

Evaluation of cytotoxic effects of amitriptyline on cervical cancer cells

Atefe Dehghani¹, Rahim Ahmadi^{2,3*}, Elahe Aliheydari⁴

1. Member of Young Researchers and Elite Club, Faculty of Basic Sciences, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran
2. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran
3. Avicenna International College, Budapest, Hungary
4. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahr-Rey Branch, Payame Noor University, Tehran, Iran

* Corresponding author e-mail: drrahmadi@yahoo.com

Citation: Dehghani A, Ahmadi R, Aliheydari E. Evaluation of cytotoxic effects of amitriptyline on cervical cancer cells. Daneshvar Medicine 2022; 30(4):1-10. doi: 10.22070/DANESHMED.2022.16060.1196

Abstract

Background and Objective: Many studies have shown that antidepressants can have anticancer effects; however, the anti-cancer effects of the antidepressant amitriptyline on cervical cancer cells are unclear. Accordingly, the present study investigated the cytotoxic effects of amitriptyline on cervical cancer cells.

Materials and Methods: In this experimental-laboratory study, cervical cancer cells with SW480 cell line were divided into control (untreated) and groups treated with concentrations of 78.125, 156.25, 312.5, 625, 1250 and 2500 µg/ml of amitriptyline. Cells were measured by the MTT method 24 and 48 hours after treatment. Data was analyzed using one-way analysis of variance.

Results: Cervical cancer cell survival significantly reduced after treatment at concentrations of 78.125, 156.25, 312.5, 625, 1250 and 2500 µg/ml after 24 and 48 hours ($P < 0.001$). IC₅₀ was 1742 and 928 for 24 and 48 hours, respectively.

Conclusion: The findings of this study indicate that amitriptyline has cytotoxic effects on cervical cancer cells. The results of this study can be considered in the field of cervical cancer treatment.

Keywords: Amitriptyline, Hela cells, Viability

Received: 20 July 2022
Last revised: 08 Oct 2022
Accepted: 19 Oct 2022

بررسی اثرات سیتوتوکسیک داروی آمی تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم

نویسندگان: عاطفه دهقانی^۱، رحیم احمدی^{۲*}، الهه علی حیدری^۳

۱. عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران
۳. کالج بین المللی اویسینا، بوداپست، مجارستان
۴. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرری، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

Email: drrahahmadi@yahoo.com

*نویسنده مسئول: رحیم احمدی

چکیده

مقدمه و هدف: مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که داروهای ضدافسردگی می‌تواند اثرات ضد سرطانی داشته باشند؛ در عین حال، نحوه اثرات ضد سرطانی داروی ضد افسردگی آمی تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم روشن نیست. بر این اساس مطالعه حاضر به بررسی اثرات سیتوتوکسیک داروی آمی تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم پرداخته است.

مواد و روش‌ها: طی این تحقیق تجربی- آزمایشگاهی، سلول‌های سرطانی دهانه رحم با رده سلولی SW480 به گروه‌های کنترل (عدم تیمار) و تیمار شده با غلظت‌های ۷۸/۱۲۵، ۱۵۶/۲۵، ۳۱۲/۵، ۶۲۵، ۱۲۵۰ و ۲۵۰۰ $\mu\text{g/ml}$ داروی آمی تریپتیلین تقسیم بندی شدند. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از تیمار زنده مانی سلول‌ها به روش MTT اندازه گیری شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم در تیمار با غلظت‌های ۷۸/۱۲۵، ۱۵۶/۲۵، ۳۱۲/۵، ۶۲۵، ۱۲۵۰ و ۲۵۰۰ $\mu\text{g/ml}$ پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت دچار کاهش معنادار شد ($P < 0.001$). IC50 دارو برای ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۱۷۴۲ و ۹۲۸ بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشانگر آنست که داروی آمی تریپتیلین دارای اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم می‌باشد. نتایج این پژوهش می‌تواند در حوزه درمان سرطان دهانه رحم مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: آمی تریپتیلین، سلول‌های Hela، زنده مانی

مقاله پژوهشی

دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۲۹

آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۷/۱۶

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۷

مقدمه

همچنین در درمان بیماری دردهای نوروژنیک و نوروپاتی، شب ادراری کودکان و پروفیلاکسی میگرن و پیشگیری از آن و در موارد کمتر اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی، برای درمان عارضه نقص توجه بیش‌فعالی و اختلال دوقطبی و درمان بی‌خوابی کاربرد دارد (۳).

