www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 58, No. 4, P: 197-203
Jun 2015

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۵۸، شماره ٤
تیر ۹٤ ، صفحه ۱۹۷-۲۰۳

مقاله اصلی

تاثیرات سیتوتوکسیک میرتازاپین بر لنفوسیت های خونی از طریق شمارش میتوتیک ایندکس، شاخص تقسیم هسته ایی و پرولیفراسیون ایندکس

تاریخ دریافت: ۹٤/۱/۱٦- تاریخ پذیرش: ۹٤/۳/۱۲

[۱]مصطفی نوری زاده تازه کند*
[۲]مهمت توپاکتاس
[۳]ابراهیم ولی پور
[4]ارکیده حاجی پور

۱،۳-دکتری بیوتکنولوژی دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آدانا، ترکیه
۲-استاد بیوتکنولوژی دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه چکوروا، آدانا، ترکیه
۴-دانشجوی دکتری مولکولار بیولوژی دانشکده بیولوژی، دانشگاه پاموک قلعه، دنیزلی، ترکیه

*ترکیه- آدانا، دانشگاه چکوروا، دانشکده بیوتکنولوژی
تلفن: ۰۰۹۰۵۳۷۲۸۹۱۰۲۷
email: mostafa_noorizadeh@yahoo.com

خلاصه

مقدمه

میرتازاپین از جمله داروهای ضد افسرگی می باشد که به طور گسترده در سراسر جهان برای درمان افسردگی های ماژور مورد استفاده قرار می گیرد. میرتازاپین موجب افزایش سطح آدرنالین و سرتونین در مغز می شود. افزایش مصرف داروهای ضد افسردگی در سالهای اخیر ضرورت مطالعات بیشتر و اطمینان حاصل از این داروها را نشان می دهد. بنابراین هدف از این پژوهش مطالعه ی سیتوتوکسیسیته ی داروی میرتازاپین در لنفوسیت های خونی با استفاده از روش های شمارش میتوتیک ایندکس، شاخص تقسیم هسته ایی و پرولیفراسیون ایندکس می باشد.

روش کار

در این پژوهش که بر لنفوسیت های خونی انسان (۲ نفر آقا و ۲ نفر خانم) انجام شد تاثیر سیتوتوکسیسیته ی میرتازاپین در تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته و در دوز های 10, 25, 40 , 55 µg/ml بررسی شده و داده ها توسط آزمون تی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

تیمارهای ۲۴ و ۴۸ ساعته ی میرتازاپین سبب کاهش میتوتیک ایندکس و شاخص تقسیم هسته ای شده است . همچنین , میرتازاپین موجب کاهش پرولیفراسیون ایندکس در تیمار های ۲۴ و ۴۸ ساعته شده و کاهش پرولیفراسیون در هر دو زمان تیمار با افزایش دوز رابطه ی مستقیم داشته است.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج این پژوهش میرتازاپین دارای اثرات سیتوتوکسیک در سلولهای انسانی است. بنابراین این دارو می تواند کاندید مناسبی در درمان سرطان باشد.

