



## بررسی سیتوتوکسیسیته و ژنوتوکسیسیته میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی با استفاده از روش میکرونوکلئوس

مصطفی نوری زاده تازه کند\*<sup>۱</sup>. مهمت توپاکتاس<sup>۲</sup>

### چکیده:

مقدمه: میرتازاپین یکی از داروهای چهار حلقه‌ای ضد افسردگی هست که دارای هر دو فعالیت نروآدرنرژیک و سروتونرژیک می‌باشد. این دارو اغلب برای درمان افسردگی‌های ماژور مورد استفاده قرار می‌گیرد. میرتازاپین موجب افزایش سطح آدرنالین و سرتونین در بدن می‌شود. اثر ژنوتوکسیسیته میرتازاپین تا به حال مطالعه نشده است. هدف از این پژوهش بررسی اثر سیتوتوکسیسیته و ژنوتوکسیسیته داروی میرتازاپین در لنفوسیت‌های خون انسان می‌باشد.

روش بررسی: بررسی اثر ژنوتوکسیسیته و سیتوتوکسیسیته میرتازاپین بر لنفوسیت‌های خون انسان با استفاده از روش میکرونوکلئوس انجام شد. لنفوسیت‌های خونی در دوزهای ۵۵، ۴۰، ۲۵، ۱۰  $\mu\text{g/ml}$  تحت تیمارهای ۲۴ ساعته و ۴۸ ساعته با میرتازاپین قرار گرفتند.

نتایج: مقایسه نمونه‌های تیمار شده ۲۴ ساعته و ۴۸ ساعته با نمونه‌های بدون تیمار نشان داد که میرتازاپین موجب افزایش معنی‌داری در شکل گرفتن میکرونوکلئوس نشده است ولی به صورت معنی‌داری موجب کاهش شاخص تقسیم هسته‌ای در همه نمونه‌ها و در هر دو گروه تیمار شده است.

نتیجه‌گیری: میرتازاپین ژنوتوکسیک نبوده ولی اثر سیتوتوکسیک در لنفوسیت‌های خونی انسان داشته است. بر اساس نتایج این پژوهش میرتازاپین دارای اثر سیتوتوکسیک بر روی سلول‌های انسانی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: میرتازاپین، سیتوتوکسیسیته، ژنوتوکسیسیته، میکرونوکلئوس، شاخص تقسیم هسته‌ای

۱- دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی، دانشگاه چکورو، آدانا، ترکیه

۲- استاد گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه چکورو، آدانا، ترکیه

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۰۹۰۵۳۷۲۸۹۱۰۲۷، پست الکترونیکی: mostafa\_noorzadeh@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 ۲۵٪ از خانم‌ها و 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 متأهل 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 آمفتامین‌ها بودند (۳). میرتازاپین از جمله داروهایی هست که برای درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و این دارو اغلب 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 سرتونرژیک شده و طی آن ۵- هیدروکسی تریپتامین ترشح می‌شود (۷). کاهش سطح سرتونین 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 سیتوتوکسیسیته و ژنوتوکسیسیته داروی میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی با استفاده از روش میکرونوکلوئوس 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

