



DULOKSETİN HİDROKLORÜRÜN DU-145 İNSAN PROSTAT KANSER HÜCRELERİ ÜZERİNE SİTOTOKSİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Özge KESGİN¹, Serap ŞAHİN^{1*}

¹Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, 03030, Afyonkarhisar, Türkiye

Özet: Prostat kanseri (PKa), dünya çapında en yaygın kanserlerden birisi olup kansere bağlı ölümlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bir serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörü (SNGI) olan duloksetin, hem norepinefrin hem de serotoninin geri alımının inhibisyonu yoluyla antidepresan bir rol oynamaktadır. Duloksetin hidroklorürün insan prostat kanser hücresi (DU-145) üzerine sitotoksik etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, duloksetin hidroklorür ve sisplatinin DU-145 prostat kanseri ve sağlıklı fare fibroblast hücreleri (L-929) üzerine sitotoksik etkileri 3-[4,5-Dimetiltiyazol-2-İl]-2,5-Difenil-Tetrazolyum Bromür (MTT) yöntemi ile araştırılmıştır. Sisplatinin hem DU-145 prostat kanser hücrelerinde hem de L-929 sağlıklı hücrelerde 24 saat uygulama süresi için IC₅₀ değerleri; >50 µM olarak hesaplanmıştır. Duloksetin hidroklorürün 24 saat uygulama süresinde DU-145 ve L-929 hücreleri için IC₅₀ değerleri sırasıyla; 28,76 ± 0,012 µM ve 34,92 ± 0,012 µM olarak hesaplanmıştır. Hücrelere, duloksetin hidroklorür ve sisplatinin birlikte uygulanması sonucunda IC₅₀ değerleri; DU-145 hücre hattı için 30,51 ± 0,010 µM ve L-929 hücre hattı için 36,92 ± 0,013 µM olarak hesaplanmıştır. Düşük IC₅₀ değeri yüksek antikanser aktiviteye işaret etmektedir. Sonuçlarımız DU-145 hücrelerine karşı, duloksetin hidroklorürün sisplatine göre daha yüksek sitotoksik etkinliğe sahip olduğunu, duloksetin hidroklorürün sisplatin ile birlikte uygulanmasının sisplatin ve duloksetin hidroklorürün ayrı ayrı uygulanması ile benzer sitotoksik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Duloksetin hidroklorür, Hücre kültürü, Prostat kanseri, Sitotoksikite, MTT

Investigation of the Cytotoxic Effect of Duloxetine Hydrochloride on DU-145 Human Prostate Cancer Cells

Abstract: Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers worldwide and accounts for a significant proportion of cancer-related deaths. Duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), exerts an antidepressant role by inhibiting the reuptake of both norepinephrine and serotonin. There is no study on the cytotoxic effect of duloxetine hydrochloride on human prostate cancer cells (DU-145). In our study, the cytotoxic effects of duloxetine hydrochloride and cisplatin on DU-145 prostate cancer cells and healthy mouse fibroblast cells (L-929) were investigated using the 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-Yl]-2,5-Diphenyl-Tetrazolium Bromide (MTT) assay. For cisplatin, the IC₅₀ values for both DU-145 prostate cancer cells and L-929 healthy cell after 24-hour exposure were calculated as >50 µM. For duloxetine hydrochloride, the IC₅₀ values after 24-hour exposure were calculated as 28.76 ± 0.012 µM for DU-145 cells and 34.92 ± 0.012 µM for L-929 cells. When duloxetine hydrochloride and cisplatin were applied together, the IC₅₀ values were calculated as 30.51 ± 0.010 µM for DU-145 cells and 36.92 ± 0.013 µM for L-929 cells. A lower IC₅₀ value indicates higher anticancer activity. Our results suggest that duloxetine hydrochloride exhibits higher cytotoxic activity against DU-145 cells compared to cisplatin. Additionally, the combined application of duloxetine hydrochloride and cisplatin showed a similar cytotoxic effect compared to that of the individual applications of cisplatin and duloxetine hydrochloride.

Keywords: Duloxetine hydrochloride, Cell culture, Prostate cancer, Cytotoxicity, MTT

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, 03030, Afyonkarhisar, Türkiye

E mail: wserap@yahoo.com (S. ŞAHİN)

Özge KESGİN  <https://orcid.org/0009-0001-8601-4221>

Serap ŞAHİN  <https://orcid.org/0000-0003-1057-2558>

Gönderi: 01 Mart 2025

Kabul: 04 Nisan 2025

Yayınlanma: 15 Temmuz 2025

Received: March 01, 2025

Accepted: April 04, 2025

Published: July 15, 2025

Cite as: Kesgin Ö, Şahin S. 2025. Investigation of the cytotoxic effect of duloxetine hydrochloride on DU-145 human prostate cancer cells. BSJ Health Sci, 8(4): 132-138.