کلمات کلیدی: سیتوتوکسیسیتی، لنفوسیت های خونی، میرتازاپین، میتوتیک ایندکس

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مقدمه

افسردگی یکی از ناهنجاری های جوامع امروزی است که با خلق پایین و کاهش لذت و علاقه مشخص می شود و با علائمی مانند اختلال در خواب، تغییرات اشتها، کاهش انرژی، احساس گناه ، عدم تمرکز و بی ارزش بودن ظاهر می شود (۱). بر اساس مطالعات انجام شده تخمین زده می شود % 25 از خانمها و ۱۵٪ از آقایان در طول زندگی خود دچاراین بیماری می شوند (۲). داروهای ضد افسردگی در دهه ی سال های ۱۹۵۰ برای درمان افسردگی وارد بازار شدند و آمفتامین ها اولین موادی بودند که برای درمان افسردگی های ماژور مورد استفاده قرار گرفتند (۳). یکی از این داروها که در حال حاضر مورد استفاده قرار می گیرد دارویی به نام میرتازاپین است. میرتازاپین موجب افزایش سطح سروتونین و آدرنالین در مغز می شود و از این طریق کاهش این دو را که موجب بوجود آمدن افسردگی می شود را جبران می کند (۴). میرتازاپین با بلوکه کردن اتورسپتورهای آلفا-۲ موجب ترشح نورآدرنالین می شود و افزایش نورآدرنالین موجب تحریک آدرنورسپتورهای آلفا-۱ در سطح نرون شده و این تحریک موجب فعالیت سرتونرژیکی شده و طی آن 5HT(5-Hydroxytryptamine) ترشح می شود (۵، ۶). اکثر مطالعاتی که در ارتباط با میرتازاپین صورت گرفته است در زمینه ی رفتاری، فیزیولوژیکی و عصبی است و پژوهش هایی در مورد تاثیر این دارو در چرخه ی سلولی و یا تاثیر مستقیم آن در DNAدر دسترس نمی باشد (۷-۹). از جمله مطالعات معدودی که در این زمینه انجام شده است مربوط به پژوهش انجام شده توسط پان[1] و همکاران می باشد که در مورد تاثیر میرتازاپین بر سلول های سرطانی استئوسارکومای انسانی است که بر اساس نتایج حاصل از آن پژوهش, میرتازاپین دارای اثر سیتوتوکسیک در سلول های سرطانی است (۱۰). در نتیجه ضروری است که در این زمینه تحقیقات بیشتری صورت گیرد. همچنین افزایش مصرف دارو های ضد افسردگی در سالهای اخیر ضرورت مطالعات بیشتر در این زمینه را الزامی می سازد. از این رو دراین پژوهش اثر سیتوتوکسیسیته ی میرتازاپین در لنفوسیت های خونی از طریق شمارش میتوتیک ایندکس، پرولیفراسیون ایندکس و شاخص تقسیم هسته ایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این تحقیق در دپارتمان بیوتکنولوژی دانشگاه چکوروای ترکیه انجام شد. در این پژوهش که به صورت خارج از بدن موجودات زنده (in vitro) انجام شد میرتازاپین از شرکت Schering-plough خریداری شد واز خون هپارنیزه ۴ نفر که دارو , سیگار مصرف نمی کردند (دو نفر آقا و دو نفر خانم با رده سنی ۲۳-۲۶ سال) استفاده شد. بدین صورت که ۰/۲ ml از خون هپارنیزه در ۲/۵ mlمحیط کشت PB Max در^{0}C ۳۷ و به مدت ۷۲ ساعت در شرایط کاملا استریل کشت داده شد و محیط کشت نیز با استفاده از فیلتر های استریل با پرزهای ۰,۲ µm استریل گردید (۱۱). قبل از انجام پژوهش برای پی بردن به این که چه دوز هایی در آزمایش مورد استفاده قرار گیرد روش به دست آوردن LD50 توسط میرتازاپین به کار برده شد به صورتی که سلول های خونی در ۸ تیوب ۷۲ ساعت کشت داده شدند و ۴۸ ساعت بعد از کشت لنفوسیت ها به هر تیوب مقدار های متفاوت از میرتازاپین اضافه شد و سلول های خونی ۲۴ ساعت با میرتازاپین تیمار شدند و سپس لنفوسیت های همه ی نمونه ها برداشت شد و بعد از رنگ آمیزی با گیمسا ٪۵ شمارش میتوتیک ایندکس انجام شد و دوز های ۱۰، ۲۵، ۴۰، ۵۵ µg/ml برای این مطالعه انتخاب شدند. با به دست آوردن مقدار دوز های مورد استفاده از ۴ نفر خون گیری انجام شد و خون این افراد به مدت ۷۲ ساعت کشت داده شد. در این مطالعه لنفوسیت های خونی در سیکل های ۲۴ و ۴۸ ساعته تحت تیمار با میرتازاپین قرار گرفتند و برای هر آزمایش از یک شاهد و یک کنترل مثبت (۱۵ µg/ml میتومیسین C) استفاده شد (۱۲).

