

بررسی سیتوکسیسیته و ژنوتوكسیسیته میرتازاپین در لنفوسيت‌های خونی با استفاده از روش میکرونوكلئوس

مصطفی نوری زاده تازه کند^{۱*}. مهمت توپاكتاس^۲

چکیده:

مقدمه: میرتازاپین یکی از داروهای چهار حلقه‌ای ضدافسردگی هست که دارای هر دو فعالیت نروآدرنرژیک و سروتونرژیک می‌باشد. این دارو اغلب برای درمان افسردگی‌های مازور مورد استفاده قرار می‌گیرد. میرتازاپین موجب افزایش سطح آدنالین و سرتونین در بدن می‌شود. اثر ژنوتوكسیسیته میرتازاپین تا به حال مطالعه نشده است. هدف از این پژوهش بررسی اثر سیتوکسیسیته و ژنوتوكسیسیته داروی میرتازاپین در لنفوسيت‌های خون انسان می‌باشد.

روش بررسی: بررسی اثر ژنوتوكسیسیته و سیتوکسیسیته میرتازاپین بر لنفوسيت‌های خون انسان با استفاده از روش میکرونوكلئوس انجام شد. لنفوسيت‌های خونی در دوزهای $55\mu\text{g}/\text{ml}$, 40 , 25 , 10 تحت تیمارهای 24 ساعته و 48 ساعته با میرتازاپین قرار گرفتند.

نتایج: مقایسه نمونه‌های تیمار شده 24 ساعته و 48 ساعته با نمونه‌های بدون تیمار نشان داد که میرتازاپین موجب افزایش معنی‌داری در شکل گرفتن میکرونوكلئوس نشده است ولی به صورت معنی‌داری موجب کاهش شاخص تقسیم هسته‌ای در همه نمونه‌ها و در هردو گروه تیمار شده است.

نتیجه‌گیری: میرتازاپین ژنوتوكسیک نبوده ولی اثر سیتوکسیک در لنفوسيت‌های خونی انسان داشته است. بر اساس نتایج این پژوهش میرتازاپین دارای اثر سیتوکسیک بر روی سلول‌های انسانی می‌باشد.

واژه‌ای کلیدی: میرتازاپین، سیتوکسیسیتی، ژنوتوكسیسیتی، میکرونوكلئوس، شاخص تقسیم هسته‌ای

۱- دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آذانا، ترکیه
۲- استاد گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آذانا، ترکیه

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۴۰۵۳۷۲۸۹۱۰۲۷، پست الکترونیکی: mostafa_noorizadeh@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۱

مقدمه

افسردگی یک بیماری چند عاملی است که شیوع بالایی در جوامع دارد. تخمین زده می‌شود که ۰.۲۵٪ از خانم‌ها و ۰.۱۵٪ از آقایان در طول زندگی خود دچار این بیماری می‌شوند(۱). بر اساس مطالعاتی که از طرف سازمان بهداشت جهانی انجام گرفته است، بیان می‌شود که افسردگی یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی هست که منجر به از کارافتادگی زودهنگام انسان‌ها می‌شود. شیوع این اختلال در خانم‌ها بیشتر از آقایان و همچنین در افراد مجرد بیشتر از افراد متاهل گزارش شده است(۲). در دهه ۱۹۵۰ میلادی برای درمان افسردگی داروهای ضدافسردگی وارد بازار شد و اولین موادی که برای درمان افسردگی‌های مازور مورد استفاده قرار گرفته‌اند آمفاتامین‌ها بودند(۳). میرتازاپین از جمله داروهایی هست که برای درمان افسردگی‌های از نوع مازور تجویز می‌شود(۴). میرتازاپین موجب افزایش سطح سروتونین و آدرنالین در مغز می‌شود و از این طریق کاهش این دو را جبران می‌کند(۵). میرتازاپین با بلوکه کردن اتورسپتورهای آلفا-۲ موجب ترشح نورآدرنالین می‌شود(۶) و افزایش نورآدرنالین موجب تحریک آدرنورسپتورهای آلفا-۱ سطح نورون شده و این تحریک موجب فعالیت سرتونرژیکی شده و طی آن ۵-هیدروکسی تریپتامین ترشح می‌شود(۷). کاهش سطح سروتونین در مغز یکی از عوامل افسردگی بوده و این دارو از آن جهت حائز اهمیت می‌باشد. نیمه عمر آن در بدن ۲۰-۴۰ ساعت بوده و مقدار ۱۵-۷۵mg مؤثرترین دوز این دارو در بدن می‌باشد(۸,۹). افزایش مصرف داروهای ضدافسردگی در سال‌های اخیر ضرورت مطالعات بیشتر در این زمینه را آشکار می‌سازد. از این رو در این پژوهش اثر سیتوکسیسیته و ژنتوکسیسیته داروی میرتازاپین در لنفوسيت‌های خونی با استفاده از روش میکرونوكلئوس مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این پژوهش در سال ۱۳۹۱ در آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه چکوروای ترکیه انجام گرفت. در این پژوهش که به صورت In vitro انجام پذیرفت، میرتازاپین از شرکت

