

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

مصطفی نوری زاده تازه‌کند\*<sup>۱</sup>، دکتر ممت تپاکتاش<sup>۲</sup>، ارکیده حاجی پور<sup>۳</sup>

۱- دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی، دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکورو، آدانا، ترکیه. ۲- استاد بیوتکنولوژی، دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکورو، آدانا، ترکیه.

۳- دانشجوی دکتری مولکولار بیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه باموک کاله دنیزلی، ترکیه.

### چکیده

**زمینه و هدف:** میرتازاپین یک داروی ضداپسردگی سروتونینی و نورواپتفرینی 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 ۴ فرد (۲ زن و ۲ مرد) در محدوده سنی ۲۶-۲۳ سال با تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته در دوزهای ۱۰، ۲۵، ۴۰ و ۵۵  $\mu\text{g/ml}$  *in vitro* و با روش *Kocaman* و *Topaktas* انجام گردید.

**یافته‌ها:** میرتازاپین موجب کاهش شاخص میتوزی در همه نمونه‌ها گردید؛ اما موجب افزایش معنی‌دار ناهنجاری‌های کروموزومی در تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته نگردید.

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

**کلید واژه‌ها:** میرتازاپین، سیتوتوکسیسیته، ژنوتوکسیسیته، ناهنجاری کروموزومی، شاخص میتوزی، لنفوسیت

\* نویسنده مسؤول: مصطفی نوری زاده تازه کند، پست الکترونیکی [mostafa\\_noorizadeh@yahoo.com](mailto:mostafa_noorizadeh@yahoo.com)

نشانی: ترکیه، آدانا، دانشگاه چکورو، دانشکده بیوتکنولوژی، کدپستی ۰۱۳۳۰، تلفن ۰۳۷۲۸۹۱۰۲۷ (+۹۰)، نمابر ۳۲۲۳۳۸۶۰۸۴

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۲/۲، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۴/۲۹، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۴/۳۰

### مقدمه

افسردگی حالتی است که با خلق و خوی کم و کاهش 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 است که منجر به از کار افتادگی زود هنگام انسان می‌شود. شیوع این اختلال در زنان بیشتر از مردان و همچنین در افراد مجرد بیشتر از افراد متأهل گزارش شده است (۲).

داروهای ضداپسردگی 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).

رمون که ماده اصلی تشکیل دهنده آن میرتازاپین است؛ از جمله داروهایی است 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 سرتونرژیک شده و طی آن ۵-هیدروکسی تریپتامین ترشح می‌گردد (۷). نیمه عمر این دارو در بدن ۴۰-۲۰ ساعت بوده و مقدار ۷۵-۱۵ میلی‌گرم موثرترین دوز این دارو در بدن است (۴۰۸). میرتازاپین موجب ممانعت از پیشرفت سرطان در موش‌های تیمار شده با متیل-ان-آمیل نیتروزامین می‌شود (۹).

افزایش مصرف داروهای ضداپسردگی در سال‌های اخیر ضرورت مطالعات بیشتر در این زمینه را آشکار می‌سازد و از آنجایی که ژنوتوکسیک بودن برخی از داروهای ضداپسردگی مثل ایمپیرامین قبلاً در مطالعه Ahuja و Saxena 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

ساعته در دوزهای  $10 \mu\text{g/ml}$ ،  $25$ ،  $40$  و  $55$  به صورت *in vitro* با روش Topaktas و Kocaman (۱۱) انجام گردید. میرتازاپین از شرکت Schering-plough خریداری شد. مقدار  $0.2$  میلی لیتر از خون هپارینیزه  $4$  فرد ( $4$  بار تکرار) که دارو، سیگار و الکل مصرف نمی‌کردند؛ در  $2/5$  میلی لیتر محیط کشت PB Max با دمای  $37$  درجه سانتی گراد به مدت  $72$  ساعت کشت داده شد. قبل از انجام آزمایش همه مواد مورد استفاده با اتوکلوا استریل شدند و فلو کابین با الکل  $70$  درصد تمیز شد و محیط کشت نیز با استفاده از فیلترهای استریل با پرزهای  $0.2 \mu\text{m}$  استریل گردید (۱۲).

قبل از انجام مطالعه، برای انتخاب مقدار دوزهای تیمار ابتدا LD50 این دارو مشخص گردید. به صورتی که سلول‌های خونی در  $8$  تیوب به مدت  $72$  ساعت کشت داده شدند و  $48$  ساعت بعد از کشت دادن لنفوسیت‌ها به هر تیوب مقدارهای متفاوت از میرتازاپین اضافه شد و سلول‌های خونی تحت تیمار  $24$  ساعته با میرتازاپین قرار گرفتند. سپس لنفوسیت‌های همه نمونه‌ها برداشت شد و بعد از رنگ آمیزی با گیمسا شمارش شاخص میتوزی انجام گردید. شمارش شاخص میتوزی نشان داد که LD50 داروی میرتازاپین برابر با  $55 \mu\text{g/ml}$  است. لذا دوزهای  $10$ ،  $25$ ،  $40$  و  $55$  میکروگرم بر میلی لیتر انتخاب شدند (۱۳).