نمونه های مورد بررسی بدین صورت نام گذاری شدند:

کنترل (C): تحت تیمار با هیچ ماده ای قرار نگرفت.

کنترل مثبت ۲۴ ساعته: ۲۴ ساعت تحت تیمار با µg/ml MMC ۱۵.

گروه ۱ : ۲۴ ساعت تحت تیمار با ۱۰µg/ml میرتازاپین.

گروه ۲: ۲۴ ساعت تحت تیمار با ۲۵µg/ml میرتازاپین.

[1] Pan

گروه ۳: ۲۴ ساعت تحت تیمار با ۴۰μg/ml میرتازاپین.

گروه ۴: ۲۴ ساعت تحت تیمار با ۵۵μg/ml میرتازاپین.

کنترل مثبت ۴۸ ساعته: ۴۸ ساعت تحت تیمار با μg/ml MMC ۱۵.

گروه ۵: ۴۸ ساعت تحت تیمار با ۱۰μg/ml میرتازاپین.

گروه ۶: ۴۸ ساعت تحت تیمار با ۲۵μg/ml میرتازاپین.

گروه ۷: ۴۸ ساعت تحت تیمار با ۴۰μg/ml میرتازاپین.

گروه ۸: ۴۸ ساعت تحت تیمار با ۵۵μg/ml میرتازاپین.

کشت لنفوسیت به منظور شمارش میتوتیک ایندکس (MI) و پرولیفراسیون ایندکس (PI):

بدلیل آنکه بررسی ناهنجاری های کروموزومی در مرحله متافاز از سیکل سلولی انجام می گیرد از این رو در ۲ ساعت مانده به برداشت لنفوسیت ها (۷۰ ساعت بعد از کشت) همه ی تیوب ها ۲ ساعت تحت تیمار با 0.06 μg/ml کلشی سین قرار گرفتند. درپایان ۷۲ ساعت, تیوب ها جمع آوری شد و تیوب ها برای ۵ دقیقه درrpm ۱۲۰۰ سانتریفیوژ شدند و سوپرناتانت دور ریخته شد و به قسمت پلت تیوب ها KCL 37 ^{0}C ۰/۴٪ اضافه شد (۵ml) و سپس ۱۰ دقیقه درrpm ۱۰۰۰ سانتریفیوژ شد. به منظور فیکس کردن لنفوسیت ها از ۵ml فیکساتیو سرد (۴ ^{0}C) که از اسیتیک اسید و متانول به نسبت ۳:۱ تهیه شده بود استفاده شد و تیوب ها به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شدند و سپس ۱۰ دقیقه درrpm ۱۰۰۰ سانتریفیوژ شدند و سوپر ناتانت دور ریخته شد. مرحله فیکسه کردن لنفوسیت ها دوباره تکرار شد و این مرحله تا زمان بوجود آمدن مایع کاملا شفاف ۲ بار تکرار شد و در نهایت سوپرناتانت دور ریخته شد و قسمت پلت تیوب ها 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.

رنگ آمیزی لامها برای شمارش میتوتیک ایندکس

رنگ آمیزی لامها ۱۳ دقیقه و با استفاده از گیمسای ٪۵ (۵ml تامپونA +۵ ml تامپونB + ۵ ml گیمسا محصول شرکت Merck + 85 ml آب) انجام شد (۱۳). سپس لامها به منظور خشک شدن ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند.