هسته‌ای دارای میکرونوکلئوس، به ازای هر هزار سلول دو هسته‌ای در هر نمونه شمارش شد و میانگین تعداد میکرونوکلئوس در هر نمونه به عنوان یک شاخص در نظر گرفته شد. برای بررسی اثر سیتوکسیک داروی میرتازابین از روش شاخص تقسیم هسته‌ای (NDI) استفاده شد و بدین منظور از هر تعداد سلول‌های یک، دو، سه و چهار هسته‌ای به ازای ۱۰۰۰ سلول در هر نمونه شمارش شد(۱۴) و شاخص (NDI) از این طریق محاسبه شد:

$$NDI = \frac{F1+2(F2)+3(F3)+4(F4)}{n}$$

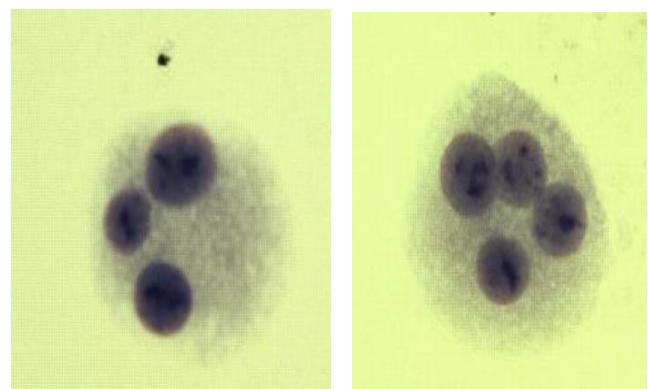
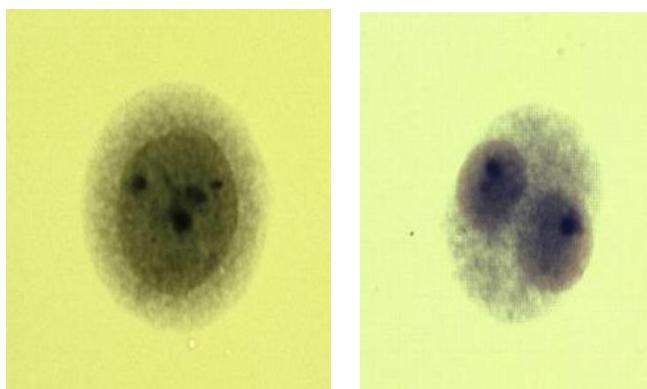
در این فرمول F4, F3, F2, F1 به ترتیب تعداد سلول‌های یک هسته‌ای، دو هسته‌ای، سه هسته‌ای، چهار هسته‌ای و n نیز تعداد سلول‌های شمارش شده در هر نمونه را مشخص می‌کند. در شکل ۱ نمونه‌هایی از سلول‌های یک، دو، سه و چهار هسته‌ای نشان داده شده است.