بررسی‌ها نشان داده‌اند که داروهای سه حلقه‌ای ضد افسردگی اثرات ضد سرطانی بر سرطان‌های روده و مغز دارند (۴). داروهای ضد تشنج یا ضد افسردگی در دارودرمانی ترکیبی، درد نوروپاتی را در بیماران سرطانی در مقایسه با درمان‌های بدون داروهای ضد تشنج یا ضد افسردگی کاهش می‌دهند (۵). یافته‌ها حاکی از آنند که این داروها و مولکول‌های مرتبط به‌طور قوی آپوپتوز را در سلول‌های سرطان ریه مقاوم به شیمی‌درمانی، القا می‌کنند (۶). همچنین استفاده از مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) خطر سرطان ریه را افزایش نداد و ممکن است با کاهش خطر همراه باشد (۷).

برخی مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) با کاهش خطر سرطان آندومتر همراه بود، در حالیکه هیچ ارتباط معکوس با استفاده از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای ظاهر نشد (۸). تحقیقات دیگری بیان می‌کنند که پتانسیل ضدتوموری و اثر سیتوتوکسیک آمی‌تریپتیلین در سه رده سلولی تومور انسانی سرطان ریه، سرطان دهانه رحم، و هیپاتوم نشان می‌دهد که آمی‌تریپتیلین بالاترین آسیب سلولی را ایجاد می‌کند. در نتیجه، بر اساس مهار آنتی اکسیدان‌ها در سلول‌های تومور، آمی‌تریپتیلین به عنوان یک داروی جدید امیدوارکننده برای آزمایش درمان ضدسرطان ظاهر می‌شود (۹). همچنین نتایج نشان داد که داروی آمی‌تریپتیلین در ارتباط با سرطان موثر است (۱۰) و این دارو در درمان درد سرطان مزمن تأثیر دارد و تعدادی بیمار با آن درمان شدند (۱۱).

مطالعات حاکی از آنند که این دارو، برای بیماران سرطانی برای افزایش خلق و خوی بسیار تجویز می‌شود. آمی‌تریپتیلین، علاوه بر اثر ضد افسردگی خود ممکن است با کاهش حذف آنها از طریق مهار، نقش حمایتی جزئی بر اثربخشی داروهای ضد سرطان نیز داشته باشد (۱۲). در

سرطان دهانه رحم یا گردن رحم به دلیل رشد غیر طبیعی سلول‌های دهانه رحم پدید می‌آید که رحم و واژن را به هم متصل می‌کند و یکی از سرطان‌های شایع دستگاه تولیدمثلی زنان است که از گردن رحم آغاز می‌شود. این سرطان چهارمین عامل بیشتر مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و نیز چهارمین عامل بیشترین موارد سرطان در جهان می‌باشد. از عواملی که باعث ایجاد این سرطان می‌شوند، می‌توان به سیگار کشیدن، ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، ضعف سیستم ایمنی بدن، داشتن روابط جنسی متعدد و شروع آن از سنین پایین اشاره نمود. اصلی‌ترین عامل ایجاد سرطان دهانه رحم ویروس HPV و کم‌اهمیت‌ترین عوامل، داشتن روابط جنسی متعدد و شروع آن از سنین پایین می‌باشد. تشخیص این سرطان در مراحل اولیه به دلیل عدم علائم، امکان پذیر نمی‌باشد. اما با پیشروی علائم و نشانه‌های آن به صورت ترشحات خونی و آبکی واژن به همراه بوی بد، خونریزی واژینال بعد از مقاربت و بین قاعدگی و یا بعد از دوران یائسگی آشکار می‌شود (۱).

مطالعات نشان می‌دهند که برخی از داروهای ضد افسردگی مانند آمی‌تریپتیلین می‌توانند بر سرطان‌های دستگاه تولیدمثلی تأثیر داشته باشند (۲). آمی‌تریپتیلین با نام تجاری الاویل دارویی است متعلق به گروه ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای که در درجه اول برای معالجه تعدادی از اختلالات روانپزشکی استفاده می‌شود. این دارو در درمان افسردگی به صورت مستمر مورد تجویز بوده است و امروزه در جهت پیشگیری از میگرن و بعضی از دردهای عصبی و سایر موارد مشابه توسط پزشکان تجویز می‌شود استعمال این دارو از طریق دهان و به صورت قرص می‌باشد. این دارو از طریق مهار برداشت مجدد نوراپی‌نفرین و سروتونین توسط پایانه سلول عصبی پیش‌سیناپسی، غلظت سیناپسی آنها را در سیستم عصبی مرکزی افزایش می‌دهد. آمی‌تریپتیلین عوارض و اثرات جانبی متنوع و شایعی را در بیش از ۱٪ از افراد ایجاد می‌کند که شامل سرگیجه، سردرد و افزایش وزن است. از کاربردهای اصلی استفاده این دارو میتوان به درمان افسردگی و اضطراب اختلال افسردگی نیز اشاره کرد.

بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم می‌پردازد و نتایج حاصل از این پژوهش دارای اهمیت ویژه‌ای در خصوص ارتباط بین داروی آمی تریپتیلین و سرطان دهانه رحم است.