1. Giriş

Kanser tüm dünyada çok sayıda ölüme neden olan bir hastalık olup, en son istatistikler, kötü huylu tümörlerden (kanseri) ölümlerin tüm ölümlerin %20'sinden fazlasını oluşturduğunu ve kanserin, insan sağlığına yönelik en önemli halk sağlığı tehditlerinden biri haline geldiğini göstermektedir (Zheng vd., 2023). Uygun tedavi seçeneklerinin olmaması durumunda 2030 yılına gelindiğinde, 26 milyon yeni kanser tanısının ve 17 milyon kansere bağlı ölümün yaşanacağı

öngörülmektedir (Torre vd., 2016). Prostat kanseri erkekler arasında ölüme neden olan önemli kanser türleri arasında yer almakta olup tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılı kanser verilerine göre, prostat kanserinin; tüm kanser vakaları arasında 4. sırada en yaygın görülen (1.467.854 kişi; %7,3), erkeklerde ise 2. sırada en yaygın görülen (1.467.854 kişi, % 14,2) kanser türü olduğu ve erkeklerde 5. sırada en çok ölüme neden olan (397.430 kişi, %7,3) kanser türü



olduğu bildirilmiştir (WHO, 2022).

Duloksetin (CYMBALTA), ağızdan alınan CYMBALTA®30 mg ve CYMBALTA® 60 mg gastro-rezistan sert kapsülün etkin maddesi olup, her gastro-rezistan sert kapsül 30 mg ve 60 mg duloksetine eşdeğer miktarda enterik kaplı duloksetin hidroklorür pelletleri içermektedir. CYMBALTA merkezi sinir sisteminde ağrı iletimini azaltan serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörü (SNGI) grubu bir antidepresandır. Nöradrenerjik etkileri ağırlı fiziksel belirtilerin tedavisine katkı sağlamaktadır (Bymaster vd., 2001). Bu nedenle kanser hastalarında ağrıyı önleme ve genel anksiyite bozukluğu için reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (Pergolizzi vd., 2013). Adjuvanların etkisinin araştırılması, tümör büyümesini arttırmayan ilaçların seçilmesi açısından önemlidir. Sisplatin, en etkili kemoterapi ilaçlarından birisi olup akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, meme kanseri ve prostat kanseri dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dasari ve Tchounwou, 2014; Hager vd., 2016; Rottenberg vd., 2021). Duloksetin hidroklorürün DU-145 prostat kanser hücre hattında tek başına ve sisplatin ile birlikte uygulanmasının sitotoksik etkinliği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, duloksetin hidroklorürün hem tek başına hem de sisplatin ile birlikte DU-145 insan prostat kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkinliği ilk defa araştırılmıştır. Ayrıca duloksetin hidroklorürün, L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkinliği araştırılarak kanser ve sağlıklı hücreler arasındaki seçicilik özelliği de belirlenmiştir.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Materyal

İnsan prostat kanser hücre hattı (DU-145, ATCC ® HTB-81™), %10 (v/v) fetal bovine serum (FBS, Gibco, USA), 100 Unit/ml penicillin ve 100 µg/ml streptomycin (Sigma, GA) içeren DMEM besiyeri (Sigma, GA), sağlıklı fare fibroblast hücreleri (L-929, ECACC (NCTC), RPMI 1640 besiyeri (Sigma, GA) ilgili firmalardan ticari olarak satın alındı.

2.2. Yöntem

2.2.1. MTT analizi

DU-145, %10 (v/v) FBS, 100 Unit/ml penicillin ve 100 µg/ml streptomycin içeren DMEM besiyerinde, L-929 ise %10 (v/v) FBS, 100 Unit/ml penicillin ve 100 µg/ml streptomycin içeren RPMI 1640 besiyerinde %95 nem ve %5 CO₂ içeren 37 °C inkübatörde kültüre edildi. DU-145 ve L-929 hücreleri pasajlanarak 96-kuyulu plakalara ekildi (1x10⁴ hücre/kuyu) ve uygulamadan önce hücrelerin plakalarda büyümeleri için 24 saat inkübe edilmiştir. Duloksetin hidroklorür ve sisplatinin farklı derişimlerdeki (0–50 µM) çözeltileri dimetilsülfoksitte (DMSO) (Sigma, GA) çözülerek hazırlanmıştır. Farklı derişimlerde duloksetin hidroklorür ve sisplatin uygulanan DU-145 ve L-929 hücreleri 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saatin sonunda her bir kuyucuğa MTT

(Sigma, GA) çözeltilisinden (pH 7,4 PBS içerisinde) 10 µL eklenmiş ve hücreler tekrar inkübatörde 3 saat süreyle inkübe edilmiştir. 3 saatin sonunda MTT içeren besiyeri aspire edildikten sonra her bir kuyuya 100 µL DMSO eklendi ve 15 dk boyunca oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübe edilmiştir. Absorbans değerleri 570 nm dalga boyunda ELISA mikropilaka okuyucu BioTek (Epoch, USA) kullanılarak okunmuştur [Mossman 1983]. Sisplatinin IC₅₀ derişimi ile farklı derişimlerde duloksetin hidroklorürün birlikte uygulandığı hücreler için yukarıdaki deney tekrarlanarak ve sitotoksik aktivitede değişiklik olup olmadığı belirlenmiştir.