بعد از اتمام بررسی‌های میکروسکوپی داده‌های به دست آمده با آزمون t و با استفاده از برنامه minitab16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت ($p \leq 0.05$).(۱۵).

میکرونوکلئوس به همه نمونه‌ها مقدار $6 \mu\text{g}/\text{ml}$ سیتوکالاسین D (سیگما- ایران) اضافه شد و تا پایان ۶۸ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. در پایان ۶۸ ساعت همه لوله‌های کشت داده شده، سپس لنفوسيت‌های نمونه‌ها هاروست شد. به منظور فیکس کردن لنفوسيت‌ها از ۵ml فیکساتیو سرد (۴۰ °C) که از اسیتیک اسید، متانول و $0.9\% \text{ NaCl}$ به نسبت ۶:۵:۱ آماده گردید، استفاده شد و سپس سلول‌های فیکسه شده ۱۰ دقیقه در ۸۰ g سانتریفیوژ شدند و سوپرناتانت دور ریخته شد. قسمت تحتانی تیوب‌ها که حاوی لنفوسيت بود توسط پیپت پاستور از ۵ سانتی‌متری به لام‌های سرد پرتاب شد (هر لام ۵ قطره) و ۲۴ ساعت در دمای اتاق به منظور خشک شدن نگهداری شد.

رنگ آمیزی لام‌ها ۱۳ دقیقه و با استفاده از گیمسای ۵٪ (۵ml تامپون A + ۵ml تامپون B) انجام شد(۱۳). به منظور خشک شدن، لام‌ها ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند.

بعد از خشک شدن لام‌ها بررسی‌های میکروسکوپی با میکروسکوپ Olympus و با بزرگنمایی ۴۰۰ انجام پذیرفت. به منظور بررسی ژنوتکسیک بودن میرتازابین تعداد سلول‌های دو



شکل ۱: نمونه‌هایی از سلول‌های یک هسته‌ای، دو هسته‌ای، سه هسته‌ای و چهار هسته‌ای

بوده و در نمونه $55 \mu\text{g}/\text{ml}$ برابر با ۳/۱ می‌باشد، بنابراین دوز LD50 به عنوان $55 \mu\text{g}/\text{ml}$ انتخاب شد.

نتایج

نتایج حاصل از شمارش میتوتیک ایندکس برای به دست آوردن LD50 در جدول یک آورده شده است. با توجه به اینکه درصد میتوتیک ایندکس در نمونه کنترل منفی برابر با ۵/۹

جدول ۱: نتایج حاصل از شمارش میتوپیک ایندکس

نمونه	مقدار دوز تیمار ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	طول مدت تیمار	درصد شاخص میتوزی
نمونه شاهد (بدون تیمار)	--	--	۵/۹
میرتاژاپین	۵	۲۴	۵/۶
	۱۵		۴/۹
	۲۵		۴/۷
	۵۳		۴/۶
	۵۴		۳/۹
	۵۵		۳/۱
	۶۵		۲/۲

و یا تیمار ۴۸ ساعته گردید، ولی شاخص میانگین تعداد میکرونوکلئوس بین هر یک از نمونه‌ها در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشته است و تنها در مورد نمونه تیمار $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ بود که بین گروه شاهد و این گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($p \leq 0.05$).