مواد و روش‌ها

در طی این پژوهش تجربی-آزمایشگاهی، سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) از بانک سلولی مولکولی انستیتو پاستور ایران تهیه و در تانک‌های ازت در شرایط استریل و استاندارد نگهداری شدند.

رده سلول‌های سرطانی دهانه رحم (SW480) به دو گروه شاهد (عدم مواجهه با دارو) و گروه های دریافت کننده داروی آمی تریپتیلین تقسیم شدند و گروه شاهد هیچ گونه تیماری دریافت نکرد. سلول‌های گروه دریافت کننده آمی تریپتیلین، دوزهای متفاوتی (۷۸/۱۲۵، ۱۵۶/۲۵، ۳۱۲/۵، ۶۲۵، ۱۲۵۰ و ۲۵۰۰ $\mu\text{g/ml}$) را دریافت نمودند.

داروی آمی تریپتیلین به صورت پودر خالص از شرکت دارویی ابوریحان تهیه و متعاقباً در حلال PBS حل شد، سپس با استفاده از فیلتر سرسرنگی محلول به دست آمده استریل گردید و غلظت های مورد نظر به روش سریالی تهیه شدند. در ادامه، جهت بررسی اثر سیتوتوکسیک دارو بر سلول‌های مورد نظر، از روش سنجش MTT استفاده گردید. در ادامه، جهت بررسی اثر سیتوتوکسیک دارو بر سلول‌های مورد نظر، از روش سنجش MTT استفاده شد. در این راستا، با توجه به محیط کشت کافی برای سلول‌ها، همچنین در نظر گرفتن حداقل ۶ بار تکرار، دوزهای مختلف دارو به چاهک های حاوی سلول ها اضافه و پلیت‌ها درون انکوباتور به مدت ۲۴ ساعت نگهداری شدند. در طی سپری شدن زمان مورد نظر، مایع موجود از پلیت تخلیه و رنگ MTT اضافه شد.

همچنین ۴ ساعت پس از افزودن رنگ، محلول MTT تخلیه و ماده DMSO افزوده شد و پس از حل شدن کامل، میزان جذب نوری محلول‌ها با استفاده از طول موج های ۵۷۰ نانومتر خوانده شد و متعاقباً براساس جذب نوری نمونه‌ها، درصد زنده‌مانی سلول‌ها در هرگروه محاسبه گردید (۲۵).

مطالعه آزمایشگاهی دیگر مشاهده شد که آمی تریپتیلین به طور هم‌افزایی آپوپتوز سلول را القا می‌کند. از آنجایی که آمی تریپتیلین برای کنترل درد، افسردگی و اضطراب مرتبط با سرطان پیشنهاد شده است، استفاده مناسب از آن برای بیماران سرطانی مفید خواهد بود (۱۳).

برخلاف یافته‌های تحقیقاتی که نشانگر اثرات ضد سرطانی داروهای ضد افسردگی نظیر آمی تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی می‌باشند، برخی نتایج پژوهشی نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی مانند آمی تریپتیلین در برخی سرطان‌ها نظیر سرطان سینه (۱۶،۱۴) و تخمدان (۱۶،۱۵،۱۴) تاثیر قابل توجهی بر پیشگیری و مهار از سرطان نداشته و یا در مواردی ایجاد یا افزایش سرطان می‌شوند (۱۷) و در این راستا تحقیق انجام یافته در خصوص استفاده از داروهای ضد افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با مصرف تاموکسیفن نشان داده است که برخی داروهای ضد افسردگی برای درمان افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه، ممکن است فعالیت آنزیم را تغییر داده و بر نتایج بیمارانی که این داروهای کمکی را دریافت می‌کنند، تأثیر منفی بگذارد (۱۸). همچنین نتایج پژوهش دیگری حاکی از آنند که استفاده از داروهای ضد افسردگی با افزایش ۲ برابری خطر سرطان تخمدان اپیتلیال همراه بود (۱۹). از سویی در بررسی انجام یافته مشاهده شد ارتباط مثبت و معنی دار آماری بین داروی آمی تریپتیلین و سرطان کبد و یک ارتباط منفی با سرطان پانکراس وجود دارد (۲۰).

