جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تحقیقی

اثر ژنوتوکسیک و سیتوتوکسیک میرتازاپین بر لنفوسیت‌های خونی انسان در شرایط in vitro

مصطفی نوری زاده تازه‌کند*[1]، دکتر ممت تپاکتاش[2]، ارکیده حاجی پور[3]

۱- دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی، دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آدانا، ترکیه. ۲- استاد بیوتکنولوژی، دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آدانا، ترکیه.
۳- دانشجوی دکتری مولکولار بیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پاموک کاله دنیزلی، ترکیه.

چکیده

زمینه و هدف : *میرتازاپین یک داروی ضدافسردگی سروتونینی و نوروآپینفرینی است که در درمان افسردگی شدید تجویز می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر ژنوتوکسیسیته و سیتوتوکسیسیته میرتازاپین با استفاده از روش‌های ناهنجاری‌های کروموزومی و شاخص میتوزی در لنفوسیت‌های خونی انجام شد.*

روش بررسی : *این مطالعه توصیفی تحلیلی روی لنفوسیت‌های خون ٤ فرد (۲ زن و ۲ مرد) در محدوده سنی ۲٦-۲۳ سال با تیمارهای ۲٤ و ٤۸ ساعته در دوزهای ۱۰ µg/ml ، ۲۵ ، ٤۰ و ۵۵ به صورت in vitro و با روش Kocaman و Topaktas انجام گردید.*

یافته‌ها : *میرتازاپین موجب کاهش شاخص میتوزی در همه نمونه ها گردید؛ اما موجب افزایش معنی‌دار ناهنجاری‌های کروموزومی در تیمارهای ۲٤ و ٤۸ ساعته نگردید.*

نتیجه‌گیری : *میرتازاپین اثرات قابل توجه ژنوتوکسیک ندارد؛ ولی دارای ویژگی سیتوتوکسیک در لنفوسیت‌های خونی است.*

کلید واژه‌ها : *میرتازاپین ، سیتوتوکسیسیتی ، ژنوتوکسیسیتی ، ناهنجاری کروموزومی ، شاخص میتوزی ، لنفوسیت*

* نویسنده مسؤول : مصطفی نوری زاده تازه کند ، پست الکترونیکی mostafa_noorizadeh@yahoo.com
نشانی : ترکیه، آدانا، دانشگاه چکوروا، دانشکده بیوتکنولوژی، کدپستی ۰۱۳۳۰ ، تلفن ۵۳۷۲۸۹۱۰۲۷ (۹۰+) ، نمابر ۳۲۲۳۳۸٦۰۸٤
وصول مقاله : ۱۳۹۳/۲/۲ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹۳/٤/۲۹ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹۳/٤/۳۰

مقدمه

افسردگی حالتی است که باخلق و خوی کم وکاهش لذت و علاقه مشخص می‌شود و با علایمی مانند اختلال در خواب، تغییر اشتها، کاهش انرژی، احساس گناه، عدم تمرکز و بی‌ارزش بودن ظاهر می‌شود (۱). افسردگی یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی هست که منجر به ازکار افتادگی زودهنگام انسان می‌شود. شیوع این اختلال در زنان بیشتر از مردان و همچنین در افراد مجرد بیشتر از افراد متاهل گزارش شده است (۲).

داروهای ضدافسردگی در دهه سال‌های ۱۹۵۰ برای درمان افسردگی وارد بازار شدند و آمفتامین‌ها اولین موادی بودند که برای درمان افسردگی‌های شدید مورد استفاده قرار گرفتند (۳).

رمرون که ماده اصلی تشکیل دهنده آن میرتازاپین است؛ از جمله داروهایی هست که برای درمان افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و این دارو اغلب در درمان افسردگی‌های شدید استفاده می‌شود (۴). میرتازاپین موجب افزایش سطح سروتونین و آدرنالین در مغز می‌گردد (۵). میرتازاپین با بلوکه کردن اتورسپتورهای آلفا-۲ موجب ترشح نورآدرنالین می‌شود (۶) و افزایش نورآدرنالین موجب تحریک آدرنورسپتورهای آلفا-۱ سطح نرون شده و این تحریک موجب فعالیت سرتونرژیکی شده و طی آن ۵-هیدروکسی تریپتامین ترشح می گرد (۷). نیمه عمر این دارو در بدن ۴۰-۲۰ ساعت بوده و مقدار ۷۵-۱۵ میلی‌گرم موثرترین دوز این دارو در بدن است (۸و۴). میرتازاپین موجب ممانعت از پیشرفت سرطان در موش‌های تیمار شده با متیل-ان-آمیل نیتروزامین می‌شود (۹).

