonunu arttırmaktır [18].

Antidepresanlar birinci ve ikinci nesil antidepresanlar olmak üzere iki ana büyük sınıfa ayrılmaktadır. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I) ve trisiklik antidepresanlar (TCA) birinci nesil antidepresanların içerisinde yer almaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI),

noradrenalin gerialım inhibitörleri (NARI), noradrenerjik ve spesifik geri alım inhibitörleri (NASSA), serotonin antagonisti/gerialım inhibitörleri (SARI), noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDI) ve melatonerjik ajanlar ise ikinci nesil diğer deyişle ‘yeni’ antidepresanlar grubu içinde yer almaktadır [17,19]. Fakat Alvano ve Zieher’in 2020 yılında yayınlamış olduğu çalışmada antidepresanlar etki mekanizmalarına göre 3 ana sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar monoaminerjik antidepresanlar, monoaminerjik olmayan antidepresanlar ve araştırma-geliştirmede kullanılan ilaçlardır. Mono aminerjik antidepresanlar da kendi içlerinde etki mekanizmalarına göre dört büyük alt gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) [20].

Tablo 1. Antidepresanların etki mekanizmasına göre sınıflandırılması. Alvano ve Zieher (2020) ’den uyarlanmıştır. [20].

ANTİDEPRESANLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI			
SINIF A: Monoaminerjik Modulatörler	A1: Monoamin oksidaz İnhibitörleri (MAOI)	Geri Dönüşümsüz Seçici Olmayan	Tranlycypromine, Phenelzine, Isocarboxazid
		Geri Dönüşümsüz Seçici	MAO-B: Selegiline
		Geri Dönüşümlü Seçici	MAO-A: Moclobemide
	A2: Nöronal Gerialım İnhibitörleri	Nispeten Seçici: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI)	Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine
		Serotonerjik: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI)	Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine
		Serotonerjik ve Noradrenerjik	Serotonin-Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI): Venlafaksin, Desvenlafaksin, Duloksetin, Milnacipran, Levomilnacipran
		Noradrenerjik ve Dopaminerjik	Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri (NDRI): Bupropion
	A3: Alfa-2 (α2) Reseptör Antagonistleri	Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik	Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSA): Mirtazapine
	A4: Multimodallar	Serotonerjik	Vortioxetine, Vilazodone, Trazodone

	Noradrenerjik	Mianserine, Maprotiline
	Serotonerjik ve Noradrenerjik	İmipramine, Clorimipramine, Amitriptiline, Desipramine, Nortriptiline
SINIF B: Monoaminerjik Olmayan Modulatorler	Melatonin Reseptörleri (MT1, MT2) Antagonistleri: Agomelatine	
SINIF C:	Araştırma ve Geliştirmelerde Kullanılan İlaçlar	

SSRI Grubu Antidepresanlar

Depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresanlar reçeteli ya da reçetesiz olarak temin edilebilmektedir. Antidepresanların en yaygın olarak kullanılan sınıfı ise seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)dir. Özellikle kanser hastalarında görülen depresyon tedavisi için kullanılan en yaygın antidepresanlar trisiklik antidepresanlar (TCA) ve seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). Bu iki sınıf antidepresan karşılaştırıldığında TCA sınıfına kıyasla SSRI grubu antidepresanların daha kolay tolere edilebildikleri ve daha az toksik oldukları gösterilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı depresyon tedavisi gören kanser hastalarında SSRI grubu antidepresanların kullanımı daha çok tercih edilmektedir [17, 19]. SSRI grubu antidepresanlar depresyon tedavisinde kullanılan diğer antidepresanlar ile aktiviteleri ve yan etkileri bakımından birçok benzerliklere sahip olmasına rağmen kimyasal yapı, farmakokinetik ve farmakodinamik bakımından çok büyük farklılıklar barındırmaktadır. Bu grup antidepresanlar sitokrom p450 (CYP) ile etkileşime girmekte ve bu etkileşim sonucunda ilaç metabolizmasında değişikliklere sebep olmaktadır. İlaç metabolizmasında görevli olan CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi CYP enzimleri ile etkileşime giren antidepresanlar kanser tedavilerinin başarısını, sinerjistik ya da antagonistik olarak etkileyebilmektedir [21].