بررسی میکروسکوپی

بعد از خشک شدن لامها بررسی های میکروسکوپی در میکروسکوپ Olympus و در بزرگنمایی ۴۰۰ انجام شد. به منظور بررسی سیتوکسیسیتی میرتازاپین در هر نمونه ۳۰۰۰ عدد سلول های لنفوسیت شمارش شد و تعداد لنفوسیت هایی که در مرحله متافاز بودند ثبت شد و میتوتیک ایندکس از طریق این فرمول حساب شد:

$$\text{Mitotic index} = \frac{\text{تعداد لنفوسیت های متافازی}}{3000}$$

کشت لنفوسیت و رنگ آمیزی آن به منظور شمارش شاخص میانگین تقسیم هسته ای (NDI):

۴۴ ساعت بعد از کشت لنفوسیت ها به منظور ممانعت از سیتوکینز ۶μg/ml سیتوکالاسین D محصول شرکت سیگما به محیط کشت حاوی لنفوسیت ها اضافه شد و سلول ها تا پایان ساعت ۶۸ در ۳۷ ^{0}C انکوبه گردیدند. درپایان ساعت ۶۸ ام تیوب ها به مدت ۵ دقیقه درrpm ۱۲۰۰ سانتریفیوژ گردید و سوپرناتانت دور ریخته شد و به قسمت پلت تیوب ها 0.4% KCL 37 ^{0}C اضافه شد (۵ml) و این بار ۱۰ دقیقه درrpm ۱۰۰۰ سانتریفیوژ شد. سپس از محلول فیکساتیو (اسیتیک اسید, متانول و NaCl ۰/۹٪ به نسبت ۶:۵:۱) برای فیکسه کردن لنفوسیت ها استفاده شد و در نهایت لنفوسیت ها توسط پیپت پاستور از ۱۰ سانتیمتری به لامهای سرد پرتاب شد (هر لام ۵ قطره) و ۲۴ ساعت در دمای اتاق به منظور خشک شدن نگهداری شد (۱۴).

رنگ آمیزی لامها

رنگ آمیزی لامها ۱۳ دقیقه و با استفاده از گیمسای ٪۵ (۵ml تامپونA +۵ ml تامپونB + ۵ ml گیمسا محصول شرکت Merck + 85 ml آب) انجام شد. به منظور خشک شدن, لامها ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند.

بررسی میکروسکوپی

بعد از خشک شدن لامها بررسی های میکروسکوپی با میکروسکوپ Olympus و در بزرگنمایی ۴۰۰ انجام گرفت. بدین منظور تعداد سلول های یک, دو, سه و چهار هسته ای به

ازای ۱۰۰۰ سلول در هر نمونه شمارش شد و شاخص (NDI) از این طریق محاسبه شد (۱۵):

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

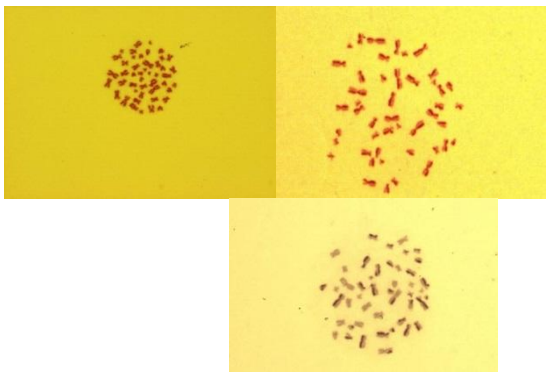
در فرمول بالا F4, F3, F2, F1 به ترتیب نشان گر تعداد سلول های یک هسته ای, دو هسته ای, سه هسته ای , چهار هسته ای و n نیز سلول های شمارش شده در هر نمونه را مشخص می کند.