Schering-plough خریداری شد. برای بررسی اثر میرتازاپین روش Rothfuss و همکاران مورد استفاده قرار گرفت (۱۰) و مقدار ۰/۲ml از خون هیپارنیزه ۴ فرد که دارو، سیگار و الکل مصرف نمی‌کردند (دو نفر آقا و دو نفر خانم با دامنه سنی ۲۶-۲۳ سال) در ۲/۵ml محیط کشت PB Max حاوی ۰/۳mg/ml گلوتامین، ۰/۲۴۴mg/ml بیوتین، ۰/۰۳۵ جنتامایسین سولفات، سرم گوساله و فیتوهماگلوبینین که مقدار این دو از طرف شرکت سازنده (Life Technologies) محرمانه می‌باشد در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در شرایط استریل به مدت ۶۸ ساعت کشت داده شد. قبل از انجام پژوهش برای به دست آوردن مقدار دوزهای مورد بررسی در این پژوهش روش تشخیص LD<sub>50</sub> استفاده شد (۱۱). بدین طریق که سلول‌های خونی در ۸ لوله مخصوص کشت سلول‌های خونی (CELLSTAR Culture Tubes) به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شدند و ۴۸ ساعت بعد از کشت به هر تیوب مقادیر متفاوتی از میرتازاپین (۰، ۵، ۱۵، ۲۵، ۳۵، ۴۵، ۵۵، ۶۵ μg/ml) اضافه شد و سلول‌های خونی تحت تیمار ۲۴ ساعته با میرتازاپین قرار گرفتند و سپس لنفوسیت‌های همه نمونه‌ها برداشت (هاروست) شد و بعد از رنگ‌آمیزی با گیمسا شمارش میتوتیک ایندکس انجام شد. نتایج حاصل از شمارش میتوتیک ایندکس نشان داد که LD<sub>50</sub> داروی میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی برابر با ۵۵ μg/ml می‌باشد لذا این دوز به عنوان بیشترین دوز در نظر گرفته شد و دوزهای ۱۰، ۲۵، ۴۰، ۵۵ μg/ml برای این مطالعه انتخاب شد. در این پژوهش لنفوسیت‌های خونی تحت تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته (یک گروه تحت تیمار ۲۴ ساعته و یک گروه تحت تیمار ۴۸ ساعته) با میرتازاپین قرار گرفتند. در این مطالعه برای هر آزمایش از یک کنترل منفی و یک کنترل مثبت (۱۵ μg/ml میتومیسین C) که یک ماده کارسینوژن می‌باشد استفاده شد (۱۲).

۴۴ ساعت بعد از کشت لنفوسیت‌ها برای ممانعت از ورود سلول‌ها به مرحله سیتوکینز از چرخه سلولی و به منظور به وجود آوردن سلول‌های دو هسته‌ای برای مطالعات

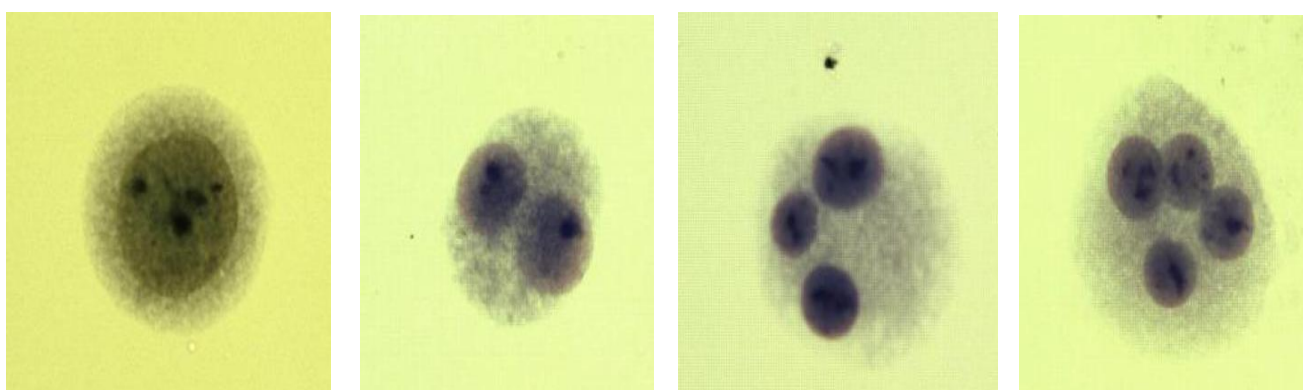
هسته‌ای دارای میکرونوکلئوس، به ازای هر هزار سلول دو هسته‌ای در هر نمونه شمارش شد و میانگین تعداد میکرونوکلئوس در هر نمونه به عنوان یک شاخص در نظر گرفته شد. برای بررسی اثر سیتوتوکسیک داروی میرتازاپین از روش شاخص تقسیم هسته‌ای (NDI) استفاده شد و بدین منظور از هر تعداد سلول‌های یک، دو، سه و چهار هسته‌ای 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 ۶  $\mu\text{g/ml}$  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 لئوسیت‌های نمونه‌ها هاروست شد. به منظور فیکس کردن لئوسیت‌ها از ۵ml فیکساتیو سرد ( $40^\circ\text{C}$ ) که از اسیتیک اسید، متانول و NaCl ۰/۹ به نسبت ۶:۵:۱ آماده گردید، استفاده شد و سپس سلول‌های فیکسه شده ۱۰ دقیقه در ۸۰۰g سانتریفیوژ شدند و سوپرناتانت دور ریخته شد. قسمت تحتانی تیوب‌ها که حاوی لئوسیت 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 ۰/۵ (۵ml تامپون A + ۵ ml تامپون B + ۵ ml گیمسا محصول شرکت Merck + 85 ml آب) 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 ژنوتوکسیک بودن میرتازاپین تعداد سلول‌های دو