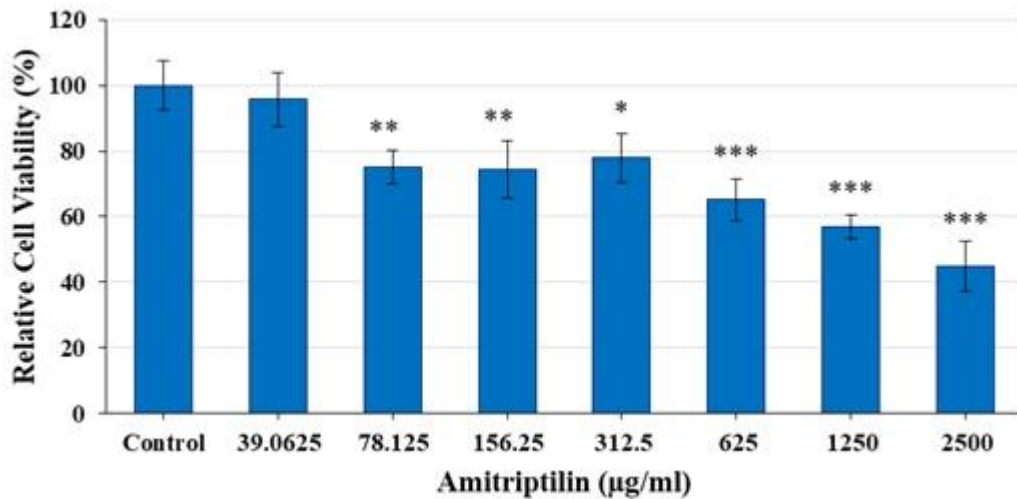
با توجه به شیوع گسترده سرطان دهانه رحم در جهان (۲۱) و افزایش استفاده از داروهای ضد افسردگی در جوامع مختلف (۲۲) و نیز با توجه به عوارض گسترده بالینی، اجتماعی و اقتصادی حاصل از ابتلا به سرطان دهانه رحم (۲۴،۲۳) و همچنین نظر به اینکه عمده مطالعات قبلی معطوف به بررسی ارتباط استفاده از داروهای ضد افسردگی و سرطان در بیماران مبتلا به سرطان بوده‌اند، تحقیقات محدودی در حوزه اثرات ضد سرطانی داروی آمی تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم انجام گرفته و نتایج مطالعات قبلی در موارد قابل ملاحظه‌ای ضد و نقیض بوده است (۱۱،۶،۵ و ۱۶،۱۴) بر این اساس پژوهش حاضر به بررسی اثرات سیتوتوکسیک داروی آمی تریپتیلین

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS20 استفاده گردید. توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف تعیین گردید. پس از اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) جهت مقایسه داده‌ها بین گروه‌ها استفاده شد. از طرفی برای مقایسه بین ساعت‌ها از آزمون تی استفاده شد. اختلاف بین گروه‌ها ارزش P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری تفاوت‌های آماری در نظر گرفته شد.

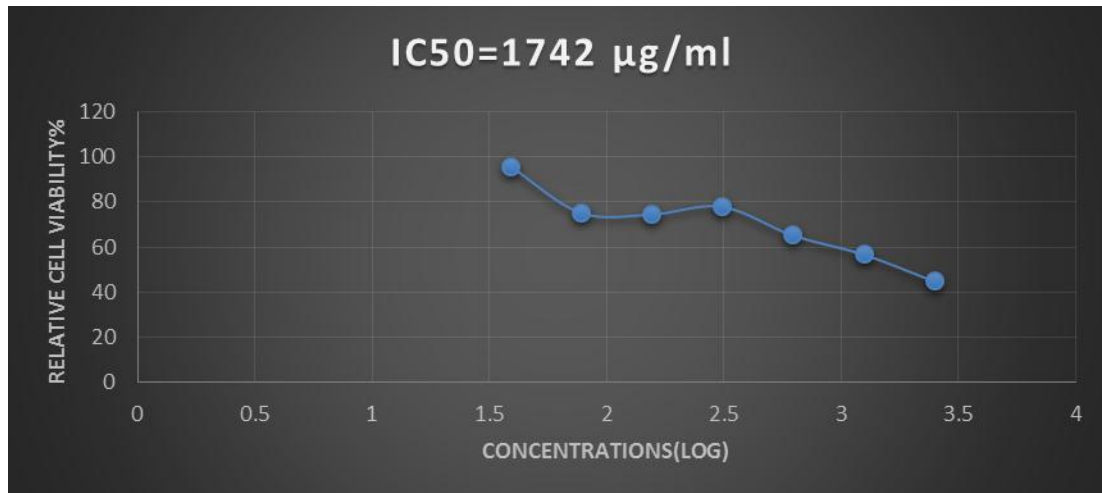
نتایج

نتایج حاصل از بررسی اثرات سایتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم پس از ۲۴ ساعت تیمار با داروی آمی‌تریپتیلین نشان دادند که زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم در گروه دریافت کننده داروی آمی‌تریپتیلین با دوز $39/0625 \mu\text{g/ml}$ و دوزهای بالاتر نسبت به گروه شاهد دچار کاهش معناداری شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. زنده ماندن سلول‌های HELA در معرض دوزهای آمی‌تریپتیلین (میکروگرم بر میلی لیتر) به مدت ۲۴ ساعت
* تفاوت معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0/001$), ** $p < 0/01$, *** $p < 0/05$