SSRI GRUBU ANTİDEPRESANLARIN ANTİKANSER AKTİVİTELERİ

Fluoksetin

Fluoksetin (FLX) SSRI grubu ilaçlar içerisinde yer alan ve yaygın olarak kullanılan bir antidepresandır. Fluoksetin ile yapılmış çeşitli antikanser çalışmalarda FLX'in kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Mun ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları çalışmada FLX'in Hep3B ve HCC hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği, mitokondriyal membran geçirgenliğinin değişmesine, hücre içindeki Ca²⁺ ve ROS miktarının artmasına, ERK1/2 miktarının azalmasına ve JNK P38 MAPK miktarının artmasına neden olduğu bildirilmiştir gösterilmiştir [22]. Bir başka çalışmada da FLX'in ERK1/2 aktivasyonunu inhibe ederek A549 ve HT29 hücrelerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir. FLX, A549 ve HT29 hücrelerinde hücre dışı sinyallerle düzenlenen kinaz sinyal yolağını zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ederek kanser hücrelerinin büyümesini baskılamaktadır. Ayrıca p21waf1 ve p53

genlerinin ekspresyonunda artışa neden olarak hücre döngüsünün ilerlemesinin yavaşlamasına ve bu sayede hücrelerin büyümesinin engellenmesine neden olmaktadır [23]. FLX, U87 ve GMB8401 hücrelerinde Ca^{+2} konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve bunlara ek olarak U87, C6 ve Hs683 glioblastoma hücrelerinde yüksek oranda ifade edilen a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit reseptörleri (AMPA) aracılı sitotoksik etki göstermektedir. FLX, doğrudan AMPAR'lara bağlanarak Ca^{+2} konsantrasyonunda yükselmeye neden olmakta ve bu sayede apoptozu tetiklemektedir [24]. Bu bulgulara ek olarak farklı bir çalışma sonucu FLX'in glioma hücrelerinde NF-KB sinyalini bozduğu ve O6-metilguanin-DNA metil transferaz (MGMT) ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. FLX maruziyetinden sonra T98G ve U138 glioma hücrelerinde MGMT mRNA ekspresyonunun, p-NF-KB/p65 (S536) ve MGMT protein seviyelerinin doza ve zamana bağlı bir şekilde azaldığı belirtilmiştir [25].

Kemoterapötik ilaçlara dirençli olan bazı kanser hücrelerinde anti kanser ilaçlarla FLX'in kombinasyonu sonucu sinerjistik etkiler ortaya çıkmaktadır. Liu ve arkadaşları (2017), FLX'in rahim ağzı kanser hücrelerinde çoklu ilaç direnç genlerinin (GST- π ve P-gp) ve apoptotik bazı genlerin (Bcl-2, kaspaz-9, p17) ekspresyonlarında değişikliğe yol açarak hücrelerin Cisplatin'e duyarlılıklarının arttığını bildirmişlerdir [26]. T98G ve U138 glioma hücrelerinde FLX ve Temozolomid (TMZ) kombinasyonu TMZ'in tek başına kullanımına oranla daha fazla apoptotik etki göstermektedir. FLX, NF-KB/MGMT yolunu bozarak glioma hücrelerini TMZ'ye duyarlı hale getirmektedir [26]. Bir başka çalışmada ise, FLX'in aynı zamanda çoklu ilaç direncinin geliştiği meme kanseri hücrelerinde birlikte kullanıldığı adriamisin (ADM) ve paklitaksel (PTX)'in sitotoksik etkisini arttırdığı gösterilmiştir. FLX tek başına MCF-7 hücrelerinde p53 ekspresyonunun indüklemekte ve bcl-2 protein ekspresyonunu da baskılamaktadır. Bu nedenle kombinasyonları hücrelerin anti kanser ajanlara karşı duyarlı hale gelmesine yol açmaktadır. FLX, Adriamisin'e dirençli ve direnç geliştirmemiş olan MCF-7 hücrelerinde p53 ve bcl-2 seviyelerinde değişikliklerle ilişkili olarak apoptotik hücre ölümünü arttırmaktadır [27].

Argov ve arkadaşlarının (2009) çalışması ise, FLX ve doksorobisin kombinasyonunun, HCT-15 kolon kanseri hücrelerinde doksorobisin'in sitotoksik etkisini yaklaşık olarak 10 kat arttırdığını göstermektedir. Bu çalışmaya göre kombinasyon sonucu hücre içi ilaç birikimi ve dağılımı önemli ölçüde artmaktadır. Ayrıca, kemosensitör olan FLX'in çoklu ilaç direncini ekstrüzyon pompalarının inhibisyonu aracılığıyla azalttığı gösterilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, FLX'in bu işlevi sayesinde birçok farklı ilacın direnci ile mücadele edilebileceği ve terapötik etkiyi arttırabileceği düşünülmektedir [28].