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

## نتایج

بوده و در نمونه ۵۵  $\mu\text{g/ml}$  برابر با ۳/۱ می‌باشد، بنابراین دوز ۵۵  $\mu\text{g/ml}$  به عنوان LD50 انتخاب شد.

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 میتوتیک ایندکس

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

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

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  $40 \mu\text{g/ml}$  بود که بین گروه شاهد و این گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $p \leq 0.05$ ).

جدول ۲: میانگین شاخص میکرونوکلئوس به ازای ۱۰۰۰ سلول در هر نمونه

| گروه‌ها    | مقدار دوز تیمار ( $\mu\text{g/ml}$ ) | طول مدت تیمار | میانگین شاخص میکرونوکلئوس (میانگین $\pm$ انحراف معیار) |
|------------|--------------------------------------|---------------|--|
| گروه شاهد  | --                                   | --            | $6/5 \pm 0/06$   |
| MMC        | 0/15                                 | 24            | $34/7 \pm 0/32^a$                                      |
|            | 10                                   |               | $7/75 \pm 2/07^b$                                      |
|            | 25                                   |               | $6/75 \pm 0/11^b$                                      |
| میرتازاپین | 40                                   | 24            | $8/25 \pm 0/02^{a1b}$                                  |
|            | 55                                   |               | $7/00 \pm 0/12^b$                                      |
| MMC        | 0/15                                 | 48            | $66/75 \pm 1/43^{a2}$                                  |
|            | 10                                   |               | $7/00 \pm 0/10^b$                                      |
|            | 25                                   |               | $7/75 \pm 0/19^b$                                      |
| میرتازاپین | 40                                   | 48            | $8/25 \pm 0/17^b$                                      |
|            | 55                                   |               | $7/75 \pm 0/08^b$                                      |

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

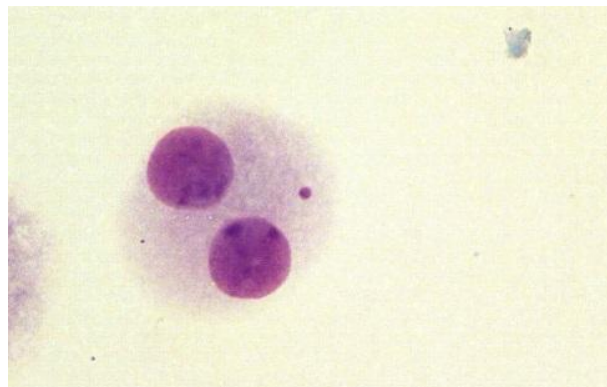
a1:  $P \leq 0.01$  a2:  $P \leq 0.01$  a:  $P \leq 0.01$  b:  $P \leq 0.001$

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

کار می‌باشد. در شکل ۲ یک نمونه از لنفوسیت دو هسته‌ای دارای میکرونوکلئوس مربوط به کنترل مثبت نشان داده شده است تأثیر سیتوتوکسیسیته داروی میرتازاپین بر لنفوسیت‌های