اثر ژنتوتوكسیتیه دارای میرتاژاپین بر لنفوسيت‌های خونی تحت تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج این پژوهش حاکی از آن بود که تیمار سلول‌های لنفوسيتی با میرتاژاپین موجب افزایش تعداد میکرونوکلئوس در سلول‌های دو هسته‌ای در تمام نمونه‌ها اعم از تیمار ۲۴ ساعته

جدول ۲: میانگین شاخص میکرونوکلئوس به ازای $1000 \text{ سلول در هر نمونه}$

گروه‌ها	مقدار دوز تیمار ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	طول مدت تیمار	میانگین شاخص میکرونوکلئوس (میانگین \pm انحراف معیار)
گروه شاهد	--	--	$6/5 \pm 0/06$
MMC	$0/15$	۲۴	$34/7 \pm 0/32^a$
	۱۰		$7/75 \pm 2/07^b$
	۲۵		$6/75 \pm 0/11^b$
میرتاژاپین	۴۰	۲۴	$8/25 \pm 0/02^{ab}$
	۵۵		$7/00 \pm 0/12^b$
MMC	$0/15$	۴۸	$66/75 \pm 1/43^{a2}$
	۱۰		$7/00 \pm 0/10^b$
	۲۵		$7/75 \pm 0/19^b$
میرتاژاپین	۴۰	۴۸	$8/25 \pm 0/17^b$
	۵۵		$7/75 \pm 0/08^b$

a: میزان تفاوت نمونه با شاهد از لحاظ آماری، b: میزان تفاوت نمونه با کنترل مثبت از لحاظ آماری

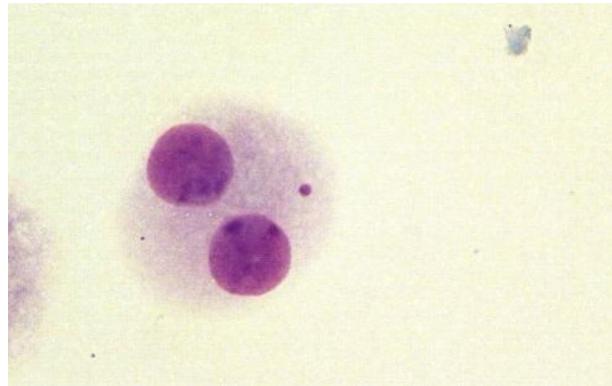
b: $P \leq 0.001$ a2: $P \leq 0.01$ a1: $P \leq 0.01$ a: $P \leq 0.01$

کار می‌باشد. در شکل ۲ یک نمونه از لنفوسيت دو هسته‌ای دارای میکرونوکلئوس مربوط به کنترل تفاوت نشان داده شده است تأثیر سیتوتوکسیتیه داروی میرتاژاپین بر لنفوسيت‌های

در بررسی نتایج به دست آمده از مقایسه نمونه‌های تیمار شده با میتوپیکین و گروه شاهد تفاوت بسیاری معنی‌داری مشاهده شد که وجود این تفاوت حاکی از صحیح بودن روش

لنفویست‌ها با میرتازاپین موجب کاهش میانگین NDI در همه نمونه‌های تیمار شده گردیده است و این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

خونی و در چهار دوز مختلف یک بار با تیمار ۲۴ ساعته و یک بار با تیمار ۴۸ ساعته در جدول ۳ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها در مورد NDI نشان از آن داشت که تیمار



شکل ۲: لنفویست دو هسته‌ای دارای میکرونوکلئوس مربوط به کنترل مثبت (تیمار ۴۸ ساعته)

جدول ۳: میانگین شاخص میکرونوکلئوس به ازای ۱۰۰۰ سلول در هر نمونه

گروه‌ها	مقدار دوز تیمار ($\mu\text{g/ml}$)	طول مدت تیمار	NDI (میانگین \pm انحراف معیار)
گروه شاهد	--	--	$1/396 \pm 0/059$
MMC	۰/۱۵	۲۴	$1/156 \pm 0/007^{\text{a}3}$
MirTazapin	۱۰		$1/296 \pm 0/019^{\text{a}2\text{b}2}$
MirTazapin	۲۵	۲۴	$1/349 \pm 0/011^{\text{a}2\text{b}3}$
MirTazapin	۴۰		$1/296 \pm 0/019^{\text{a}2\text{b}2}$
MirTazapin	۵۵		$1/277 \pm 0/015^{\text{a}2\text{b}2}$
MMC	۰/۱۵	۴۸	$1/096 \pm 0/003^{\text{a}3}$
MirTazapin	۱۰		$1/383 \pm 0/008^{\text{a}1\text{b}3}$
MirTazapin	۲۵	۴۸	$1/333 \pm 0/008^{\text{a}3\text{b}3}$
MirTazapin	۴۰		$1/258 \pm 0/006^{\text{a}3\text{b}3}$
	۵۵		$1/280 \pm 0/031^{\text{a}1\text{b}2}$