Negatif kontrol olarak DMSO uygulanan hücreler kullanılmış ve % hücre canlılığı aşağıdaki denklemden (denklem 1) hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Hücre canlılığı} = \left(\frac{\text{Örnek absorbansı}}{\text{Negatif Kontrol absorbansı}} \right) \times 100 \quad (1)$$

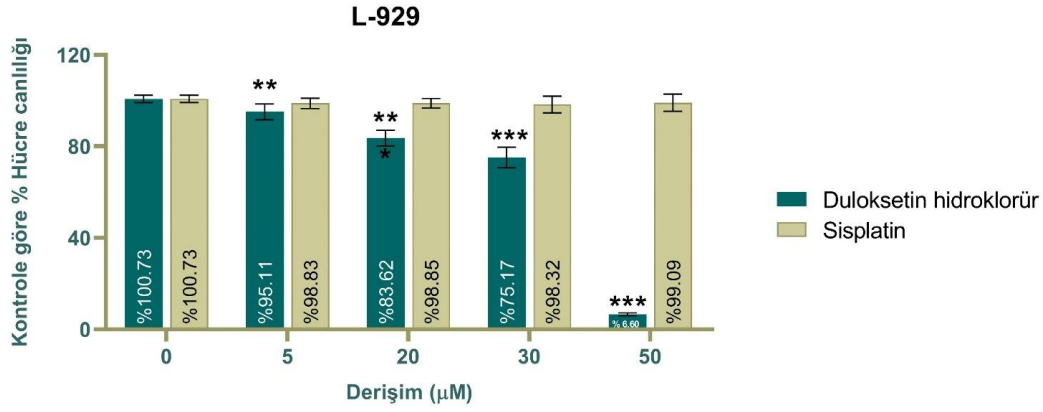
2.3. İstatistiksel Analiz

Sitotoksik aktivite deneylerindeki tüm ölçümler altı tekrarlı olarak yapılmış (n=6) ve sonuçlar standart sapmalarıyla (± SS) verilmiştir. Veri analizleri GraphPad Prism8 programı (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanılarak yapılmış ve hücrelerinin % 50'sini öldürdükleri derişim değerleri (IC₅₀) hesaplanmıştır. Tüm veriler normallik açısından test edilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve gruplar arası fark saptandığında posthoc Dunnett çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır (Genç ve Soysal, 2018). İstatistik anlamlılık sınırı değeri *P<0,05, **P<0,005 ve ***P<0.0001 olarak kabul edilmiştir.

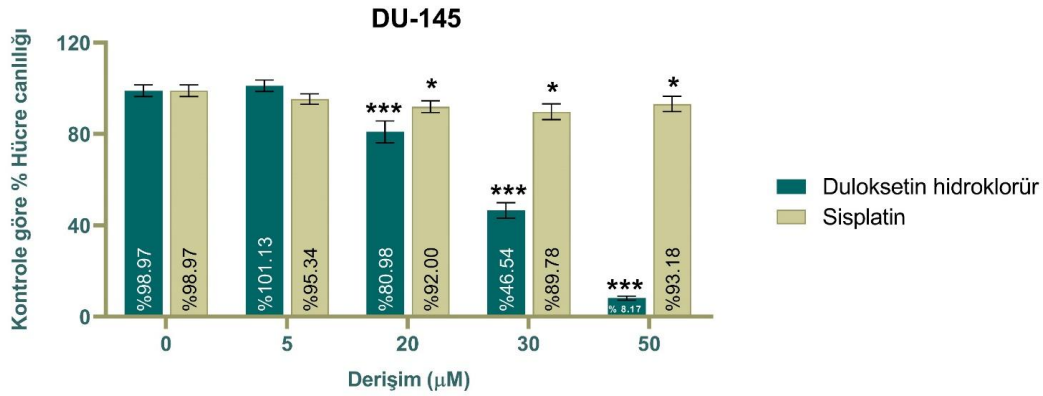
3. Bulgular

Deneyin ilk aşamasında, duloksetin hidroklorür ve sisplatinin farklı derişimlerinin (0-50 µM), 24 saat uygulama süresi için, L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri ve DU-145 insan prostat kanser hücrelerinin canlılığı üzerine MTT kolorimetrik yöntemi ile belirlenen etkileri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekil 1, ve Şekil 2'de x eksenisi sisplatin ve duloksetin hidroklorür derişimlerini (0-50 µM), y eksenisi ise kanser ve sağlıklı hücrelerin kontrole göre canlılık oranlarını göstermektedir. Sisplatin ve duloksetin hidroklorürün artan derişimlerine bağlı olarak sağlıklı ve kanser hücrelerinin canlılık oranlarında azalma gözlenmiştir. Sisplatin ve duloksetin hidroklorürün hücre canlılığı üzerine etkinliği karşılaştırıldığında, duloksetin hidroklorürün sisplatine göre daha yüksek hücre ölümüne neden olduğu ve daha yüksek toksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 1, ve Şekil 2).