Fluvoksamin

SSRI grubu bir antidepresan olan fluvoksamin, özellikle kanser hastası çocuklarda ve ergenlerde majör depresyonun tedavisinde semptomların giderilmesi için güvenli bir şekilde kullanılmakta ve hastalarda bu ilaç iyi tolere edilebilmektedir [29]. Ayrıca Kuwahara ve arkadaşlarının (2015) HepG2 karaciğer kanseri hücreleri ile yaptıkları çalışmada, Fluvoksamin, sertralin, esitalopram gibi SSRI grubu antidepresanların kaspaz3/7 aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı ve antikanser etki yarattığı belirtilmiştir [30]. Fluvoksamin, aktin polimerizasyonunu inhibe etme, kan-beyin bariyerinden geçebilme, glioblastoma hücrelerinde FAK ve AKT yolları üzerinden etki gösterme, hücre göçünü ve invazyonunu inhibe etme gibi etki mekanizmalarına sahiptir [31]. Bunlara ek olarak, Fluvoksamin antikanser ilaçlarla birlikte kullanıldığında aynı CYP enzimleri tarafından detoksifiye edilmekte ve ilaç-ilac etkileşimine sebep olarak

antikanser ilacın etkisini değiştirmektedir. Fluvoksamin'in multi tirozin kinaz inhibitörü olan dovitinib ile birlikte kullanılması sitotoksik etkide artışa sebep olmaktadır. Solid tümörlü hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda antikanser ajan dovitinib ile CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin'in doz azaltımı yapılmadan birlikte kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir [32].

Paroksetin

Bir başka SSRI grubu üyesi antidepresan ise paroksetindir. Paroksetin, prostat kanseri hücrelerinde büyümeyi engellemekte ve apoptozu indüklemektedir [33]. Prostat kanseri üzerinde yapılan farklı bir çalışmada paroksetin'in Ca^{+2} konsantrasyonuna bağlı olarak hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir [34]. Benzer bir mekanizma, OC2 insan oral kanser hücrelerine uygulanan paroksetin'in Ca^{+2} konsantrasyonuna bağlı olarak hücreyi ölüme yönlendirdiği gösterilmiştir [35]. Ayrıca, Jang ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında Paroksetin'in HCT116 ve HT-29 insan kolorektal kanser hücrelerinde hücre canlılığını apoptoz bağımlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca farelerde yapılan in vivo çalışmalar, paroksetinin tümör büyümesini baskıladığını göstermektedir [36]. Paroksetin MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonun bozulması ve K^{+} kanallarının modülasyonu aracılığıyla apoptozu indüklemektedir [37]. Ayrıca Paroksetin, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde Ca^{+2} ve p38 MAPK bağımlı ROS üretimi aracılığıyla apoptozu indüklemektedir [38]. Son zamanlarda yapılan güncel bir çalışmada Paroksetin, Fluoksetin ve Sitalopram kullanan bireylerde mesane kanseri riskinin azaldığı belirlenmiştir [39]. Yapılan başka bir güncel çalışmada ise paroksetin'in LC3-II ve p62 ekspresyonunu arttırdığı ve böylece otofajiyi inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca paroksetin mitokondrinin parçalanmasına neden olan ROS üretimini daha fazla arttırmaktadır. Paroksetin ROS-MAPK yolu aracılığıyla mitokondriye bağlı apoptozu indüklemektedir [40].

Paroksetin'in kanser ilaçları ile etkileşimine bakıldığında ise, MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde kullanılan kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanımının incelendiği bir çalışmada, paroksetinin hücre ölümünde sinerjistik olarak etki gösterdiği ifade edilmiştir [38]. Buna ek olarak, trisiklik antidepresanlar, paroksetin ve fluoksetin'in bir antikanser ilacı olan Tamoksifen'i alan hastalarda eş zamanlı kullanıldığında CYP2D6'yı güçlü bir şekilde inhibe olmasından dolayı oldukça toksik etki yarattığı gösterilmiştir [41].