a: میزان تفاوت نمونه با شاهد از لحاظ آماری ، b: میزان تفاوت نمونه با کنترل مثبت از لحاظ آماری

a3,b3: $P \leq 0.001$ a2,b2: $P \leq 0.01$ a1,b1: $P \leq 0.05$

بحث و نتیجه‌گیری

لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. تجزیه و تحلیل داده‌ها در مورد میانگین تعداد میکرونوکلئوس نشان از آن داشت که تیمار لنفویست‌ها با میرتازاپین موجب افزایش تعداد میکرونوکلئوس در همه نمونه‌های تیمار شده، گردیده است ولی این افزایش از

نتایج این مطالعه نشان داد که تیمار لنفویست‌ها با میرتازاپین موجب افزایش ناهنجاری‌های کروموزومی در لنفویست‌ها می‌گردد که این ناهنجاری‌ها از طریق نمایش میکرونوکلئوس در این مطالعه مشاهده شد ولی این افزایش از

مورد مطالعه قرار گیرند و ژنوتوكسیک بودن یا نبودن این داروها از طریق چندین روش مثل تست کامت و Chromosome aberration و غیره بررسی گردد. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل NDI در پژوهش حاضر نشان داد که تیمار لنفوسيت‌ها با ميرتاپین به صورت معنی‌داری در همه نمونه‌ها موجب کاهش NDI شده است و افزایش زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت تأثیر به سزایی در کاهش NDI نشان نداده است. در پژوهشی که از طرف Pan و همکاران صورت گرفته بود، تأثیر داروی ميرتاپین به صورت In vitro در سلول‌های سرطانی استوبلاستوما بررسی شد و مشخص شد ميرتاپین موجب افزایش سطح Ca²⁺ در سیتوزول می‌شود و از این طریق موجب کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود(۲۰). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نیز سیتو توکسیک بودن ميرتاپین در لنفوسيت‌های خونی را نشان داده است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که ميرتاپین اثرات قابل توجه ژنوتوكسیک ندارد ولی دارای ویژگی سیتو توکسیک در لنفوسيت‌های خونی می‌باشد. با توجه به نتایجی که از این تحقیق حاصل شد، می‌توان گفت ميرتاپین احتمالاً از آن جمله داروهای ضدافسردگی نیست که دارای تأثیرات ژنوتوكسیک هستند ولی برای اطمینان کامل از این موضوع لازم است مطالعات بیشتری صورت گیرد. از آنجایی که ميرتاپین هم در مطالعه حاضر و هم در پژوهش‌های دیگر اثرات سیتو توکسیک از خود بروز داده است، بنابراین شاید ميرتاپین بتواند روی سلول‌های سرطانی نیز اثرات سیتو توکسیک داشته باشد. از این رو لازم هست مطالعات بیشتری از طریق روش‌های دیگر بر روی این دارو انجام گیرد تا شاید بتوان از سیتو توکسیک بودن این دارو برای از بین بردن سلول‌های توموری بهره جست.

لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد و افزایش طول زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت تأثیر چندانی در افزایش ناهنجاری‌ها نداشته است. پژوهشی که از طرف Suter و همکاران بر روی لنفوسيت‌های موش‌های آزمایشگاهی انجام شده بود، نشان داد که یک نوع داروی ضدافسردگی به نام متیلفنیدات تأثیر چندانی در به وجود آمدن ناهنجاری کروموزومی از طریق میکرونوکلئوس در موش‌ها ندارد که نتایج این پژوهش با مطالعه حاضر همخوانی دارد(۱۶). Ponsa و همکاران پژوهشی را که بر روی لنفوسيت‌های بیماران هیپراکتیو از طریق تست میکرونوکلئوس انجام داده بودند، نشان داد که متیلفنیدات اثر ژنوتوكسیک بر روی لنفوسيت‌های خونی ندارد(۱۷). مطالعه دیگری که توسط Subramanya و همکاران انجام شد، تأثیر داروی سلزیلین در لنفوسيت‌های موش آزمایشگاهی بررسی شد و نتایج این پژوهش نشان داد که سلزیلین دارای اثر ژنوتوكسیک نمی‌باشد. نتایج این تحقیق نیز با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد(۱۸). Celik تأثیر ژنوتوكسیسیته کاربامازپین را در لنفوسيت‌های خونی از طریق تست میکرونوکلئوس انجام داد و بر اساس نتایجی که به دست آورد، کاربامازپین موجب افزایش تعداد میکرونوکلئوس در نمونه‌های مورد تحقیق شده بود(۱۹). این نتایج با نتایج مطالعه حاضر مغایرت دارد علت آن می‌تواند به خاطر تفاوت در نوع داروی ضدافسردگی و مواد موجود در آن باشد. این نتایج نشان از آن دارد که با توجه به این که بعضی از داروهای ضدافسردگی می‌توانند تأثیرات ژنوتوكسیک داشته باشند که نمونه‌ای از آن هم در بالا ذکر شد. در مقابل بعضی از داروهای ضدافسردگی هم وجود دارند که اثرات ژنوتوكسیک در سلول‌ها ایجاد نمی‌کنند. از این رو لازم هست داروهای ضدافسردگی قبل از این که مورد استفاده واقع شوند، ابتدا از طریق چندین روش

References:

- 1- Sadock Bj, Sadock VA, Kaplan HI. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*. 9 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003.p.535 .

- 2- Sasock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7 th ed. Philadelphia: Williams & Elkins; 2000.p. 1284-344.
- 3- Weber MM, Emrich HM. *Current and Historical Concepts of Opiate Treatment in Psychiatric Disorders*. Int Clin Psychopharmacol 1988; 3(3): 255-66.
- 4- Szegedi A, Schwertfeger N. *Mirtazapine: Clinical efficacy and tolerability*. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(4): 631-41.
- 5- De Boer T, Ruigt GSF, Berendsen HHG. *The selective alfa 2 adrenoceptor antagonist mirtazapine (org 3770) enhances noradrenerjic and 5HT1A mediated serotonergic neurotransmission*. CNS Drugs 1995; 4(Suppl 1): 29-38.
- 6- Gorman JM. *Mirtazapine: clinical overview*. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl 17): 9-13.
- 7- Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. *Noradrenergic modulation of central serotonergic transmission: Acute and long-term actions of mirtazapine*. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10 (Suppl 4): 11-7.
- 8- Flores BH, Schatzberg AF. *Mirtazapine*. Textbook of Psychopharmacology. 3.ed, American Psychiatric Publishing; 2004.p. 341-47.
- 9- Szegedi A, Schwertfeger N. *Mirtazapine: clinical efficacy and tolerability*. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(4): 631-41.
- 10- Rothfuss A, Schutz P, Bochum S, Volm T, Elberhard E, Kreinberg R, et al. *Induced micronucleus frequencies in peripheral lymphocytes as a screening test for carries of a BRCA1 mutation in Breast cancer families*. Cancer Res 2000; 60(2): 390-94.
- 11- Kocaman AY, Istifli ES, Büyükleyla M, Rencüzogullari E, Topaktaş M. *In vitro evaluation of the protective effects of 4-thujanol against mitomycin-C and cyclophosphamide-induced genotoxic damage in human peripheral lymphocytes*. Toxicol Ind Health 2013; 29(1): 23-37.
- 12- Istifli ES, Topaktaş M. *Genotoxicity of pemetrexed in human peripheral blood lymphocytes*. Cytotechnology 2013; 65(4): 621-8.
- 13- Yadav L, Khan S, Shekh K, Jena GB. *Influence of 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase, in the evaluation of the genotoxicity of doxorubicin, cyclophosphamide and zidovudine in female mice*. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2014; 770: 6-15.
- 14- Fenech M. *Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology*. Toxicol 2002; 181-182: 411-16.
- 15- Yavus- Kocaman A, Rencuzogullari E, Ilia HB, Topaktas M. *The genotoxic effect of potassium metabisulfite using chromosome aberration, sister chromatid exchange, micronucleus tests in human lymphocytes and chromosome aberration test in bone marrow cells of rats*. Environ Mol Mutagen 2008; 49(4): 276-82
- 16- Suter W, Martus HJ, Elhajouji A. *Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bone marrow micronucleus test*. Mutat Res 2006; 607(2): 153-9.