Şekil 1 ve Şekil 2'de elde edilmiş verilerden yararlanılarak sisplatin ve duloksetin hidroklorürün L-929 ve DU-145 hücreleri için IC₅₀ hesaplanmıştır (Tablo 1). Sisplatin hem DU-145 prostat kanser hücrelerinde hem de L-929 sağlıklı hücrelerde 24 saat uygulama süresi için IC₅₀ değerleri; >50 µM olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Duloksetin hidroklorür ve sisplatinin L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkisi (24 saat). Deneyler 6 tekrarlı yapılmıştır (n=6) ve sonuçlar $\pm$ SS olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık **P<0,005, ***P<0,0001).



Şekil 2. Duloksetin hidroklorür ve sisplatinin DU-145 insan prostat kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkisi (24 saat). Deneyler 6 tekrarlı yapılmıştır (n=6) ve sonuçlar $\pm$ SS olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık *P<0,05, ***P<0,0001).

Tablo 1. Sisplatin ve duloksetin hidroklorür'ün ayrı ayrı ve bir arada, L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri ve DU-145 insan prostat kanser hücreleri için 24 saat uygulama süresi için IC₅₀ (µM)

Hücre Hattı	Duloksetin Hidroklorür	Sisplatin	Duloksetin Hidroklorür + Sisplatin
DU-145	28,76 $\pm$ 0,012	>50	30,51 $\pm$ 0,010
L-929 ^a	34,92 $\pm$ 0,012	>50	36,92 $\pm$ 0,013

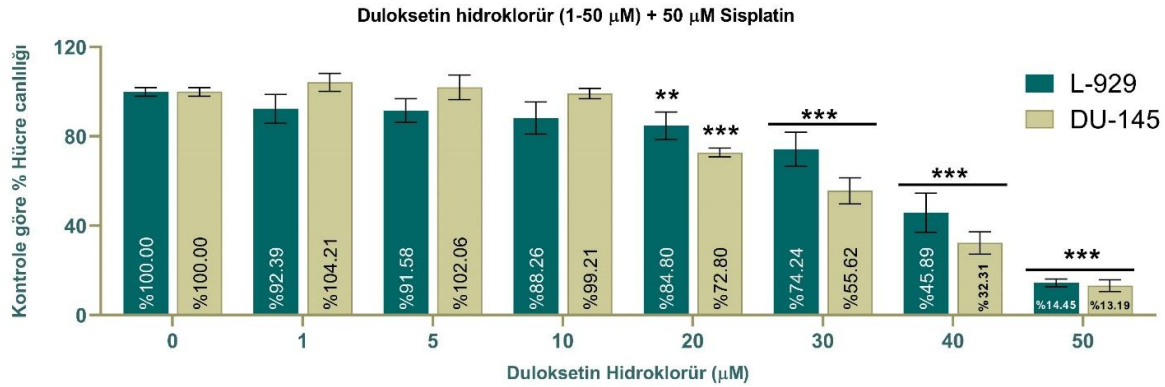
* IC₅₀ değerleri MTT yöntemi ile 24 saat inkübasyon süreleri için hesaplanmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SS olarak verilmiştir (n=6), ^aSağlıklı hücre.

Vizcarra-Ramos vd. (2024)'nın yaptığı çalışmada 1×10^4 DU-145/GFP hücresi, sisplatinin farklı derişimleri (10, 30 ve 50 µM) ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiş ve sisplatinin IC₅₀ değerleri 42 µM ve 20 µM olarak hesaplanmıştır. Li vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada, 5×10^3 DU-145 hücresi sisplatinin farklı derişimleri (0 -512 µM) ile 24, 48 ve 72 saat inkübe edilmiş ve sisplatinin IC₅₀ değerleri 192 µM, 96 µM ve 4 µM olarak hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada 5×10^5 DU-145 hücresi sisplatinin farklı derişimleri (0 -250 µM) ile 24, 48 ve 72 saat inkübe edilmiş ve sisplatinin IC₅₀ değerleri her üç inkübasyon süresi için de > 250 µM olarak hesaplanmıştır (Zhu vd., 2015). Lazarova vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada, 1×10^4 DU-145 hücresine sisplatin uygulanarak 24 saat inkübe edilmiş ve sisplatinin IC₅₀ değeri 22,41 µM olarak