Sertralin

SSRI grubuna ait bir diğer antidepresan olan Sertralin HT-29 kolon kanseri hücrelerinde doza bağlı olarak hücre proliferasyonunda ve tümör hacminde azalmaya neden olmaktadır [42]. Ayrıca Sertralin HepG2 karaciğer kanseri hücrelerinde MAPK yolu ile apoptozu indüklemektedir [43]. Sertralin ile yapılan başka bir çalışmada ise sertralin ve paroksetin'in astrositlerde PARP ve kaspaz-3 hedefli içsel apoptoz yolunu tetiklediği belirtilmiştir. Ayrıca sertralin ve paroksetin maruziyetinin, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artmasına, ATP üretimini azalmasına, mitokondriyal membran hasarının oluşmasına ve ROS üretimini indüklenmesine neden olduğu gösterilmiştir. [44]. Bunun yanında, Sertralin'in küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerinde; A549, H522, PC9/R ve H1975, LC3-II birikimini indükleyerek ve AMPK/mTOR/S6K sinyal yolunu hedef alarak otofajiyi aktive ettiği ve hücreleri Erlotinip'e daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir [45]. Ayrıca, Sertralin'in antikanser ilaç olan imatinib ve

temazolomid ile farklı kombinasyonlarının U-87 glioblastoma hücrelerine uygulanması sonucunda yüksek antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir [46]. Sertralin ile meme kanserinde yapılmış olan in vivo bir çalışmada ise sertralin/dosetaksiel kombinasyonunun sertralin ve dosetaksiel'in ayrı ayrı uygulamalarına kıyasla hücre canlılığını daha yüksek oranlarda azalttığı gösterilmiştir [47].

Escitalopram

SSRI grubu antidepresanlardan biri olan Escitalopram oksalat'ın sitotoksik etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Örneğin, Kuwahara ve arkadaşlarının (2015) çalışması bu antidepresanın HepG2 karaciğer kanser hücrelerinde sitotoksik etki yarattığı gösterilmiştir [30]. Dikmen ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında bu antidepresanın konsantrasyona ve inkübasyon süresine bağlı olarak C6 glioma hücrelerinde de sitotoksik etkiler sergilediğini göstermiştir [48]. Nöroblastom hücre hatlarında sitalopram ile Escitalopram'ın sitotoksik etkilerini değerlendiren bir çalışmada ise B104, Kelly, SH-SY5Y, MR32 hücrelerinde her iki antidepresanın da PI3K-AKT, MAPK ve ERK gibi farklı sinyal yolları üzerinden sitotoksik etkiler sergilediği gösterilmiştir [49]. Chen ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu çalışmada ise, Escitalopram oksalat'ın U-87MG hücrelerinde apoptozu ve GBM8401 hücrelerinde de otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Escitalopram U-87MG hücrelerinin invaziv özelliklerinde önemli bir baskılanmaya yol açtığı bilinmektedir. Benzer şekilde, Escitalopram'ın U-87MG hücrelerinde konsantrasyonla doğru orantılı bir biçimde p57, p21 ve p27 proteinlerinin miktarında belirgin bir şekilde artışa, Skp2 konsantrasyonunda ise azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Escitalopram oksalat'ın da U-87MG hücrelerinde apoptotik proteinlerden Bax, sitokrom c, apaf-1, kaspaz-3, kaspaz-9 ve PARP 'nin ifadelerini arttırdığı gösterilmiştir. Escitalopram oksalat'ın GBM8401 hücrelerinde LC3-II, beclin-1, atg-5 ve atg-7 ekspresyonlarında ve LC3- II/LC3-I oranında da artışa neden olurken p62 ifadesinde baskılanmaya yol açarak hücreleri otofajiye yönlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, Escitalopram oksalat'ın, BALB/c farelerde U-87MG hücrelerinin büyümesini baskıladığı, antiproliferatif, apoptotik ve otofajik özellikler sergilediği in vivo çalışmalar ile de gösterilmektedir [50]. Buna ek olarak, Escitalopram oksalat, A549 ve H460 hücrelerinin çoğalmasını inhibe etmekte, A549 ve H460 hücrelerinin içsel yolk aracılığıyla apoptoza gitmesine neden olmaktadır [51]. Otofaji ve apoptozu tetiklediği bilinen escitalopram oksalata ek olarak klozapin ve flufenazin gibi diğer psikiyatrik ilaçların da son zamanlarda otofajik hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir [52].

