

ANTİDEPRESSİF İLAÇLARIN KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Çiğdem PAPİLA*

ÖZET

Bu makalede antidepressif ajanların uzun süreli kullanımının kanser gelişimi üzerine etkilerini araştırdık.
Anahtar kelimeler: Antidepressif, kanser.

SUMMARY

INFLUENCE OF ANTIDEPRESSIVE AGENTS ON CANCER DEVELOPMENT

In this article we investigated the influence of antidepressive agents on cancer development.

Key words: Antidepressive, cancer.

Depresyon kanserin sık rastlanan bir komplikasyonudur. Kanserli hastaların büyük çoğunluğu, hastalıklarını öğrendikleri zaman hemen depresyona girmekte ve toplumsal hayattan kopmaktadır. Bunun yanı sıra, bu hastalar kemoterapi ve destek tedavilerini reddetmekte, hem kendi yaşamlarını, hem de yakın aile çevresinin hayatını bir kabus haline getirmektedir.

Çevresine uyumlu veya hastalığının bilincinde olmayan hastalarda ise ileri evrelerde kanser ağrıları hastanın moralinin bozulmasına, güven duygusunu yitirmesine neden olur. Uykusuz geçen geceler, iritabilite, dikkat dağınıklığı ve zihnin sürekli hastalıkla meşgul olması sonunda kemoterapi ile şiddetlenebilen kişilik değişiklikleri ortaya çıkar. Bu dönemde antidepressif ilaçların kanserli hastanın destek tedavisinde büyük önemi vardır.

Bu yazımızda antidepressif ilaçların uzun süre belirsizce kullandıklarında kanser gelişimi üzerindeki etkilerini literatür eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Brandes, kemirgen hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada "amitriptyline" ve "fluoxetine" türü ilaçların kanser gelişimini artırdığını tespit etmişlerdir (Brandes ve ark. 1992). Antidepressan ilaçların, anti-östrojen ajanların hücre içi bağlanma yeri ile ilişkileri olduğu ve bu bölgenin de, yeni hücre içi histamin reseptörü olarak tanımlanan H10 bölgesi olduğu açıklanmıştır (Brandes ve Hermonat 1984).

Bu bölgenin tespitinde araştırmacılar "DPPE" ad-

lı ajanı kullanmışlardır. DPPE meme kanseri tedavisinde kullanılan bir antiöstrojen olan tamoxifen'e strüktür olarak benzerlik göstermektedir. DPPE direkt mutajenik ajan olmaktan çok, tümör gelişimini potansiyelize edici bir ajandır.

DPPE, antidepressan ve fenotiazinlerin de dahil olduğu psikotrop ilaçlarla yapı olarak yakınlık göstermektedir. Bir *arylalkamine* bileşiğidir (Miller 1993).

Brandes ve ark., en sık kullanılan iki antidepressan olan amitriptyline ve fluoxetine'nin etkilerini, DPPE ile yapı olarak benzerliklerinden dolayı araştırmışlardır. Kemirgenlerde üç tümör modeli geliştirmişlerdir.

- Farede fibrosarkom,
- Farede melanom,
- DMBA ile sıçanlarda malignitenin aktive edilmesi.

İlk iki modelde, hem amitriptyline hem de fluoxetine tümör gelişimini hızlandırmakta ve boyutlarının artışına neden olmaktadır.

Üçüncü modelde, bu iki psikotrop ilacın tümör gelişme sürecini kısalttığı ve tümör gelişme potansiyelini artırdığı saptanmıştır (Brandes ve Hermonat 1984).

Graf ve ark., *Drosophila* modellerinde, desipramine ve imipramine'in genotoksik etkiye sahip olduğunu açıklamışlardır (Graf ve Schaik, 1991).

La Bella ve ark. trisiklik antidepressanların (TSA) strüktürel özellikleri dolayısıyla histaminin bağlanmasını inhibe ettikleri ve sitokrom P450 monooksijenazın katalitik aktivitesinin azalmasına yol açtıkları için malign sürecin gelişmesini aktive ettiklerini

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onkoloji Bilim Dalı

açıklamışlardır (La Bella ve Brandes 1996).

Tam tersi görüşler de gündemdedir. Sauter ve ark., trisiklik antidepressanların bir sitotoksik ajan olarak kabul edilmesi gerektiğini, insanların doku kültürlerinde bu ajanların potansiyel faydalı etkileri olabileceğini ifade etmişlerdir.

Aynı araştırmacılar kanser hastalarında destek tedavide önemli bir yer tutan trisiklik antidepressan ilaçların in vitro insan renal hücreli kanserlerinde sitotoksik özelliklerinin ön plana çıktığını ileri sürmüşlerdir.

TSA'nın yapı olarak bağlandığı nükleotidlere bakılarak antrasiklinlere benzer etkilerinin olduğu, ayrıca kanser hücrelerinde membran fonksiyon bozukluklarına da yol açtıkları gösterilmiştir (Sauter 1987; Sauter 1989).

Steingart ve ark., antidepressif ilaçların kanser gelişimine etkileri üzerinde çok sayıda çalışma yapmışlardır. 1976 ile 1993 yılları arasında dört insan modeli ve dokuz deneysel modeli incelemişlerdir.

İnsan çalışmalarında amitriptyline türevleri ile karaciğer tümörü arasında pozitif ilişki, pankreas kanseri arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca amitriptyline, nortriptyline, desipramine, phenelzine türevlerinin meme kanseri riskini arttırdıkları tespit edilmiştir (Steingart ve Cotterchio).

Tutton ve ark., bu grup ilaçların bifazik etkisi olduğunu, düşük konsantrasyonların tümör gelişimini arttırdığı, yüksek konsantrasyonların tümör gelişimini yavaşlattığını bildirmişlerdir (Tutton ve Barkla 1982).

Bu bilgilerin ışığında şunu söyleyebiliriz. Kanserli hastalarda destek tedavide büyük yeri olan trisik-

lik antidepressanların kullanımı kaçınılmazdır. Fakat kanserli olmayan depressif hastaların uzun süreli takibinde bu grup ilaçların kullanımının dikkatli bir şekilde hekim kontrolü altında yürütülmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Brandes LJ, Arron RJ, Bodanovic RP, et al. Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. *Cancer Res* 52: 3796-3800; 1992.
- Brandes LJ, Hermonat MW. A diphenyl methane derivative specific for the antiestrogen binding site in rat liver microsome. *Biochem Biophys Res Commun* 123: 724-28; 1984.
- Graf U, Schaik NV. Genotoxicity evaluation of five tricyclic antidepressants in the wing somatic mutation and recombination test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 260: 99-104; 1991.
- La Bella FS, Brandes LJ. Enhancement of tumor growth by drugs with some common molecular actions. *Mol Carcinog (United States)* 16 (2): 68-76; 1996.
- Miller LG. Antidepressants and cancer. Cause for concern? *Journal of Clinical Psychopharmacology* (13) 1: 1-2; 1993.
- Sauter C. Cytostatic activity of commonly used tricyclic antidepressants. *Oncology* 46: 155-57; 1989.
- Sauter CHR. Tricyclic antidepressants inhibit growth of renal cancer cells in vitro. *Procer Am Assoc Cancer Res* 28: 332; 1987.
- Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause promote, or inhibit cancers? *J Clin Epidemiol (England)* 48 (11): 1407-12, 1995.
- Tutton PJ, Barkla DM. Influence of inhibitors of serotonin uptake on intestinal epithelium and colorectal carcinomas. *Brit J Cancer* 46: 260; 1982.