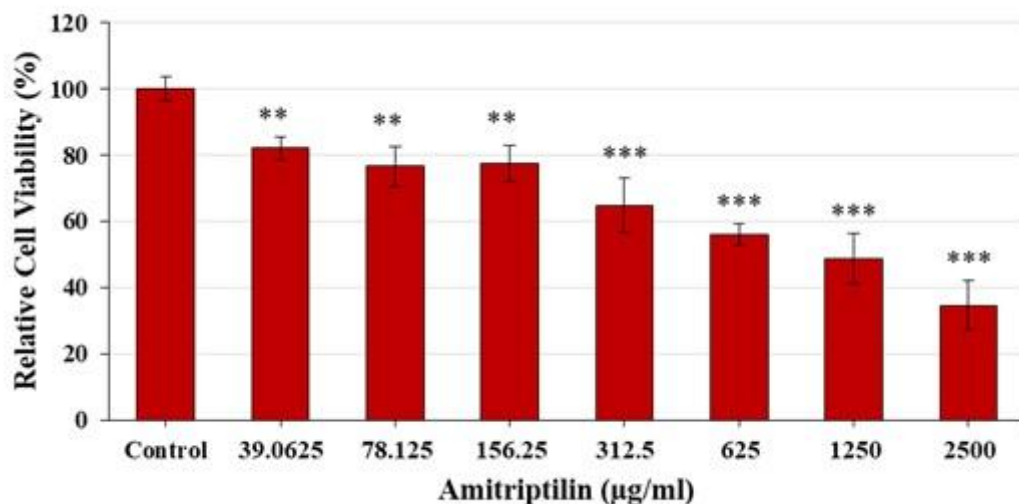
مطابق محاسبه به روش ترسیم منحنی IC_{50} داروی آمی‌تریپتیلین بر علیه سلول‌های سرطانی دهانه رحم برابر $1742 \mu\text{g/ml}$ بوده است (نمودار ۲).



نمودار ۲. منحنی IC_{50} داروی آمی‌تریپتیلین برابر $1742 \mu\text{g/ml}$ بر علیه سلول‌های HELA پس از ۲۴ ساعت

دهانه رحم در گروه دریافت کننده داروی آمی‌تریپتیلین با دوز $39/0625 \mu\text{g/ml}$ و دوزهای بالاتر نسبت به گروه شاهد دچار کاهش معناداری شد (نمودار ۳).

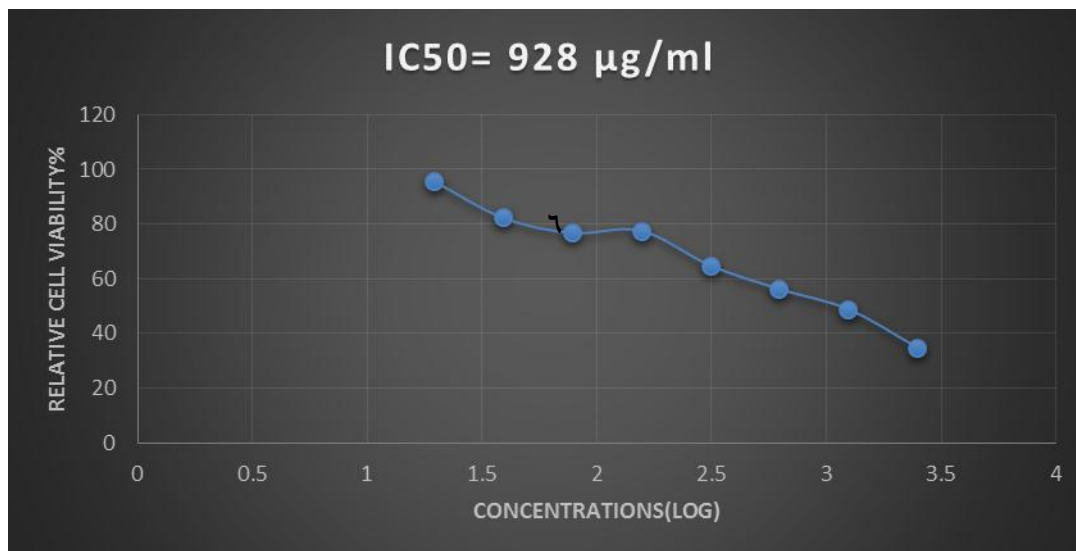
نتایج حاصل از بررسی اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم پس از ۴۸ ساعت تیمار با داروی آمی‌تریپتیلین نشان دادند که زنده‌مانی سلول‌های سرطانی



نمودار ۳. زنده ماندن سلول‌های HELA در معرض دوزهای آمی‌تریپتیلین ($\mu\text{g/ml}$) به مدت ۴۸ ساعت
* تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل (**: $p < 0/01$, ***: $p < 0/001$)

۹۲۸ μg/ml بوده است (نمودار ۴).