SONUÇ

Antidepresanlar türlerine bağlı olarak değişmekle birlikte kanser hücrelerinde farklı mekanizmalarla hücre ölümünü tetiklemektedir. En yaygın olarak görülen ölüm mekanizmaları apoptoz ve otofaji olarak kendisini göstermektedir. Antidepresanlar kemoterapötik ajanlar ile birlikte kullanıldıklarında da meydana gelen ilaç etkileşimleri sonucu sinerjistik etki yaratmaktadır. Ayrıca çoklu ilaç direnci gelişmiş olan kanser hücrelerinde de kemoterapötik ajanlara karşı hassasiyeti arttırmakta ve direncin kırılmasına yardımcı olmaktadır. Antidepresanların sitotoksik, sinerjistik etkilerinin yanı sıra dirençli kanser hücrelerinde sergiledikleri bu kemosenzitif özelliği, kanser tedavilerinde bu ilaçların birlikte kullanılarak tedavi başarısının arttırılabileceği konusunda umut vermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Çelik, F. H., & Hocaoğlu, Ç. (2016): "Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme." *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.
- [2] Öztürk, O. ve Uluşahin, A. (2015): "Ruh sağlığı ve bozuklukları." 13. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- [3] Mete, H. E. (2008): "Kronik hastalık ve depresyon." *Klinik Psikiyatri*, 11(3), 3-18.
- [4] Wittchen, H. U., & Jacobi, F. (2005): Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology*, 15(4), 357-376.
- [5] Isik, E. (2003): Depresyon ve bipolar bozukluklar. *Ankara: Gorsel Sanatlar Matbaacilik*.
- [6] YALVAÇ, H. D. (2012): "Depresyonun Epidemiyolojisi." *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 5(2), 7.
- [7] Rihmer Z, Angst J. (2007): "Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji." In: Sadock B, Sadock V, eds. Aydın H, Bozkurt A, (çev. eds). Türkçe: Kaplan & Sadock's Comprehensive Text book of Psychiatry. 8. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 1575-1582.
- [8] McIntosh, E., Gillanders, D., & Rodgers, S. (2010): "Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression." *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*, 17(1), 33-43.
- [9] Horwath, E., Cohen, R. S., & Weissman, M. M. (2002): "Epidemiology of depressive and anxiety disorders." *Textbook in psychiatric epidemiology*, 389-426.
- [10] Kersting, A., Reutemann, M., Ohrmann, P., Schütt, K., Wesselmann, U., Rothermundt, M., ... & Arolt, V. (2001): Traumatische Trauer—ein eigenständiges Krankheitsbild?. *Psychotherapeut*, 46(5), 301-308.
- [11] Blagosklonny, Mikhail V. (2005): "Molecular theory of cancer." *Cancer biology & therapy* 4.6 621-627.
- [12] Smith, Hamish R. (2015): "Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment." *Oncology letters* 9.4 1509-1514.
- [13] Pinquart, Martin, and P. R. Duberstein. (2010): "Depression and cancer mortality: a meta-analysis." *Psychological medicine* 40.11 1797-1810.
- [14] Karabulutlu, E. Y., Bilici, M., Çayır, K., Tekin, S. B., & Kantarcı, R. (2010): Coping, Anxiety and Depression in Turkish Patients with Cancer. *European Journal of General Medicine*, 7(3).
- [15] Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R., & Greig, D. (2012): "Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age." *Journal of affective disorders*, 141(2-3), 343-351.
- [16] Fisch, M. J., Zhao, F., Manola, J., Miller, A. H., Pirl, W. F., & Wagner, L. I. (2015): "Patterns and predictors of antidepressant use in ambulatory cancer patients with common solid tumors." *Psycho-Oncology*, 24(5), 523-532.
- [17] Caraci, F., Crupi, R., Drago, F., & Spina, E. (2011): "Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract." *Current drug metabolism*, 12(6), 570-577.
- [18] Khushboo, S. B., & Sharma, B. (2017): Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*, 3, 1-13.
- [19] Rodin, G., Lloyd, N., Katz, M., Green, E., Mackay, J. A., Wong, R. K., & Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. (2007): "The treatment of depression in cancer patients: a systematic review." *Supportive Care in Cancer*, 15(2): 123-136.
- [20] Alvano, S. A., & Zieher, L. M. (2020): An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 19, 100042.