hesaplanmıştır. Sitotoksikite test sonuçlarını etkileyen birçok parametre (hücre sayısı, hücre hattının kalitesi, laboratuvar sarf orjinleri, tercih edilen yöntem vb.) bulunduğundan, sisplatin için farklı IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Bu nedenle, deney sonucu elde edilen değerlerin, sisplatinin yayımlanmış IC₅₀ değerleri ile karşılaştırılması güvenilir bir yaklaşım olmayıp her yeni deney için ayrı bir referans kontrolü gerçekleştirilmesi ve mevcut literatür verilerine IC₅₀ için tek başına güvenilmemesi önerilmektedir (Ćwiklińska-Jurkowska vd., 2023). 5 µM, 10 µM, 20 µM, 30 µM ve 50 µM duloksetin hidroklorürün L-929 hücrelerine uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %95,11, %83,62, %75,17 ve %6,60 olarak hesaplanmıştır. 5 µM, 10 µM, 20 µM, 30 µM ve 50 µM

sisplatin uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %99,83, %99,85, %98,32 ve %99,09 olarak hesaplanmıştır. 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 30 μ M ve 50 μ M duloksetin hidroklorürün DU-145 hücrelerine uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %101,13, %80,98, %46,54 ve %8,17 olarak hesaplanmıştır. 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 30 μ M ve 50 μ M sispilatin uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %95,34, %92,00, %89,78 ve %93,18 olarak hesaplanmıştır. Duloksetin hidroklorürün 24 saat uygulama süresi için DU-145 ve L-929 hücreleri için IC_{50} değerleri sırasıyla; $28,76 \pm 0,012 \mu$ M ve $34,92 \pm 0,012 \mu$ M olarak hesaplanmıştır. Düşük IC_{50} değeri yüksek antikanser aktiviteye işaret etmektedir (Meyer vd., 2019; Berrouet vd., 2020). Bu nedenle; duloksetin hidroklorür DU-145 ve L-929 hücrelerine sispilatin göre daha yüksek sitotoksik etki göstermiştir. Deneyin ikinci aşamasında ise sispilatin (50 μ M) ve farklı derişimlerde duloksetin hidroklorürün (1-50 μ M), 24 saat uygulama süresi için, L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri ve DU-145 insan

prostat kanser hücreleri canlılığı MTT kolorimetrik test yöntemi ile belirlenen etkileri gösterilmiştir (Şekil 3). 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 30 μ M, 40 μ M ve 50 μ M duloksetin hidroklorür ve 50 μ M sispilatinin L-929 hücrelerine uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %92,39, %91,58 %88,26, %84,80, %74,24, %45,89 ve %14,45 olarak hesaplanmıştır. DU-145 hücrelerine uygulamaları sonucunda hücre canlılık yüzdeleri sırasıyla; %104,21, %102,06, %99,21, %72,80, %55,62, %32,31 ve %13,19 olarak hesaplanmıştır. Duloksetin hidroklorür ve sispilatinin birlikte 24 saat uygulama süresi için DU-145 ve L-929 hücreleri için IC_{50} değerleri sırasıyla $30,51 \pm 0,010 \mu$ M ve $36,92 \pm 0,013 \mu$ M olarak hesaplanmıştır. Hücrelere, Duloksetin hidroklorür ve sispilatinin birlikte uygulanması sonucunda IC_{50} olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Sonuçlar sispilatin ve duloksetin hidroklorürün birlikte kullanılmasının sispilatin ve duloksetin hidroklorürün ayrı ayrı kullanılması ile benzer sitotoksik aktivite gösterdiğine işaret etmektedir.



Şekil 3. Sispilatin (50 μ M) ve farklı derişimlerde Duloksetin hidroklorürün (1- 50 μ M), L-929 sağlıklı fare fibroblast hücreleri ve DU-145 insan prostat kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkisi (24 saat). Deneyler 6 tekrarlı yapılmıştır (n=6) ve sonuçlar $\pm$ SS olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık **P<0,005, ***P<0,0001).

4. Tartışma

Antidepresanlar, esas olarak depresif ruh hali ile karakterize edilen zihinsel bozuklukları tedavi etmek için kullanılan ve somatik semptomları, kaygı ve sinirliliği hafifletebilen bir psikotrop ilaç sınıfıdır. Antidepresanlar; trisiklik antidepresanlar (TSA) (amitriptilin vb.), monoamin oksidaz (MAOI) inhibitörleri (fenelzin, moklobemid vb.), seçici seratonin (5-HT) geri alım inhibitörleri (SSGI) (paroksetin, fluoksetin, sertralin vb.), 5-HT, norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGI) (duloksetin, venlafaksin vb.); tetrasiklik antidepresanlar (mirtazapin vb.) ve bitkisel ilaçlar (St John's Wort vb.) gibi farklı sınıflara ayrılmaktadırlar (Alvano ve Zieher, 2020; Sheffler vd., 2025).