افزایش مصرف داروهای ضدافسردگی در سال‌های اخیر ضرورت مطالعات بیشتر در این زمینه را آشکار می‌سازد و از آنجایی که ژنوتوکسیک بودن برخی از داروهای ضدافسردگی مثل ایمی‌پرامین قبلاً در مطالعه Saxena و Ahuja نشان داده شده است (۱۰)؛ لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر ژنوتوکسیسیته و سیتوتوکسیسیته میرتازاپین با استفاده از روش‌های ناهنجاری‌های کروموزومی و شاخص میتوزی در لنفوسیت‌های خونی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی لنفوسیت‌های خون ۴ فرد (۲ زن و ۲ مرد) در محدوده سنی ۲۶-۲۳ سال با تیمارهای ۲۴ و ۴۸

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ساعته در دوزهای ۱۰ µg/ml ، ۲۵ ، ۴۰ و ۵۵ به صورت in vitro و با روش Kocaman و Topaktas (۱۱) انجام گردید.

میرتازاپین از شرکت Schering-plough خریداری شد. مقدار ۰/۲ میلی لیتر از خون هپارنیزه ۴ فرد (۴ بار تکرار) که دارو، سیگار و الکل مصرف نمی‌کردند؛ در ۲/۵ میلی‌لیتر محیط کشت PB Max با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شد. قبل از انجام آزمایش همه مواد مورد استفاده با اتوکلاو استریل شدند و فلوکابین با الکل ۷۰ درصد تمیز شد و محیط کشت نیز با استفاده از فیلترهای استریل با پرزهای ۰/۲µm استریل گردید (۱۲).

قبل از انجام مطالعه، برای انتخاب مقدار دوزهای تیمار ابتدا LD50 این دارو مشخص گردید. به صورتی که سلول‌های خونی در ۸ تیوب به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شدند و ۴۸ ساعت بعد از کشت دادن لنفوسیت‌ها به هر تیوب مقدارهای متفاوت از میرتازاپین اضافه شد و سلول‌های خونی تحت تیمار ۲۴ ساعته با میرتازاپین قرار گرفتند. سپس لنفوسیت‌های همه نمونه‌ها برداشت شد و بعد از رنگ‌آمیزی با گیمسا شمارش شاخص میتوزی انجام گردید. شمارش شاخص میتوزی نشان داد که LD50 داروی میرتازاپین برابر با ۵۵ µg/ml است. لذا دوزهای ۱۰ ، ۲۵ ، ۴۰ و ۵۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر انتخاب شدند (۱۳).

با به دست آوردن مقدار دوزهای مورد استفاده از ۴ نفر خون گیری انجام شد و خون این افراد به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شد. لنفوسیت‌های خونی در دو چرخه ۲۴ و ۴۸ ساعته (یک گروه تیمار ۲۴ ساعته و گروه دوم تیمار ۴۸ ساعته) تحت تیمار با میرتازاپین قرار گرفتند. برای هر آزمایش از یک شاهد (بدون تیمار) و یک کنترل مثبت (۱۵ µg/ml میتومیسین C) استفاده گردید. میتومیسین C به‌منظور اطمینان از صحیح بودن مراحل انجام آزمایش استفاده شد (۱۴).

تقسیم‌بندی گروه‌ها در جدول یک آمده است.