با به دست آوردن مقدار دوزهای مورد استفاده از  $4$  نفر خون گیری انجام شد و خون این افراد به مدت  $72$  ساعت کشت داده شد. لنفوسیت‌های خونی در دو چرخه  $24$  و  $48$  ساعته (یک گروه تیمار  $24$  ساعته و گروه دوم تیمار  $48$  ساعته) تحت تیمار با میرتازاپین قرار گرفتند. برای هر آزمایش از یک شاهد (بدون تیمار) و یک کنترل مثبت ( $15 \mu\text{g/ml}$  میتومیسین C) استفاده گردید. میتومیسین C به منظور اطمینان از صحیح بودن مراحل انجام آزمایش استفاده شد (۱۴).

تقسیم بندی گروه‌ها در جدول یک آمده است.

جدول ۱: تقسیم بندی گروه‌ها

بعد از خشک شدن لام‌ها بررسی‌های میکروسکوپی (مارک Olympus) با بزرگ‌نمایی  $400$  برای بررسی سیتوتوکسیسته (شاخص میتوزی) و با بزرگ‌نمایی  $1000$  برای بررسی ژنوتوکسیسته (ناهنجاری‌های کروموزومی) انجام گردید. به منظور بررسی سیتوکسیسته میرتازاپین در هر نمونه  $3000$  عدد سلول لنفوسیت شمارش و تعداد لنفوسیت‌های مرحله متافاز ثبت شد. درصد شاخص میتوزی از تقسیم تعداد لنفوسیت متافازی بر عدد  $3000$  ضرب در عدد  $100$  محاسبه شد.

برای بررسی اثرات ژنوتوکسیسته میرتازاپین کروموزوم‌های  $100$  سلول در هر نمونه (مجموعاً  $400$  سلول در هر دوز) مورد بررسی قرار گرفت و درصد لنفوسیت‌های ناهنجار از نظر داشتن کروموزوم‌های غیرطبیعی به لحاظ ساختمانی در بزرگ‌نمایی  $1000$  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 اندوردپلیکاسیون (ER) ثبت شد (۱۴). داده‌ها با استفاده از نرم افزار Minitab-16 و آزمون تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از  $0.05$  در نظر گرفته شد.

با به دست آوردن مقدار دوزهای مورد استفاده از  $4$  نفر خون گیری انجام شد و خون این افراد به مدت  $72$  ساعت کشت داده شد. لنفوسیت‌های خونی در دو چرخه  $24$  و  $48$  ساعته (یک گروه تیمار  $24$  ساعته و گروه دوم تیمار  $48$  ساعته) تحت تیمار با میرتازاپین قرار گرفتند. برای هر آزمایش از یک شاهد (بدون تیمار) و یک کنترل مثبت ( $15 \mu\text{g/ml}$  میتومیسین C) استفاده گردید. میتومیسین C به منظور اطمینان از صحیح بودن مراحل انجام آزمایش استفاده شد (۱۴).