Apoptoz ve tümör metabolizma mekanizmaları kanser tedavisinde önemli hedeflerdir. Antidepresanların, mitokondri ve Ca^{2+} aracılı hücre apoptozu, sinir büyüme faktörleri reseptörü/NGF reseptörü aracılı hücre apoptozu, Fas ölümü reseptörü aracılı hücre apoptozu, (JNK)/c-Jun mekanizması, hücre döngüsü düzenleyicileri olan PI3K/AKT/mTOR, NK-kappa B ve ERK sinyal yolları

ile ilişkili farklı mekanizmalar yoluyla antitümör etkiler gösterebildikleri saptanmıştır (Zhang vd., 2013; Pula vd., 2013; Jahchan vd., 2013; Yuan vd., 2015). Antidepresanların, bağışıklık tepkisini veya kanser hücrelerinin mikro ortamını değiştirerek tümörleri inhibe edebildikleri bulunmuştur (Stopper vd., 2014). Antidepresanların insan vücudu üzerinde olası düşük olumsuz etkileri onları, kanser tedavisinde geçerli bir seçenek haline getirdiği belirtilmiştir (Zheng vd., 2023). Bazı antidepresanların farklı kanser hücre dizilerine karşı antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları ve antipsikotik etkilerine ek olarak güçlü anti-kanser aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Bavadekar vd., 2014; Huang vd., 2018). Duloksetinin MCF-7 meme kanseri ve HepG2 karaciğer kanserini de içeren farklı kanser hücreleri üzerinde doza bağımlı sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir (Hill vd., 1994; Yoo vd., 1998; Bailly vd., 1999; Shao vd., 2005; Bavadekar vd., 2014; Kuwahara vd., 2015). Bu nedenle duloksetinin, tümör hücreleri üzerinde potansiyel inhibitör etkinliği kabul edilmiştir. Kuwahara vd (2015) bazı SSGI ve SNGI grubu

ajanların; (Sertralin (0,03-3 μ M), Paroxetine (1-10 μ M), Fluvoxamine (20-60 μ M), Escitaloprom (10-1000 μ M), Duloxetine (1-100 μ M) ve Milnacipran (1-100 μ M)) hepatoselüler karsinoma (HepG2) hücreleri üzerinde anti-tümör etkinliklerini 2-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfenil)-2H-tetrazolyum monosodyum tuzu (WST-8) kullanarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda SSGI grubu ajanların ve duloksetinin doza bağlı olarak hücre canlılığını azalttığı; Milnacipran'ın ise hücre canlılığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür. SSGI'lar; Sertralin, Paroxetine, Fluvoxamine ve Escitaloprom'ın IC₅₀ değerleri sırasıyla 1,24 μ M, 7,34 μ M, 31,0 μ M ve 94,8 μ M olarak hesaplanmıştır. SNRI Duloxetine'in IC₅₀ değeri 8,95 μ M ve Milnacipran'ın IC₅₀ değeri >100 μ M olarak belirlenmiştir HepG2 hücrelerine 2 μ M Sertraline uygulamasından 12 saat ve 24 saat sonra kaspaz3/7 aktivitesinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar, bu çalışmada denenen ajanlar arasında sertralinin HepG2 hücrelerine karşı en yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve sertralinin HepG2 hücrelerine karşı antitümör etkili olduğunu göstermektedir. Duloksetinin, MKN45 kanser hücrelerine karşı antikanser etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ancak tipik antikarsinojenlere göre daha az antikanser etkiye sahip olduğundan belirlenmiştir (Hassani vd., 2019). Kajiwara vd. (2020) duloksetinin, bağışıklık ve inflamatuvar koşulları düzenleyerek pankreas adenokarsinom hücrelerinde anti-proliferatif etki gösterdiğini bildirmiştir. Pankreas yıldız hücreleri (PYH), hücre çoğalmasını ve metastazı teşvik ederek pankreas kanser hücrelerinin (PKH) hayatta kalmasını destekleyen koşulları sağlamaktadır. Duloksetinin PYH'ların aktivasyonunu baskıladığı ve tümör-stroma etkileşimini bozduğu belirlenmiştir (Sagara vd., 2021). Duloksetin hidroklorürün apoptotik mekanizmalarda rol alan genler üzerindeki etkileri araştırılarak, toksik etki mekanizmasının aydınlatılması üzerine çalışmalar planlanmaktadır. Jang vd. (2024), küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücrelerine (NSCLC) (H1299, H460 ve A549), 5 μ M lapatinib, gefitinib, erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü reseptörü-tirozin kinaz inhibitörlerini (EGFR-TKIs) uygulayarak 48 saat inkübe etmişler ve hücrelerin canlılığının %30'dan daha az bir oranda azaldığını belirlemişlerdir. H1299, H460 ve A549 hücreleri 10 μ M duloksetin + 5 μ M lapatinib, gefitinib veya erlotinib ile birlikte 48 saat inkübe edilmiş ve duloksetin ile birlikte uygulama yapılmasının her bir ajanın tek başına uygulanmasına göre hücre canlılığında daha fazla düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Duloksetin hidroklorürün H1299, H460 ve A549 hücreleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla, hücreler 48 saat boyunca farklı derişimlerde duloksetin ile inkübe edilerek hücre canlılığı araştırılmıştır. Duloksetinin, NSCLC hücrelerinin canlılığını doz bağımlı olarak azalttığı ve hücre canlılığı üzerindeki etkisinin hücre hattına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. NSCLC hücrelerinde, 20 μ M duloksetinin hücre canlılığını %20'den fazla azalttığı