جدول ۱ : تقسیم‌بندی گروه‌ها

گروه	شرح
کنترل (C)	عدم تیمار
کنترل مثبت ۲۴ ساعته	تیمار ۲۴ ساعته با MMC ۱۵ µg/ml
۲۴ ساعته ۱۰µg/ml	تیمار ۲۴ ساعته با ۱۰µg/ml میرتازاپین
۲۴ ساعته ۲۵µg/ml	تیمار ۲۴ ساعته با ۲۵µg/ml میرتازاپین
۲۴ ساعته ۴۰µg/ml	تیمار ۲۴ ساعته با ۴۰µg/ml میرتازاپین
۲۴ ساعته ۵۵µg/ml	تیمار ۲۴ ساعته با ۵۵µg/ml میرتازاپین
کنترل مثبت ۴۸ ساعته	تیمار ۴۸ ساعته با MMC ۱۵ µg/ml
۴۸ ساعته ۱۰µg/ml	تیمار ۴۸ ساعته با ۱۰µg/ml میرتازاپین
۴۸ ساعته ۲۵µg/ml	تیمار ۴۸ ساعته با ۲۵µg/ml میرتازاپین
۴۸ ساعته ۴۰µg/ml	تیمار ۴۸ ساعته با ۴۰µg/ml میرتازاپین
۴۸ ساعته ۵۵µg/ml	تیمار ۴۸ ساعته با ۵۵µg/ml میرتازاپین

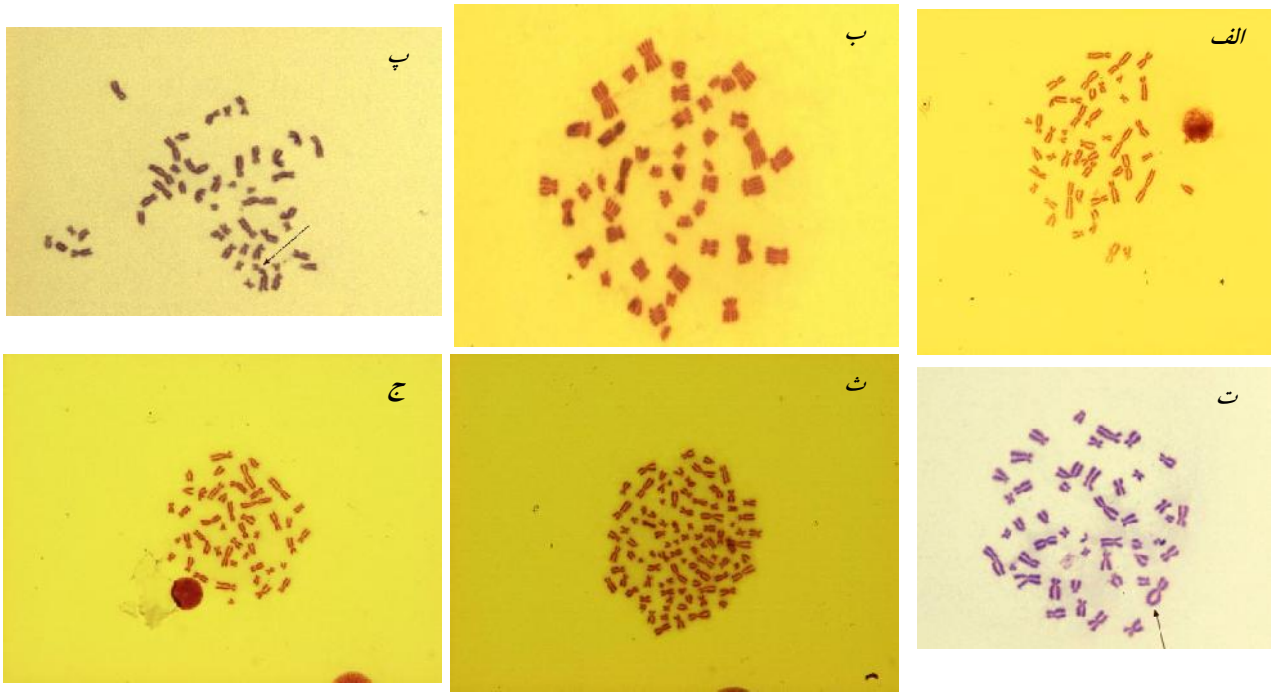
به‌دلیل آن که بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی در مرحله متافاز سیکل سلولی؛ در ۲ ساعت مانده به برداشت لنفوسیت‌ها (۷۰ ساعت بعد از کشت) همه تیوب‌ها ۲ ساعت تحت تیمار با ۰/۰۶ µg/ml کلشی‌سین قرار گرفتند. درپایان ۷۲ ساعت تیوب‌ها جمع‌آوری و به مدت ۵ دقیقه در ۱۲۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید و سوپرناتانت دور ریخته شد و به قسمت تحتانی تیوب‌ها KCL ۰/۴ درصد (۵ml) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد اضافه و سپس ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید. به منظور فیکس کردن لنفوسیت‌ها از ۵ml فیکساتیو سرد (۴ درجه سانتی گراد) که از اسیتیک اسید و متانول به نسبت ۳:۱ تهیه گردید؛ استفاده شد و تیوب‌ها به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شدند. سپس ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰ rpm سانتریفیوژ و سوپرناتانت‌ها دور ریخته شدند. مرحله فیکسه کردن لنفوسیت‌ها دوباره تکرار شد و این مرحله تا زمان به‌وجود آمدن مایع کاملاً شفاف تکرار شد و در نهایت سوپرناتانت دور ریخته شد و قسمت تحتانی تیوب‌ها که حاوی لنفوسیت بود؛ توسط پیپت پاستور از ۳۰ سانتی‌متری به لام‌های سرد پرتاب شد (هر لام ۵ قطره) و ۲۴ ساعت در دمای اتاق به منظور خشک شدن نگهداری شد.