- [21] Orr, S. T., Ripp, S. L., Ballard, T. E., Henderson, J. L., Scott, D. O., Obach, R. S., ... & Kalgutkar, A. S. (2012): Mechanism-based inactivation (MBI) of cytochrome P450 enzymes: structure–activity relationships and discovery strategies to mitigate drug–drug interaction risks. *Journal of medicinal chemistry*, 55(11): 4896-4933.
- [22] MUN, A. R., Lee, S. J., Kim, G. B., Kang, H. S., Kim, J. S., & Kim, S. J. (2013): “Fluoxetine-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells.” *Anticancer research*, 33(9): 3691-3697.
- [23] Stepulak, A., Rzeski, W., Sifringer, M., Brocke, K., Gratopp, A., Kupisz, K., ... & Ikonomidou, C. (2008): “Fluoxetine inhibits the extracellular signal regulated kinase pathway and suppresses growth of cancer cells.” *Cancer biology & therapy*, 7(10): 1685-1693.
- [24] Liu, K. H., Yang, S. T., Lin, Y. K., Lin, J. W., Lee, Y. H., Wang, J. Y., ... & Shen, S. C. (2015): “Fluoxetine, an antidepressant, suppresses glioblastoma by evoking AMPAR-mediated calcium-dependent apoptosis.” *Oncotarget*, 6(7), 5088.
- [25] Song, T., Li, H., Tian, Z., Xu, C., Liu, J., & Guo, Y. (2015): “Disruption of NF- κ B signaling by fluoxetine attenuates MGMT expression in glioma cells.” *OncoTargets and therapy*, 8, 2199.
- [26] Liu, Y., Li, T., Xu, M., Che, X., & Jiang, X. (2017): “Fluoxetine enhances cellular chemosensitivity to Cisplatin in cervical cancer.” *Int J Clin Exp Med*, 10(7): 10521-10527.
- [27] Zhou, T., Duan, J., Wang, Y., Chen, X., Zhou, G., Wang, R., ... & Xu, F. (2012): “Fluoxetine synergys with anticancer drugs to overcome multidrug resistance in breast cancer cells.” *Tumor Biology*, 33(5): 1299-1306.
- [28] Argov, M., Kashi, R., Peer, D., & Margalit, R. (2009): Treatment of resistant human colon cancer xenografts by a fluoxetine–doxorubicin combination enhances therapeutic responses comparable to an aggressive bevacizumab regimen. *Cancer letters*, 274(1): 118-125.
- [29] Gothelf, D., Rubinstein, M., Shemesh, E., Miller, O., Farbstein, I., Klein, A., ... & Yaniv, I. (2005): Pilot study: fluvoxamine treatment for depression and anxiety disorders in children and adolescents with cancer. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(12): 1258-1262.
- [30] Kuwahara, J., Yamada, T., Egashira, N., Ueda, M., Zukeyama, N., Ushio, S., & Masuda, S. (2015): Comparison of the anti-tumor effects of selective serotonin reuptake inhibitors as well as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in human hepatocellular carcinoma cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(9): 1410-1414.
- [31] Hayashi, K., Michiue, H., Yamada, H., Takata, K., Nakayama, H., Wei, F. Y., ... & Miyachi, H. (2016): Fluvoxamine, an anti-depressant, inhibits human glioblastoma invasion by disrupting actin polymerization. *Scientific reports*, 6(1): 1-12.
- [32] de Weger, V. A., Goel, S., von Moos, R., Schellens, J. H., Mach, N., Tan, E., ... & Lassen, U. (2018): A drug–drug interaction study to assess the effect of the CYP1A2 inhibitor fluvoxamine on the pharmacokinetics of dovitinib (TKI258) in patients with advanced solid tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 81(1): 73-80.
- [33] Shibuya, T. (2011): Paroxetine, a selective serotonin re-uptake inhibitor, induces growth inhibition and apoptosis in prostate cancer cells.
- [34] Pan, C. C., Kuo, D. H., Shieh, P., Chen, F. A., Kuo, C. C., & Jan, C. R. (2010): Effect of the antidepressant paroxetine on Ca²⁺ movement in PC3 human prostate cancer cells. *Drug Development Research*, 71(2): 120-126.
- [35] Fang, Y. C., Chou, C. T., Pan, C. C., Hsieh, Y. D., Liang, W. Z., Chao, D., ... & Kuo, C. C. (2011): Paroxetine-induced Ca²⁺ movement and death in OC2 human oral cancer cells. *Chinese J. Physiol*, 54: 310-317.
- [36] Jang, W. J., Jung, S. K., Vo, T. T. L., & Jeong, C. H. (2019): Anticancer activity of paroxetine in human colon cancer cells: Involvement of MET and ERBB3. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(2): 1106-1115.