مطابق محاسبه به روش ترسیم منحنی IC50 داروی آمی تریپتیلین بر علیه سلول‌های سرطانی دهانه رحم برابر



نمودار ۴: منحنی IC50 داروی آمی تریپتیلین برابر ۹۲۸ μg/ml بر علیه سلول‌های HELA پس از ۴۸ ساعت

در خصوص داروی ضد افسردگی آمی تریپتیلین و فعالیت درمانی قوی آن بیانگر آن است که آمی تریپتیلین فعالیت قوی در القای آپوپتوز سلولی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد و همچنین تجویز خوراکی آمی تریپتیلین به طور قابل توجهی رشد تومور را کاهش داد و در نهایت تجزیه و تحلیل پاتولوژیک مولکولی نشان داد که آمی تریپتیلین p53 را القا می‌کند، کاسپاز-۳ را فعال می‌کند و Bcl-2 و Mcl-1 آنتی آپوپتوتیک را در بافت های تومور کاهش می‌دهد (۲۶) و همچنین بیماران مبتلا به سرطان، به ویژه سرطان سینه، پروستات و ریه، که معمولاً متاستازهای استخوانی را تجربه می‌کنند و مدیریت آن دشوار می باشد، با درد سرطان استخوان نیز همراه است در نتیجه از داروی آمی تریپتیلین اغلب برای درمان دردهای مزمن مانند دردهای عصبی نیز می‌توان استفاده کرد (۲۷).

همسو با این بررسی‌ها نیز طی پژوهشی مشخص شد که سرطان سینه علاوه بر درد و سایر علائم جسمی می‌تواند باعث رنج‌های روانی، اجتماعی و معنوی بزرگی شود و همچنین درمان‌های مختلفی برای درمان مداوم آن پیشنهاد شده است که ادغام مراقبت‌های تسکینی مانند استفاده از داروی آمی تریپتیلین برای درمان سرطان سینه ضروری است (۲۸).

نتایج حاصل از بررسی مقایسه اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم بین ۲۴ و ۴۸ ساعت تیمار با داروی آمی تریپتیلین نشان دادند که زنده‌مانی در رده سلولی HELA در گروه شاهد، ۷۸/۱۲۵، ۲۵/۱۵۶ و ۱۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از گروه‌های آمی تریپتیلین، بین ۲۴ و ۴۸ ساعت تفاوت معنی داری نداشت ($P < 0.05$)، اما در غلظت‌های ۳۹/۰۶۲۵، ۳۱۲/۵، ۶۲۵ و ۲۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تیمار در مدت ۴۸ ساعت سبب کاهش بیشتر زنده‌مانی نسبت به ۲۴ ساعت گردید (به ترتیب $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.01$).

بحث

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی دارای اهمیت ویژه و اثرات مهاری بر تکثیر سلول‌های سرطانی می‌باشند (۸، ۹، ۱۳) و در این راستا نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهند که داروی ضد افسردگی، آمی تریپتیلین، دارای اثرات سیتوتوکسیک بر روی سلول‌های سرطانی دهانه رحم می‌باشد. موافق با این یافته پژوهش‌های دیگری نیز نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی دارای اثرات مهاری بر سلول‌های سرطانی می‌باشند و در این راستا نتایج حاصل از مطالعه انجام گرفته

این بررسی مشخص شد که داروی آمی‌تریپتیلین رشد تومور را تقویت می‌کند (۳۳). درباره مکانیسم اثر آمی‌تریپتیلین بر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم باید گفت از آنجا که مطابق تحقیقات پیشین آمی‌تریپتیلین می‌تواند به غشای سلول‌های سرطانی متصل شود (۹) و نیز باعث بروز آپوپتوز در سلول‌های سرطانی گردد (۶،۲۶) بنابراین احتمالاً در مطالعه حاضر آمی‌تریپتیلین با تاثیر بر گیرنده سلولی خود در سطح غشای سلول‌های سرطانی دهانه رحم سبب تحریک آپوپتوز و مرگ سلولی شده است (۲۷،۲۶). اگرچه مطالعات بیشتری جهت آشکارسازی مکانیسم دقیق اثر آمی‌تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم لازم است.