رنگ‌آمیزی لام‌ها ۱۳ دقیقه و با استفاده از گیمسای ۵ درصد [۵ میلی‌لیتر تامپون A + ۵ میلی‌لیتر تامپون B + ۵ میلی‌لیتر گیسما (محصول شرکت Merck) + ۸۵ میلی‌لیتر آب] انجام شد (۱۳). سپس لام‌ها به منظور خشک شدن ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند.

بعد از خشک شدن لام‌ها بررسی‌های میکروسکوپی (مارک Olympus) با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برای بررسی سیتوتوکسیسیته (شاخص میتوزی) و با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰ برای بررسی ژنوتوکسیسیته (ناهنجاری‌های کروموزومی) انجام گردید. به منظور بررسی سیتوکسیسیته میرتازاپین در هر نمونه ۳۰۰۰ عدد سلول لنفوسیت شمارش و تعداد لنفوسیت‌های مرحله متافاز ثبت شد. درصد شاخص میتوزی از تقسیم تعداد لنفوسیت متافازی بر عدد ۳۰۰۰ ضرب در عدد ۱۰۰ محاسبه شد.

برای بررسی اثرات ژنوتوکسیسیته میرتازاپین کروموزوم‌های ۱۰۰ سلول در هر نمونه (مجموعاً ۴۰۰ سلول در هر دوز) مورد بررسی قرار گرفت و درصد لنفوسیت‌های ناهنجار از نظر داشتن کروموزوم‌های غیرطبیعی به لحاظ ساختمانی در بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰ شمارش شد و ناهنجاری‌های ساختمانی از قبیل شکافتک کروماتیدی (B')، شکاف جفت کروماتیدی (B")، قطعه فاقد سانترومر (F)، اتصال سرهای دو کروماتید از یک کروموزوم (sister union=SU)، تبادلات کروماتیدی (SE)، پلی پلوئیدی (P)، کروموزوم حلقوی (R) و اندورداپلیکاسیون (ER) ثبت شد (۱۴). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Minitab-16 و آزمون تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



شکل ۱ : برخی از ناهنجاری‌های مشاهده شده
الف) قطعه فاقد سانترومر (تیمار ۲۴ ساعته، ♂25 µg/ml) ؛ ب) اندورد اپلیکاسیون (تیمار ۲۴ ساعته، ♂10 µg/ml)
پ) شکاف جفت کروماتیدی (تیمار ۴۸ ساعته، ♀55 µg/ml) ؛ ت) اتصال سرهای دو کروماتید از یک کروموزوم (تیمار ۲۴ ساعته ♀ ۴۰µg/ml)
ث) پلی پلوئیدی (نمونه بدون تیمار ♂) ؛ ج) شکاف جفت کروماتیدی (تیمار ۴۸ ساعته کنترل مثبت ♀)

جدول ۲ : میانگین درصد ناهنجاری‌های کروموزومی و شاخص میتوزی به ازای ۱۰۰ سلول در هر نمونه (n=۴)