کشت لنفوسیت و رنگ آمیزی آن به منظور شمارش پرولیفراسیون ایندکس (PI)

همزمان با شروع کشت سلول های خونی برای تشخیص اینکه هر لنفوسیت چند بار تقسیم میتوز انجام داده هست به همه ی تیوب ها مقدار ۱۰ µg BrdUrd/ml اضافه شد (۱۶). بدلیل آنکه شمارش پرولیفراسیون ایندکس در مرحله متافاز از سیکل سلولی انجام می گیرد از این رو لنفوسیت ها ۲ ساعت (۷۰ ساعت بعد از کشت) تحت تیمار با 0.06 µg/ml کلشی سین قرار گرفتند. برای برداشت لنفوسیت ها در این مرحله همانند روش برداشت لنفوسیت ها برای شمارش میتوتیک ایندکس عمل شد.

رنگ آمیزی لامها

برای رنگ آمیزی لامها به منظور بررسی پرولیفراسیون ایندکس از روش Speit و Haupter استفاده شد (۱۷). بدین طریق که ابتدا لام ها در داخل بافر ۰/۳ مولار کلرید سدیم و ۰/۰۳ مولار سیترات سدیم غوطه ور شدند و به مدت ۳۰ دقیقه از فاصله ۱۵ سانتیمتری, لامپ UV با طول موج 254 nm بر لامها



شکل ۱- سلول هایی که یک بار, دوبار و سه بار وارد میتوز انجام داده اند

تابانده شد و پس از پایان این مدت لام ها در داخل بافر 1X SCC قرار گرفتند و به مدت ۱ ساعت در دمای ۵۸ درجه سانتیگراد در داخل بن ماری قرار داده شدند و به محض اتمام این مرحله لامها به مدت ۸ دقیقه و با استفاده از گیمسای ٪۵ (۵ml تامپونA +۵ ml تامپونB + ۵ ml گیمسا محصول شرکت Merck + 85 ml آب) رنگ آمیزی شدند. سپس لامها به منظور خشک شدن ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند.

بررسی میکروسکوپی

بعد از خشک شدن لامها بررسی های میکرو سکوپی در میکروسکوپ Olympus و در بزرگنمایی ۴۰۰ انجام شد. به منظور بررسی سیتوکسیسیتی میرتازاپین در هر نمونه ۱۰۰ عدد سلول های لنفوسیت شمارش شد و تعداد لنفوسیت هایی که یک, دو و یا سه بار مرحله میتوز را گذرانده بودند ثبت شد و پرولیفراسیون ایندکس از طریق این فرمول حساب شد:

$$\text{proliferation index} = \frac{M1 + 2(M2) + 3(M3)}{100}$$

در فرمول بالا M3, M2, M1 به ترتیب نشان گر تعداد سلول هایی که یک بار, دوبار و سه بار وارد میتوز شده اند میباشد.در شکل ۳ سلول هایی که یک بار, دوبار و سه بار وارد میتوز شده اند نشان داده شده است.

داده های بدست آمده از طریق آزمون تی و در برنامه 16 Minitab مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (۱۸).

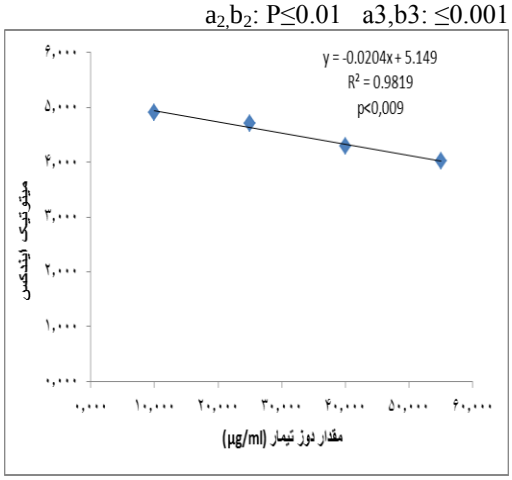
نتایج

در این آزمایش برای اطمینان از صحیح بودن مراحل انجام آزمایش از ماده میتومیسین C که یک ماده ی کارسینوژن می باشد (۱۹) استفاده شد و نتایج به دست آمده از مقایسه ی نمونه های تیمار شده با میتومیسین C و گروه شاهد تفاوت بسیاری معنی داری را نشان داد که وجود این تفاوت حاکی از صحیح بودن روش کار می باشد (۱۹). سیتوتوکسیک بودن یا نبودن میرتازاپین بر روی لنفوسیت های خونی در چهار دوز مختلف یک بارتحت تیمار ۲۴ ساعته و یک بارتحت تیمار ۴۸ ساعته و با روش های میتوتیک ایندکس، شاخص تقسیم هسته ایی و پرولیفراسیون ایندکس بررسی شد.