این مطالعه در محدوده بررسی اثرات داروی آمی‌تریپتیلین بر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم با استفاده از متد MTT انجام گرفته و از نظر بررسی اثر سلولی و مولکولی به ویژه بررسی آپوپتوز، پروتئین‌ها و آنزیم‌های درگیر دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. محققین این طرح پیشنهاد می‌کنند با توجه به وجود نتایج مبرهن در مطالعات قبلی در خصوص مکانیسم عمل آمی‌تریپتیلین بر سلول‌های سرطانی و از آنجا که این دارو در بیماران سرطانی مبتلا به افسردگی با دوز متناسب با هر فرد مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ادامه این پژوهش پیشنهاد می‌گردد که اثر ضدسرطانی این دارو با دوزهای فارماکولوژیک مورد استفاده در بیماران سرطانی در نمونه حیوانی مد نظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان دادند که داروی آمی‌تریپتیلین با غلظت مناسب و در محیط *in vitro* می‌تواند بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم اثرات سیتوتوکسیک داشته باشد. نتایج این پژوهش می‌تواند در حوزه درمان سرطان دهانه رحم دارای کاربرد باشند.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش مجوز کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی از طرف انجمن بین المللی دانشمندان (IAS) با شناسه IASSP.21.1CL دریافت شد.

در مقابل، برخی یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که داروهای ضدافسردگی دارای اثر قابل توجهی بر سلول‌های سرطانی نیستند و در این خصوص نتایج حاصل از مطالعه انجام گرفته درباره افزایش خطر افسردگی برای سال‌ها، در بین زنان تحت درمان سرطان‌های زنان بیانگر آن است که افزایش خطر مصرف داروهای ضدافسردگی در بین زنان تحت درمان برای سرطان‌های تخمدان، آندومتر و دهانه رحم حتی یک سال پس از تشخیص نیز وجود دارد که این افزایش خطر سال‌ها پس از تشخیص در هر سه گروه ادامه داشت که طولانی‌ترین آن (تا هشت سال) برای سرطان تخمدان یافت شد که در نهایت پس از بررسی مطالعات مشخص شد زنانی که مبتلا به سرطان زنان تشخیص داده می‌شوند، در مقایسه با زنان مرجع، خطر ابتلا به افسردگی را افزایش می‌دهند و همچنین پیشرفت بیماری از عوامل مرتبط با استفاده از داروهای ضد افسردگی در این گروه از بیماران است (۲۹).

همچنین برخی نتایج پژوهشی نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی مانند آمی‌تریپتیلین در برخی سرطان‌ها نظیر سرطان سینه (۳۲،۳۰) و تخمدان (۳۲،۳۱،۳۰) تاثیر قابل توجهی بر پیشگیری و مهار از سرطان نداشته و یا در مواردی باعث ایجاد و یا افزایش سرطان نیز می‌شوند (۳۳). از سویی این احتمال که داروهای ضد افسردگی ممکن است یک اثر دو فازی از خود نشان دهند که به موجب آن استفاده کوتاه مدت و یا دوز پایین داروهای ضد افسردگی خطر سرطان سینه و تخمدان را افزایش دهد نیازمند تحقیقات بیشتری است. همچنین گسترش تحقیقات پیش بالینی و بالینی روی آنزیم‌های CYP450 و اثرات مضر این آنزیم‌ها بر متابولیسم و اثر درمانی داروهای ضدافسردگی و سایر عوامل باعث شده است که افزایش سلول‌های توموری که از تاثیر مستقیم داروهای ضد افسردگی امکان تکثیر دارند، نگران‌کننده است (۳۰). همسو با این نتایج در پژوهش دیگری استفاده قبلی از داروهای ضد افسردگی یا آرام‌بخش‌هایی بیش از یک الی شش ماه موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان تخمدان بود (۳۱).

موافق با این یافته‌ها در مطالعه انسانی-تجربی داروهای ضد افسردگی از جمله آمی‌تریپتیلین، ممکن است خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش دهند و همچنین در نهایت