گروه‌ها	مدت تیمار	دوز تیمار (µg/ml)	شکافتگی کروماتیدی	شکاف جفت کروماتیدی	قطعه فاقد سانترومر	تبادلات کروماتیدی	اتصال سرهای دو کروماتید از یک کروموزوم	کروموزوم حلقوی	اندورد اپلیکاسیون	پلی پلوئیدی	میانگین درصد ناهنجاری کروموزومی ±SE	میانگین درصد شاخص میتوزی ±SE
گروه شاهد	–	–	٦	۱	۰	۰	۳	۰	۰	۲	۳±۰/۰۰٤	۵/۹۵۷±۰/٤۹۵
MMC	۰/۱۵ ^	۲٤	۳٦	۱۳	۲۱	۱	۷	۰	۰	۰	۲۰/۲۵±۰/۰۱ t	۱/۸۲۵±۰/۱۲۱ ×
MMC	۰/۱۵ ^^	٤۸	٥٤	۲٦	۱٤	٥	٤	۰	۰	۰	۲۸/۵±۰/۰۱۷ ×	۱/۲٤۹±۰/۱۳۰ ×
میرتازاپین	۱۰ #	۲٤	٤	۰	۳	۲	۲	۰	۱	۳	٤/۰۱±۰/۰۳۷ £	٤/۹۰۵±۰/۲۵۷ *£
	۲۵		۷	۳	۳	۰	۱	۰	۰	۱	۷۵±۰/۰۰٦ £	٤/۷۱٦±۰/٤۱۷ ≠
	٤۰		۱۲	۳	۰	۰	۲	۰	۰	۱	٤/۵±۰۰۰٦ £	٤/۳۰۰±۰/٤۲٤ *≠
	۵۵ ##		۱۸	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۵/۳۱±۱/۰۱۰ £	٤/۰۲٤±۰/٤۷۳ *$
میرتازاپین	۱۰	٤۸	۱۲	۰	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۳/۷۵±۰/۰۰٦ £	٤/۰۵٤±۰/۲۸۲ t≠
	۲۵		۱۰	۰	۲	۰	۰	۰	۰	۲	۵۰±۰/۰۰٦ £	۳/۷۰۰±۰/۳۹٤ *≠
	٤۰		۱۲	۰	۱	۰	۰	۰	۰	٤	٤/۲۵±۰/۰۰٤ £	٤/۰۰±۰/۳۰٤ t≠
	۵۵		۱۱	۵	۲	۰	۱	۰	۰	۲	۵/۲۵±۰/۰۰۸ £	۳/٤۸۹±۰/۱۹۲ ×£

به‌دلیل توکسیک بودن بیش از حد در نمونه‌های ^ ۳۸۵ سلول، ^^ ۳٦۱ سلول، #۳۷٤ سلول، ##۳۷٦ سلول و در بقیه نمونه‌ها ٤۰۰ سلول بررسی شد.
** P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد؛ $ P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل مثبت؛ t P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شاهد؛ ≠ P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل مثبت؛ × P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد؛ £ P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل مثبت*

یافته‌ها

اثر ژنوتوکسیسیته و سیتوتوکسیسیته میرتازاپین بر روی لنفوسیت‌های خونی گروه‌های مورد مطالعه در جدول‌های ۲ آمده است. در شکل یک برخی از ناهنجاری‌ها مشاهده می‌گردد.

تیمار سلول‌های لنفوسیتی با میرتازاپین موجب افزایش تعداد ناهنجاری‌های کروموزومی در تمام نمونه‌ها اعم از تیمار ۲۴ ساعته و یا تیمار ۴۸ ساعته گردید؛ ولی این افزایش از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین نمونه شاهد و نمونه‌های تیمار نشان نداد.

نتایج حاصل از مقایسه نمونه‌های تیمار شده با میتومیسین و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۱).

تیمار لنفویست‌ها با میرتازاپین موجب کاهش میانگین درصد شاخص میتوزی در همه نمونه‌ها به‌جز نمونه‌های ۲۵ µg/ml در تیمار ۲۴ ساعته و ۴۰µg/ml در تیمار ۴۸ ساعته گردید (P<۰/۰۵). از طرفی این کاهش در تیمارهای ۲۴ ساعته با افزایش دوز ارتباط مستقیمی نشان داد.

بحث

براساس اطلاعات ما مطالعه صورت گرفته اولین پژوهش در رابطه با اثرات ژنوتوکسیک داروی میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی است. در مطالعه حاضر میرتازاپین به‌صورت معنی‌داری موجب افزایش ناهنجاری‌های کروموزومی نگردید. نتایج حاصل از این مطالعه ژنوتوکسیک نبودن میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی را نشان داد.