bulunmuştur. Milnasipran, venlafaksin veya dezvenlafaksin, NSCLC hücrelerine 100 μ M'a kadar uygulanmasına rağmen hücre canlılığında %20'nin altında bir azalma gözlenmiştir. Milnasipran, venlafaksin veya dezvenlafaksin ile 5 μ M lapatinib ile kombinasyonlarının, duloksetin ile kombinasyona kıyasla NSCLC hücrelerinin lapatinibe olan duyarlılığını daha fazla artırmadığı belirlenmiştir. Duloksetin ve lapatinib kombinasyonunun, her bir ajanın tek başına uygulanmasına göre daha etkili bir şekilde hücre ölümünü indüklediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, duloksetinin NSCLC hücrelerinin EGFR-TKI'lara olan duyarlılığını artırdığını önermektedir. Kim vd. (2024), paklitaksel dirençli over kanser hücrelerinde (HEYA8-MDR), duloksetin, venlafaksin, desvenlafaksin ve milnasipran gibi SNGIEların hücre canlılığı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Test edilen dört farklı antidepresan arasında, duloksetinin HEYA8-MDR hücre canlılığını etkili bir şekilde azalttığı ve hücreleri paklitaksele duyarlı hale getirdiği belirlenmiştir. Ayrıca paklitaksel ve duloksetinin kombine uygulanmasının, HEYA8-MDR hücrelerinde hücre ölümünü tetiklediği, erken ve geç apoptozda bulunan hücrelerin oranının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir.

5. Sonuç

Duloksetin hidroklorürün tek başına ve prostat kanserinde kullanılan kemoterapötik ajan olan sisplatin ile birlikte kullanımının DU-145 prostat kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkinliği ile ilgili ilk sonuçlar elde edilmiştir. Duloksetin hidroklorürün sisplatine göre DU-145 prostat kanser hücreleri üzerinde daha yüksek sitotoksik etkinliğe sahip olduğu, sağlıklı hücreler üzerine ise sisplatinden daha düşük toksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazarların katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	Ö.K.	Ş.Ş.
K	50	50
T	40	60
Y	50	50
VTI	40	60
VAY	30	70
KT	40	60
YZ	40	60
KI	40	60
GR	40	60
PY	50	50
FA	60	40

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

B Hayvanlar veya insanlar üzerinde bir çalışma olmadığı için bu çalışma için etik komite onayı gerekmemiştir.

Teşekkür

Bu çalışma, TÜBİTAK-Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında "1919B012321409" proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

Alvano SA, Zieher LM. 2020. An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Person Medic Psychiat*, 19: 100042.

Bailly C, Qu X, Chaires JB, Colson P, Houssier C, Ohkubo M, Yoshinari T. 1999. Substitution at the F-ring N-imide of the indolocarbazole antitumor drug NB-506 increases the cytotoxicity, DNA binding, and topoisomerase I inhibition activities. *J Medic Chem*, 42(15): 2927-2935.

Bavadekar S, Panchal P, Hanbashi A, Vansal S. 2014. Cytotoxic effects of selective serotonin-and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on human metastatic breast cancer cell line, MCF-7 (842.3). *FASEB J*, 28: 842-843.

Berrouet C, Dorilas N, Rejniak KA, Tuncer N. 2020. Comparison of drug inhibitory effects (IC 50) in monolayer and spheroid cultures. *Bull Math Biol*, 82(6): 68.

Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Wong DT. 2001. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*, 25(6): 871-880.

Ćwiklińska-Jurkowska M, Wiese-Szadkowska M, Janciauskiene S, Paprocka R. 2023. Disparities in cisplatin-induced cytotoxicity—A meta-analysis of selected cancer cell lines. *Molecules*, 28(15): 5761.

Dasari S, Tchounwou PB. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*, 740: 364-378.

Genç S, Soysal Mİ. 2018. Parametric and nonparametric post hoc tests. *BSJ Eng Sci*, 1(1): 18-27.

Hager S, Ackermann CJ, Joerger M, Gillissen S, Omlin A. 2016. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer—A systematic literature review. *Annals Oncol*, 27(6): 975-984.

Hassani M, Ghassemi-Barghi N, Modanloo M, Mohammadpour A, Shokrzadeh M. 2019. Cytotoxic effects of duloxetine on MKN45 and NIH3T3 cell lines and genotoxic effects on human peripheral blood lymphocytes. *Arquivos de Gastroenterol*, 56(4): 372-376.

Hill BT, Whelan RD, Shellard SA, McClean S, Hosking LK. 1994. Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines in vitro. *Invest New Drugs*, 12: 169-182.

Huang J, Zhao D, Liu Z, Liu F. 2018. Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents. *Cancer Lett*, 419: 257-265.

Jahchan NS, Dudley JT, Mazur PK, Flores N, Yang D, Palmerton A, Sage J. 2013. A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and

other neuroendocrine tumors. *Cancer Discov*, 3(12): 1364-1377.