لنفوسیت‌ها 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: لنفوسیت 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 (µg/ml) | طول مدت تیمار | NDI (میانگین ± انحراف معیار) |
|------------|-------------------------|---------------|------------------------------|
| گروه شاهد  | --                      | --            | ۱/۳۹۶±۰/۰۵۹                  |
| میرتازاپین | ۰/۱۵                    | ۲۴            | ۱/۱۵۶±۰/۰۰۷ <sup>a3</sup>    |
|            | ۱۰                      | ۲۴            | ۱/۲۹۶±۰/۰۱۹ <sup>a2b2</sup>  |
|            | ۲۵                      | ۲۴            | ۱/۳۴۹±۰/۰۱۱ <sup>a2b3</sup>  |
| MMC        | ۴۰                      | ۴۸            | ۱/۲۹۶±۰/۰۱۹ <sup>a2b2</sup>  |
|            | ۵۵                      | ۴۸            | ۱/۲۷۷±۰/۰۱۵ <sup>a2b2</sup>  |
|            | ۰/۱۵                    | ۴۸            | ۱/۰۹۶±۰/۰۰۳ <sup>a3</sup>    |
| میرتازاپین | ۱۰                      | ۴۸            | ۱/۳۸۳±۰/۰۰۸ <sup>a1b3</sup>  |
|            | ۲۵                      | ۴۸            | ۱/۳۳۳±۰/۰۰۸ <sup>a3b3</sup>  |
|            | ۴۰                      | ۴۸            | ۱/۲۵۸±۰/۰۰۶ <sup>a3b3</sup>  |
|            | ۵۵                      |               | ۱/۲۸۰±۰/۰۳۱ <sup>a1b2</sup>  |

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

a<sub>3</sub>,b<sub>3</sub>: P≤0.001 a<sub>2</sub>,b<sub>2</sub>: P≤0.01 a<sub>1</sub>,b<sub>1</sub>: P≤0.05

### بحث و نتیجه‌گیری

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

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

مورد مطالعه قرار گیرند و ژنوتوکسیک 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 لنفوسیت‌ها با میرتازاپین به صورت معنی‌داری در همه نمونه‌ها موجب کاهش NDI شده است و افزایش زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت تأثیر به‌سزایی در کاهش NDI نشان نداده است. در پژوهشی که از طرف Pan و همکاران صورت گرفته بود، تأثیر داروی میرتازاپین به صورت In vitro در سلول‌های سرطانی استوبلاستوما بررسی شد و مشخص شد میرتازاپین موجب افزایش سطح  $Ca^{2+}$  در سیتوزول می‌شود و از این طریق موجب کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود (۲۰). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نیز سیتوتوکسیک بودن میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی را نشان داده است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که میرتازاپین اثرات قابل توجه ژنوتوکسیک ندارد ولی دارای ویژگی سیتوتوکسیک در لنفوسیت‌های خونی می‌باشد. با توجه به نتایجی که از این تحقیق حاصل شد، می‌توان گفت میرتازاپین احتمالاً از آن جمله داروهای ضدافسردگی نیست که دارای تأثیرات ژنوتوکسیک هستند ولی برای اطمینان کامل از این موضوع لازم است مطالعات بیشتری صورت گیرد. از آنجایی که میرتازاپین هم در مطالعه حاضر و هم در پژوهش‌های دیگر اثرات سیتوتوکسیک از خود بروز داده است، بنابراین شاید میرتازاپین بتواند روی سلول‌های سرطانی نیز اثرات سیتوتوکسیک داشته باشد. از این رو لازم هست مطالعات بیشتری از طریق روش‌های دیگر بر روی این دارو انجام گیرد تا شاید بتوان از سیتوتوکسیک 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 لنفوسیت‌های 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 لنفوسیت‌های بیماران هیپراکتیو از طریق تست میکرونوکلئوس انجام داده بودند، نشان داد که متیلفنیدات اثر ژنوتوکسیک بر روی لنفوسیت‌های خونی ندارد (۱۷). مطالعه دیگری که توسط Subramanya و همکاران انجام شد، تأثیر داروی سلزپیلین در لنفوسیت‌های موش آزمایشگاهی بررسی شد و نتایج این پژوهش نشان داد که سلزپیلین دارای اثر ژنوتوکسیک نمی‌باشد. نتایج این تحقیق نیز با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد (۱۸). Celik تأثیر ژنوتوکسیسته کاربامازپین را در لنفوسیت‌های 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 ژنوتوکسیک داشته باشند که نمونه‌ای از آن هم در بالا ذکر شد. در مقابل بعضی از داروهای ضدافسردگی هم وجود دارند که اثرات ژنوتوکسیک 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 & Eilkins; 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, Ruyt GSF, Berendsen HHG. *The selective alfa 2 adrenoceptor antagonist mirtazapine (org 3770) enhances noradrenergic 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 carriers 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, Ila 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 bonemarrow 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 Ca<sup>2+</sup> 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)<sup>\*1</sup>, Topaktas M(PhD)<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>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 genotoxic 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**