نتایج متفاوتی از مطالعات ژنوتوکسیسیتی داروهای ضدافسردگی روی ناهنجاری‌های کروموزومی گزارش شده است. در مطالعه Fu و همکاران که روی ۲۵ بیمار انجام شد؛ داروی ضدافسردگی ایمی‌پرامین موجب افزایش ناهنجاری کروموزومی نگردید (۱۵) که با یافته مطالعه ما همخوانی دارد. مطالعه Ponsa و همکاران نشان داد که داروی متیل‌فنیدات دارای اثرات ژنوتوکسیک نیست (۱۶). در مطالعه Pereira و همکاران اثر ژنوتوکسیسیته داروی دولوکستین در سلول‌های مغز استخوان موش با روش comet بررسی و نتایج نشان داد دولوکستین دارای اثر ژنوتوکسیک نیست (۱۷). مطالعه Hanna و همکاران روی اثر اسیتالوپرام بر لنفوسیت‌های خونی و بررسی ناهنجاری کروموزومی نشان داد اسیتالوپرام نیز دارای اثر ژنوتوکسیک نیست (۱۸).

در مطالعه Sarikaya و Yüksel کاربامازاپین دارای اثر ژنوتوکسیک ارزیابی شد و در درازوفیلاملانوگاستر سبب موتاسیون گردید (۱۹). در مطالعه Saito و همکاران بوپروپیون سبب شکست‌های تک کروماتیدی در سلول‌های همستر چینی گردید (۲۰). از مطالعات فوق می‌توان نتیجه گرفت بعضی از داروهای ضدافسردگی برخلاف میرتازاپین دارای دارای اثرات ژنوتوکسیک هستند.

در مطالعه حاضر ایندکس میتوتیک در همه نمونه‌ها کاهش یافت که کاهش سیتوتوکسیک بودن میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی را اثبات می‌کند. در مطالعه Bilici و همکاران به نقش ضدسرطانی میرتازاپین که دارای اثرات سیتوکسیک در سلول‌های سرطانی موش‌های سرطانی شده به‌وسیله متیل-ان-آمیل نیتروزامینمی است؛ اشاره شد (۹). در مطالعه Pan و همکاران اثر میرتازاپین بر سلول‌های سرطانی استئوسارکومای انسانی بررسی شد. نتایج نشان داد میرتازاپین موجب افزایش Ca^{2+} در سلول‌های سرطانی شده و از این طریق نقش سیتوتوکسیک در سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند (۲۱). شاید سیتوتوکسیک بودن میرتازاپین در لنفوسیت‌های خونی هم به همین دلیل باشد.

با توجه به نتایج مطالعه ما میرتازاپین اثرات ژنوتوکسیک نداشت؛ اما لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه با روش‌های دیگری صورت گیرد. از آنجایی که میرتازاپین هم در مطالعه حاضر و هم در دیگر مطالعات اثرات سیتوتوکسیک از خود بروز داده است؛ شاید میرتازاپین بتواند روی سلول‌های سرطانی نیز اثرات سیتوتوکسیک داشته باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میرتازاپین اثرات قابل توجه ژنوتوکسیک ندارد؛ ولی دارای ویژگی سیتوتوکسیک در لنفوسیت‌های خونی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره FEF2012YL4) دانشکده بیوتکنولوژی دانشگاه چکوروا ترکیه بود و با حمایت مالی آن دانشگاه به انجام رسید. بدین‌وسیله از آن دانشگاه به خاطر حمایت مالی قدردانی می‌گردد.

References

1. O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. Arch Gen Psychiatry. 1986 Jun; 43(6):569-73.

2. Sasock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; pp: 1284-344.

3. Weber MM, Emrich HM. Current and historical concepts of opiate treatment in psychiatric disorders. Int Clin Psychopharmacol. 1988 Jul;3(3):255-66.

4. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. Expert Opin Pharmacother. 2005 Apr; 6(4):631-41.

5. de Boer T, Ruigt GSF. The selective alpha2-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 neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Dec; 10 (Suppl 4):11-7.

8. Flores BH, Schatzberg AF. Mirtazapine. 3rd. Arlington: American Psychiatric Publishing. 2004; pp: 341-7.

9. Bilici M, Cayir K, Tekin SB, Gundogdu C, Albayrak A, Suleyman B, et al. Effect of mirtazapine on MNNG-induced gastric adenocarcinoma in rats. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(10):4897-900.