Jang SK, Kim G, Ahn SH, Hong J, Jin HO, Park IC. 2024. Duloxetine enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to EGFR inhibitors by REDD1-induced mTORC1/S6K1 suppression. *Amer J Cancer Res*, 14(3): 1087.

Kajiwarra I, Sano M, Ichimaru Y, Oshima Y, Kitajima O, Hao H, Suzuki T. 2020. Duloxetine improves cancer-associated pain in a mouse model of pancreatic cancer through stimulation of noradrenaline pathway and its antitumor effects. *Pain*, 161(12): 2909-2919.

Kim G, Jang SK, Ahn SH, Kim S, Park CS, Seong MK, Park IC. 2024. Proapoptotic role of CDK1 in overcoming paclitaxel resistance in ovarian cancer cells in response to combined treatment with paclitaxel and duloxetine. *Cancer Cell Int*, 24(1): 409.

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. *Biol Pharmaceut Bull*, 38(9): 1410-1414.

Lazarova I, Nilofar Caprioli G, Piatti D, Ricciutelli M, Ulsan MD, Zengin G. 2024. Influence of extraction solvents on the chemical constituents and biological activities of *Astragalus aduncus* from Turkey flora: In vitro and in silico insights. *Archiv der Pharmazie*, 357(9): 2400257.

Li QQ, Wang G, Reed E, Huang L, Cuff CF. 2010. Evaluation of Cisplatin in Combination with β -Elemene as a Regimen for Prostate Cancer Chemotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 107(5): 868-876.

Meyer CT, Wooten DJ, Paudel BB, Bauer J, Hardeman KN, Westover D, Quaranta V. 2019. Quantifying drug combination synergy along potency and efficacy axes. *Cell Syst*, 8: 97-108.

Pergolizzi Jr JV, Raffa RB, Taylor Jr R, Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. 2013. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*, 13(3): 239-252.

Pula G, Pistilli A, Montagnoli C, Stabile AM, Rambotti MG, Rende M. 2013. The tricyclic antidepressant amitriptyline is cytotoxic to HTB114 human leiomyosarcoma and induces p75NTR-dependent apoptosis. *Anti-cancer Drugs*, 24(9): 899-910.

Rottenberg S, Disler C, Perego P. 2021. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature Rev Cancer*, 21(1): 37-50.

Sagara A, Nakata K, Matsumoto S, Guan W, Shinkawa T, Iwamoto C, Nakamura M. 2021. Repositioning of duloxetine to target pancreatic stellate cells. *Oncology Lett*, 22(4): 744.

Shao QS, Ye ZY, Ling ZQ, Ke JJ. 2005. Cell cycle arrest and apoptotic cell death in cultured human gastric carcinoma cells mediated by arsenic trioxide. *World J Gastroenterol*, 11(22): 3451.

Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. 2025. Antidepressants. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182> (erişim tarihi: 26 Mayıs 2023).

Stopper H, Garcia SB, Waaga-Gasser AM, Kannen V. 2014. Antidepressant fluoxetine and its potential against colon tumors. *World J Gastrointest Oncol*, 6(1): 11.

Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. 2016. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomar Prevent*, 25(1): 16-27.

Vizcarra-Ramos S, Molina-Pineda A, Gutiérrez-Ortega A, Herrera-Rodríguez SE, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, Hernández-Gutiérrez R. 2024. Synergistic Strategies in

- prostate cancer therapy: electrochemotherapy and electromagnetic hyperthermia. *Pharmaceutics*, 16(9): 1109.
- WHO. 2022. URL: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations (Erişim tarihi: 21 řubat 2025).
- Yoo HW, Suh ME, Park SW. 1998. Synthesis and Cytotoxicity of 2-Methyl-4, 9-dihydro-1-substituted-1 H-imidazo [4, 5-g] quinoxaline-4, 9-diones and 2, 3-Disubstituted-5, 10-pyrazino [2, 3-g] quinoxalinediones. *J Medicin Chem*, 41(24): 4716-4722.
- Yuan SY, Cheng CL, Ho HC, Wang SS, Chiu KY, Su CK, Lin CC. 2015. Nortriptyline induces mitochondria and death receptor-mediated apoptosis in bladder cancer cells and inhibits bladder tumor growth in vivo. *Eur J Pharmacol*, 761: 309-320.
- Zhang Z, Du X, Zhao C, Cao B, Zhao Y, Mao X. 2013. The antidepressant amitriptyline shows potent therapeutic activity against multiple myeloma. *Anti-cancer Drugs*, 24(8): 792-798.
- Zheng Y, Chang X, Huang Y, He D. 2023. The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedic Pharmacother*, 157: 113985.
- Zhu W, Li Y, Gao L. 2015. Cisplatin in combination with programmed cell death protein 5 increases antitumor activity in prostate cancer cells by promoting apoptosis. *Molec Medic Rep*, 11(6): 4561-4566.