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کالج بین المللی اویسینا و شبکه جهانی تحقیقات، آموزش و رخدادهای (GREEN) که در اجرای این تحقیق یاری گر محققان این پژوهش بوده اند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Park SH, Kim M, Lee S, Jung W, Kim B. Therapeutic potential of natural products in treatment of cervical cancer: a review. *Nutrients* 2021;13(1):154.
2. Di C, Xu D. Effect of concomitant administration of oxycontin and amitriptyline on patients with severe cancer pain and depression. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2019;18(1):129-34.
3. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review. *Pain Practice* 2012;12(2):148-53.
4. Walker AJ, Card T, Bates TE, Muir K. Tricyclic antidepressants and the incidence of certain cancers: a study using the GPRD. *British Journal of Cancer* 2011;104(1):193-7.
5. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for treatment of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *The Clinical Journal of Pain* 2016;32(8):719-25.
6. Jahchan NS, Dudley JT, Mazur PK, Flores N, Yang D, Palmerton A, et al. A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and other neuroendocrine tumors. *Cancer Discovery* 2013;3(12):1364-77.
7. Toh S, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Use of antidepressants and risk of lung cancer. *Cancer Causes & Control* 2007;18(10):1055-64.
8. Sperling CD, Aalborg GL, Dehlendorff C, Friis S, Mørch LS, Kjaer SK. Use of antidepressants and endometrial-cancer risk: a nationwide nested case-control study. *International Journal of Epidemiology* 2021 Sep 22;dyab200.
9. Cordero MD, Sánchez-Alcázar JA, Bautista-Ferrufino MR, Carmona-López MI, Illanes M, Ríos MJ, Garrido-Maraver J, Alcudia A, Navas P, de Miguel M. Acute oxidant damage promoted on cancer cells by amitriptyline in comparison with some common chemotherapeutic drugs. *Anti-cancer Drugs* 2010;21(10):932-44.
10. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyay SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2012;29(3):177-82.
11. Ventafridda V, Bonezzi C, Caraceni A, De Conno F, Guarise G, Ramella G, et al. Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 1987;8(6):579-87.
12. Kulaksiz-Erkmen G, Dalmizrak O, Dincsoy-Tuna G, Dogan A, Ogus IH, Ozer N. Amitriptyline may have a supportive role in cancer treatment by inhibiting glutathione S-transferase pi (GST- π) and alpha (GST- α). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2013;28(1):131-6.
13. Zhang Z, Du X, Zhao C, Cao B, Zhao Y, Mao X. The antidepressant amitriptyline shows potent therapeutic activity against multiple myeloma. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(8):792-8.
14. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. *PLoS One* 2011;6(4):e18210.

15. Harlow BL, Cramer DW. Self-reported use of antidepressants or benzodiazepine tranquilizers and risk of epithelial ovarian cancer: evidence from two combined case-control studies (Massachusetts, United States). *Cancer Cause Control* 1995; 6(2): 130–134.
16. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Supportive Care in Cancer* 2013;21(5):1461-74.
17. Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause, promote, or inhibit cancers?. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(11):1407-12.
18. Kim SH, Lee MR, Lee KC, Lee JH, Kwon HC, Kim DC, et al. Use of antidepressants in patients with breast cancer taking tamoxifen. *Journal of Breast Cancer* 2010 ;13(4):325-36.
19. Harlow BL, Cramer DW, Baron JA, Titus-Ernstoff L, Greenberg ER. Psychotropic medication use and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 1998 ;7(8):697-702.
20. Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause, promote, or inhibit cancers?. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(11):1407-12.
21. Park SH, Kim M, Lee S, Jung W, Kim B. Therapeutic potential of natural products in treatment of cervical cancer: a review. *Nutrients* 2021;13(1):154.
22. Di C, Xu D. Effect of concomitant administration of oxycontin and amitriptyline on patients with severe cancer pain and depression. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2019;18(1):129-34.
23. Guimarães YM, Godoy LR, Longatto-Filho A, Reis RD. Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review. *Cancers* 2022;14(3):575.
24. Buda A, Borghese M, Puppo A, Perotto S, Novelli A, Borghi C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Prior Fertility-Sparing Surgery in Women with FIGO 2018 Stage IB2 Cervical Cancer: A Systematic Review. *Cancers* 2022;14(3):797.
25. Gholamhoseyni Z, Ahmadi R, Hamidi Y. The Cytotoxic Effect of Metformin on Cervical Cancer (Hela) Cells in Comparison with Non-Cancerous Kidney Cells. *Qom University of Medical Sciences Journal* 2018; 12 (10) :9-15
26. Zhang Z, Du X, Zhao C, Cao B, Zhao Y, Mao X. The antidepressant amitriptyline shows potent therapeutic activity against multiple myeloma. *Anti-cancer Drugs* 2013;24(8):792-8.
27. Ma S, Zheng X, Zheng T, Huang F, Jiang J, Luo H, et al. Amitriptyline influences the mechanical withdrawal threshold in bone cancer pain rats by regulating glutamate transporter GLAST. *Molecular Pain* 2019;15:1-12.
28. Sunilkumar MM, Finni CG, Lijimol AS, Rajagopal MR. Health-Related Suffering and Palliative Care in Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports* 2021;13(4):241-6.
29. Horsboel TA, Kjaer SK, Johansen C, Suppli NP, Ammitzbøll G, Frøding LP, et al. Increased risk for depression persists for years among women treated for gynecological cancers-a register-based cohort study with up to 19 years of follow-up. *Gynecologic Oncology* 2019;153(3):625-32.
30. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. *PLoS One* 2011;6(4):e18210.
31. Harlow BL, Cramer DW. Self-reported use of antidepressants or benzodiazepine tranquilizers and risk of epithelial ovarian cancer: evidence from two combined case-control studies (Massachusetts, United States). *Cancer Cause Control* 1995; 6(2): 130–134.
32. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Supportive Care in Cancer* 2013;21(5):1461-74.
33. Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause, promote, or inhibit cancers?. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(11):1407-12.