- [37] Kang, K. R., Cho, Y. W., Ryu, J. H., Kim, E. J., Han, J., & Kang, D. (2016): Paroxetine induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through mitochondrial dysfunction and modulation of K⁺ channels.
- [38] Cho, Y. W., Kim, E. J., Nyiramana, M. M., Shin, E. J., Jin, H., Ryu, J. H., ... & Kang, D. (2019): Paroxetine induces apoptosis of human breast cancer mcf-7 cells through ca²⁺-and p38 map kinase-dependent ros generation. *Cancers*, 11(1), 64.
- [39] Liu, Y. C., Chen, V. C. H., Lu, M. L., Lee, M. J., McIntyre, R. S., Majeed, A., ... & Chen, Y. L. (2020): The association between selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use and the risk of bladder cancer: A nationwide population-based cohort study. *Cancers*, 12(5), 1184.
- [40] Wang, K., Gong, Q., Zhan, Y., Chen, B., Yin, T., Lu, Y., ... & Liu, X. (2020): Blockage of autophagic flux and induction of mitochondria fragmentation by Paroxetine hydrochloride in lung cancer cells promotes apoptosis via the ROS-MAPK pathway. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7, 397.
- [41] Irrarrázaval, M. O., & Gaete, L. G. (2016): Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence. *Revista medica de Chile*, 144(10): 1326-1335.
- [42] Gil-Ad, Irit, et al. (2008): "Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice." *International journal of oncology* 33.2 277-286.
- [43] CHEN, Si, et al. (2013): "Sertraline, an antidepressant, induces apoptosis in hepatic cells through the mitogen-activated protein kinase pathway. *toxicological sciences*," 137.2: 404-415.
- [44] Then, Chee-Kin, et al. (2017): "Antidepressants, sertraline and paroxetine, increase calcium influx and induce mitochondrial damage-mediated apoptosis of astrocytes." *Oncotarget* 8.70 115490.
- [45] Jiang, X., Lu, W., Shen, X., Wang, Q., Lv, J., Liu, M., ... & Pang, X. (2018). "Repurposing sertraline sensitizes non-small cell lung cancer cells to erlotinib by inducing autophagy." *JCI insight*, 3(11).
- [46] Tzadok, Sivan, et al. (2010): "In vitro novel combinations of psychotropics and anti-cancer modalities in U87 human glioblastoma cells." *International journal of oncology* 37.4 1043-1051.
- [47] Hallett, Robin M., et al. (2016): "Serotonin transporter antagonists target tumor-initiating cells in a transgenic mouse model of breast cancer." *Oncotarget* 7.33 53137.
- [48] Dikmen, M., Cantürk, Z., & Öztürk, Y. (2011): "Escitalopram oxalate, a selective serotonin reuptake inhibitor, exhibits cytotoxic and apoptotic effects in glioma C6 cells." *Acta neuropsychiatrica*, 23(4): 173-178.
- [49] Sakka, L., Delétage, N., Chalus, M., Aissouni, Y., Sylvain-Vidal, V., Gobron, S., & Coll, G. (2017): "Assessment of citalopram and escitalopram on neuroblastoma cell lines: Cell toxicity and gene modulation." *Oncotarget*, 8(26), 42789.
- [50] Chen, Vincent Chin-Hung, et al. (2018): "Escitalopram oxalate induces apoptosis in U-87 MG cells and autophagy in GBM 8401 cells." *Journal of cellular and molecular medicine* 22.2: 1167-1178.
- [51] Yuan, I., Horng, C. T., Chen, V. C. H., Chen, C. H., Chen, L. J., Hsu, T. C., & Tzang, B. S. (2018): "Escitalopram oxalate inhibits proliferation and migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells." *Oncology letters*, 15(3): 3376-3382.
- [52] Zhuo, C., Xun, Z., Hou, W., Ji, F., Lin, X., Tian, H., ... & Wang, W. (2019): Surprising anticancer activities of psychiatric medications: old drugs offer new hope for patients with brain cancer. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1262.