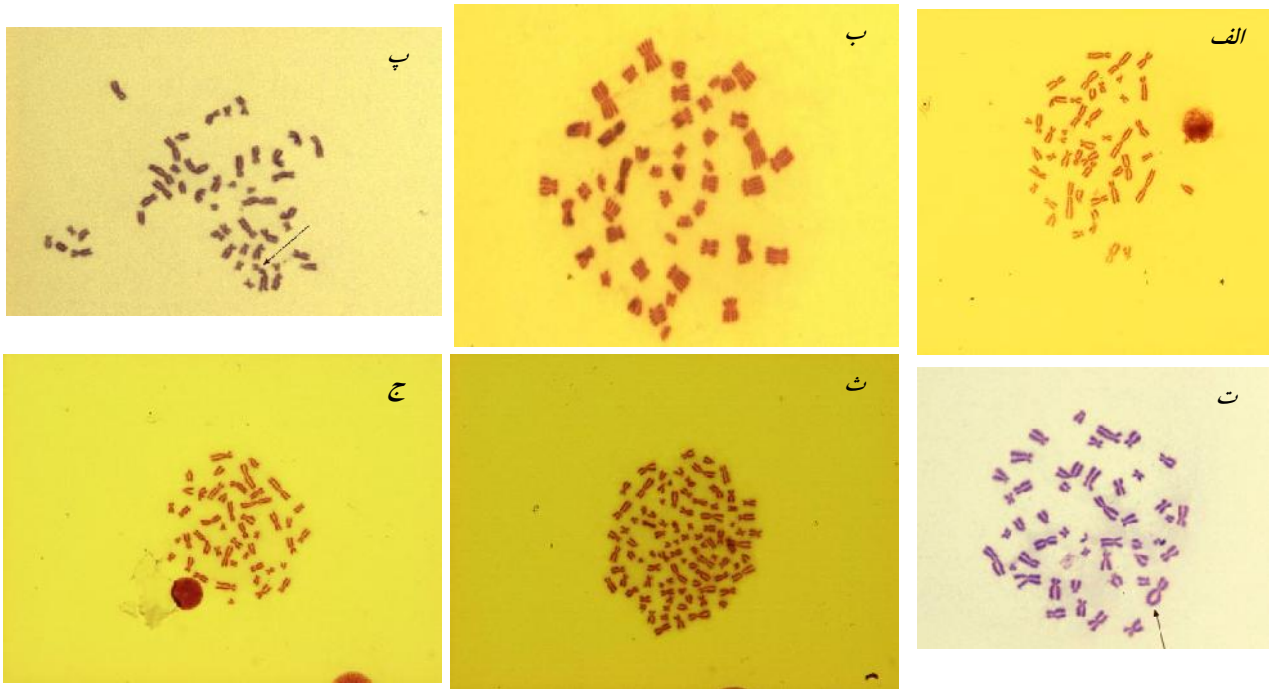
تقسیم بندی گروه‌ها در جدول یک آمده است.

جدول ۱: تقسیم بندی گروه‌ها

تقسیم بندی گروه‌ها در جدول یک آمده است.

شرح	گروه
عدم تیمار	کنترل (C)
تیمار $24$ ساعته با $10 \mu\text{g/ml}$ MMC	کنترل مثبت $24$ ساعته
تیمار $24$ ساعته با $1 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$24$ ساعته $10 \mu\text{g/ml}$
تیمار $24$ ساعته با $25 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$24$ ساعته $25 \mu\text{g/ml}$
تیمار $24$ ساعته با $40 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$24$ ساعته $40 \mu\text{g/ml}$
تیمار $24$ ساعته با $55 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$24$ ساعته $55 \mu\text{g/ml}$
تیمار $48$ ساعته با $10 \mu\text{g/ml}$ MMC	کنترل مثبت $48$ ساعته
تیمار $48$ ساعته با $1 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$48$ ساعته $10 \mu\text{g/ml}$
تیمار $48$ ساعته با $25 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$48$ ساعته $25 \mu\text{g/ml}$
تیمار $48$ ساعته با $40 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$48$ ساعته $40 \mu\text{g/ml}$
تیمار $48$ ساعته با $55 \mu\text{g/ml}$ میرتازاپین	$48$ ساعته $55 \mu\text{g/ml}$

به دلیل آن که بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی در مرحله متافاز سیکل سلولی؛ در  $2$  ساعت مانده به برداشت لنفوسیت‌ها ( $70$  ساعت بعد از کشت) همه تیوب‌ها  $2$  ساعت تحت تیمار با



شکل ۱: برخی از ناهنجاری‌های مشاهده شده

(الف) قطعه فاقد ساترومر (تیمار ۲۴ ساعته، ۲۵ µg/ml؛ ب) اندورد اپلیکاسیون (تیمار ۲۴ ساعته، ۱۰ µg/ml) (پ) شکاف جفت کروماتیدی (تیمار ۴۸ ساعته، ۵۵ µg/ml؛ ت) اتصال سرهای دو کروماتید از یک کروموزوم (تیمار ۲۴ ساعته ۴ µg/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)	شکافتک کروماتیدی	شکاف جفت کروماتیدی	قطعه فاقد ساترومر	تبادلات کروماتیدی	کروموزوم حلقوی	اتصال سرهای دو کروماتید از یک کروموزوم	اندورد اپلیکاسیون	پلی پلوئیدی	میانگین درصد ناهنجاری کروموزومی ±SE	میانگین درصد شاخص میتوزی ±SE
گروه شاهد	-	-	۶	۱	۰	۰	۰	۳	۰	۲	۳±۰/۰۰۴	۰/۹۵±۰/۴۹۵
MMC	۰/۱۵ <sup>^</sup>	۲۴	۳۶	۱۳	۲۱	۱	۷	۰	۰	۰	۲۰/۲۵±۰/۰۱h	۱/۸۲۵±۰/۱۲۱x
MMC	۰/۱۵ <sup>^^</sup>	۴۸	۵۴	۲۶	۱۴	۵	۴	۰	۰	۰	۲۸/۵±۰/۰۱۷x	۱/۲۴۹±۰/۱۳۰x
میرتازاپین	۱۰ <sup>#</sup>	۲۴	۴	۰	۳	۲	۲	۲	۱	۳	۴/۰۱±۰/۰۳۷£	۴/۹۰۵±۰/۲۵۷*£
	۲۵		۷	۳	۳	۰	۱	۰	۰	۱	۷۵±۰/۰۰۶£	۴/۷۱۶±۰/۴۱۷
	۴۰		۱۲	۳	۰	۰	۲	۰	۰	۱	۴/۵±۰/۰۰۶£	۴/۳۰۰±۰/۴۲۴*
	۵۵ <sup>##</sup>		۱۸	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۵/۳۱±۱/۰۱۰£	۴/۰۲۴±۰/۴۷۳*\$
میرتازاپین	۱۰	۴۸	۱۲	۰	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۳/۷۵±۰/۰۰۶£	۴/۰۵۴±۰/۲۸۲h
	۲۵		۱۰	۰	۲	۰	۰	۰	۰	۲	۵۰±۰/۰۰۶£	۳/۷۰۰±۰/۳۹۴*
	۴۰		۱۲	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۴	۴/۲۵±۰/۰۰۴£	۴/۰۰±۰/۳۰۴h
	۵۵		۱۱	۵	۲	۰	۱	۰	۰	۲	۵/۲۵±۰/۰۰۸£	۳/۴۸۹±۰/۱۹۲x£