- 17- Ponsa I, Ramos Quiroga JA, Ribases M, Bosch R, Bielsa A, Ordeig M, et al. *Absence of cytogenetic effects in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate*. Mutation Res 2009; 666(1-2): 44-49.
- 18- Subramanya KS, Motimaya AM, Curry PT, Kitchin RM. *Assessment of genotoxicity of anti-parkinsonian drugs (selegiline hydrochloride) in vivo in mouse bone marrow cells*. Toxicol Lett 1993; 66(3): 221-30.
- 19- Celik A. *The assesment of genotoxicity of carbamazepine using cytokinesis-block (CB) micronucleus assay in cultured human blood lymphocytes*. Drug Chem Toxicol 2006; 29(2): 227-36.
- 20- Pan CC, Cheng HH, Huang CJ, Lu YC, Chen IS, Liu SI, et al. *The antidepressant mirtazapine-induced cytosolic Ca²⁺ elevation and cytotoxicity in human osteosarcoma cells*. Chin J Physiol 2006; 49(6): 290-97.

The Assessment of Cytotoxicity and Genotoxicity of Mirtazapine in Human Blood Lymphocytes Using Micronucleus Test

Norizadeh tazehkand M(PhD Student)^{*1}, Topaktas M(PhD)²

^{1,2}Department of Biotechnology, Cukurova University, Adana, Turkey

Received: 1 Jun 2014

Accepted: 16 Oct 2014

Abstract

Introduction: Tetracyclic antidepressants-mirtazapin is one of antidepressants drug that exhibits both noradrenergic and serotonergic activity. It is commonly used to treat major depressive disorder. The genotoxic effect of mirtazapine has not been examined previously. The purpose of this study was to investigate the genotoxic and cytotoxic effects of mirtazapine on human peripheral blood lymphocytes.

Methods: The genotoxic and cytotoxic effects of mirtazapine on human peripheral lymphocytes were examined by micronucleus (MN) test. The human lymphocytes were treated with 10, 25, 40 and 55 µg/mL concentrations of mirtazapine for 24 and 48 hours treatment periods.

Results: MN formation was not significantly induced at 24- and 48-h treatment periods when compared with control but Nuclear division index (NDI) significantly decreased at all concentrations for two treatment periods.

Conclusion: Mirtazapine was not genetoxic but was cytotoxic in human peripheral blood lymphocytes. According to this study mirtazapine has cytotoxic effects on human's cells.

Keywords: Mirtazapine; Cytotoxicity; Genotoxicity; Micronucleus; Nuclear division index.

This paper should be cited as:

Norizadeh tazehkand M, Topaktas M. *The assessment of cytotoxicity and genotoxicity of mirtazapine in human blood lymphocytes using micronucleus test*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 22(6): 1682-90.

*Corresponding author: Tel: +90 5372891027, Email: mostafa_noorizadeh@yahoo.com