10. Saxena R, Ahuja YR. Genotoxicity evaluation of the tricyclic antidepressants amitriptyline and imipramine using human

lymphocyte cultures. Environ Mol Mutagen. 1988;12(4):421-30.

11. Kocaman AY, Topaktaş M. The in vitro genotoxic effects of a commercial formulation of alpha-cypermethrin in human peripheral blood lymphocytes. Environ Mol Mutagen. 2009 Jan; 50(1):27-36.

12. Arslan M, Topaktas M, Rencuzogullari E. The effects of boric acid on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes. Cytotechnology. 2008;56(2):91-6.

13. Rencüzoğullari E, Ila HB, Kayraldiz A, Arslan M, Diler SB, Topaktaş M. The genotoxic effect of the new acaricide etoxazole. Genetika. 2004 Nov;40(11):1571-5.

14. Lalić H, Lekić A, Radosević-Stasić B. Comparison of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from people occupationally exposed to ionizing and radiofrequency radiation. Acta Med Okayama. 2001 Apr; 55(2):117-27.

15. Fu TK, Jarvik LF, Yen FS, Matsuyama SS, Glassman AH, Perel JM, et al. Effects of imipramine on chromosomes in psychiatric patients. Neuropsychobiology. 1978; 4(2): 113-20.

16. Ponsa I, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Bosch R, Bielsa A, Ordeig MT, et al. Absence of cytogenetic effects in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. Mutat Res. 2009 Jun;666(1-2):44-9.

17. Pereira P, Gianesini J, da Silva Barbosa C, Cassol GF, Von Borowski RG, Kahl VF, et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. Pharmacol Res. 2009 Jan;59(1):57-61.

18. Hanaa M, Roshdy Thanaa M, Shoman, T. Cytogenetic and developmental effects of antidepression drug (Cipralex) on female mice and embryos. Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2004; 17: 63-9.

19. Sarikaya R, Yüksel M. Genotoxic assessment of oxcarbazepine and carbamazepine in drosophila wing spot test. Food Chem Toxicol. 2008 Sep;46(9):3159-62.

20. Saito K, Mita S, Kamataki T, Kato R. DNA single-strand breaks by nitropyrenes and related compounds in Chinese hamster V79 cells. Cancer Lett. 1984 Sep;24(2):121-7.

21. 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 Dec;49(6):290-7.

Original Paper

Genotoxic and cytotoxic effect of mirtazapine in human peripheral blood lymphocyte: in vitro study

Norizadeh Tazehkand M (M.Sc)*[1], Topaktas M (Ph.D)[2], Hajipour O (M.Sc)[3]

[1]Ph.D Candidate in Biotechnology, Department of Biotechnology, Cukurova University, Adana, Turkey. [2]Professor, Department of Biotechnology, Cukurova University, Adana, Turkey. [3]Ph.D Candidate in Molecular Biology, Department of Basic Sciences, Pamukkale University, Denizli, Turkey.

Abstract

Background and Objective: Mirtazapine is a norepinephrine and serotonergic antidepressant that is used in the theraphy of major depressive disorders. This study was carried out to determine the genotoxic and cytotoxic effect of mirtazapine using chromosome aberration and mitotic index tests in human peripheral blood lymphocytes.

Methods: In this descriptive -analytic study genotoxic and cytotoxic effect of mirtazapine at 24 and 48 hours treatment periods on four concentration (10, 25, 40, and 55µg/ml) was performed on peripheral blood lymphocyte of four subjects.

Results: Mirtazapine significantly reduced the mitotic index in the all concentrations but it non-significantly increased the chromosome aberration at 24-hours and 48-hours treatment periods.

Conclusion: Mirtazapine has cytotoxic effect but it has no genotoxic effect on human lymphocyte.

Keywords: Mirtazapine, Cytotoxicity, Genotoxicity, Chromosome Aberration, Mitotic index, Lymphocyte

*** Corresponding Author: Norizadeh Tazehkand M (M.Sc), E-mail: mostafa_noorizadeh@yahoo.com**

Received 22 Apr 2014 **Revised** 20 Jul 2014 **Accepted** 21 Jul 2014

Cite this article as: Norizadeh Tazehkand M, Topaktas M, Hajipour O. [Genotoxic and cytotoxic effect of mirtazapine in human peripheral blood lymphocyte: in vitro study]. J Gorgan Uni Med Sci. 2015; 17(2): 98-103. [Article in Persian]