به دلیل توکسیک بودن بیش از حد در نمونه‌های ۲۸۵<sup>^</sup> سلول، ۳۶۱<sup>^^</sup> سلول، ۳۷۴<sup>##</sup> سلول و در بقیه نمونه‌ها ۴۰۰ سلول بررسی شد. \* P<۰/۰۰۵ در مقایسه با گروه شاهد؛ P<۰/۰۰۵\$ در مقایسه با گروه کنترل مثبت؛ P<۰/۰۱h 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؛ P<۰/۰۰۱x در مقایسه با گروه شاهد؛ P<۰/۰۰۱£ در مقایسه با گروه کنترل مثبت

### یافته‌ها

ناهنجاری‌های کروموزومی در تمام نمونه‌ها اعم از تیمار ۲۴ ساعته و یا تیمار ۴۸ ساعته گردید؛ ولی این افزایش از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین نمونه شاهد و نمونه‌های تیمار نشان نداد. نتایج حاصل از مقایسه نمونه‌های تیمار شده با میتومیسین و گروه شاهد تفاوت معنی داری نشان داد (P<۰/۰۰۱).

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

ضدافسردگی برخلاف میرتازاپین 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 سیتوتوکسیک در سلول‌های سرطانی موش‌های سرطانی شده به‌وسیله متیل-ان-آمیل نیتروزامینی 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. بدین وسیله از آن دانشگاه به خاطر حمایت مالی قدردانی می‌گردد.

### References

- O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. Arch Gen Psychiatry. 1986 Jun; 43(6):569-73.
- Sasock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup>. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; pp: 1284-344.
- Weber MM, Emrich HM. Current and historical concepts of opiate treatment in psychiatric disorders. Int Clin Psychopharmacol. 1988 Jul;3(3):255-66.
- Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. Expert Opin Pharmacother. 2005 Apr; 6(4):631-41.
- de Boer T, Ruigt GSF. The selective alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5HT1A mediated serotonergic neurotransmission. CNS Drugs.

تیمار لنفویست‌ها با میرتازاپین موجب کاهش میانگین درصد شاخص میتوزی در همه نمونه‌ها به‌جز نمونه‌های  $25 \mu\text{g/ml}$  در تیمار ۲۴ ساعته و  $40 \mu\text{g/ml}$  در تیمار ۴۸ ساعته گردید ( $P < 0.05$ ). از طرفی این کاهش در تیمارهای ۲۴ ساعته با افزایش دوز ارتباط مستقیمی نشان داد.

### بحث

بر اساس 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 ژنوتوکسیستی 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 ژنوتوکسیسته 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

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. 3<sup>rd</sup>. 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, Topakta 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. Rencüzo ullari E, Ila HB, Kayraldiz A, Arslan M, Diler SB, Topakta M. The genotoxic effect of the new acaricide etoxazole. *Genetika*. 2004 Nov;40(11):1571-5.

14. Lali H, Leki A, Radosevi -Stasi 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, Giancesini 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 antidepressant drug (Cipralext) 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 Ca<sup>2+</sup> 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)\*<sup>1</sup>, Topaktas M (Ph.D)<sup>2</sup>, Hajipour O (M.Sc)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ph.D Candidate in Biotechnology, Department of Biotechnology, Cukurova University, Adana, Turkey. <sup>2</sup>Professor, Department of Biotechnology, Cukurova University, Adana, Turkey. <sup>3</sup>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 therapy 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