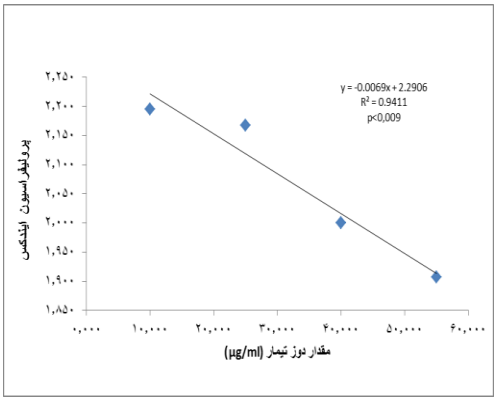
جدول ۱- نتایج حاصل از تیمار لنفوسیت ها با میرتازاپین

گروه ها	طول مدت تیمار	مقدار دوز تیمار (µg/ml)	میانگین پرولیفراسیون ایندکس	میانگین میتوتیک ایندکس	میانگین شاخص تقسیم هسته ای
گروه شاهد	--	--	۲/۳۴۵±۰/۱۳۸	۵/۹۵۷±۰/۴۹۵	۱/۳۹۶±۰/۰۵۹
MMC	۰/۱۵	۲٤	۱/۷۱۵±۰/۱۱۳a_1	۱/۸۲۵±۰/۱۲۱a_3	۱/۱۵۶±۰/۰۰۷ a۳
میرتازاپین	۱۰	۲٤	۲/۱۹۵±۰/۰۶۲ b۲	۴/۹۰۵±۰/۲۵۷ a_1b_3	۱/۲۹۶±۰/۰۱۹ a۲ b۲
	۲۵		۲/۱۶۷±۰/۰۶۸ b۲	۴/۷۱۶±۰/۴۱۷ b_2	۱/۳۴۹±۰/۰۱۱ a۲ b۳
	٤۰		۲/۰۰۰±۰/۰۵۸ a_1	۴/۳۰۰±۰/۴۲۴ a_1b_2	۱/۲۹۶±۰/۰۱۹ a۲ b۲
	۵۵		۲/۹۰۷±۰/۰۸۸ a_1	۴/۰۲۴±۰/۴۷۳ a_1b_1	۱/۲۷۷±۰/۰۱۵ a۲ b۲
MMC	۰/۱۵	٤۸	۱/۲۶۵±۰/۰۶۷ a_3	۱/۲۴۹±۰/۱۳۰ a_3	۱/۰۹۶±۰/۰۰۲ a۳
میرتازاپین	۱۰	٤۸	۲/۰۴۷±۰/۰۵۳ a_1b_3	۴/۰۵۴±۰/۱۳۰a_1b_2	۱/۳۸۳±۰/۰۰۸ a۱b۳
	۲۵		۱/۹۵±۰/۰۷ a_1b_3	۳/۷۰۰±۰/۳۹۴ a_1b_2	۱/۳۳۳±۰/۰۰۸ a۳ b۳
	٤۰		۱/۸۹۲±۰/۰۵۲ a_2b_2	۴/۰۰±۰/۳۰۴ a_2b_2	۱/۲۵۸±۰/۰۰۶ a۳ b۳
	۵۵		۱/۷۲±۰/۱۵۸ a_1	۳/۴۸۹±۰/۱۹۲ a_2b_3	۱/۲۸۰±۰/۰۳۱ a۱ b۲

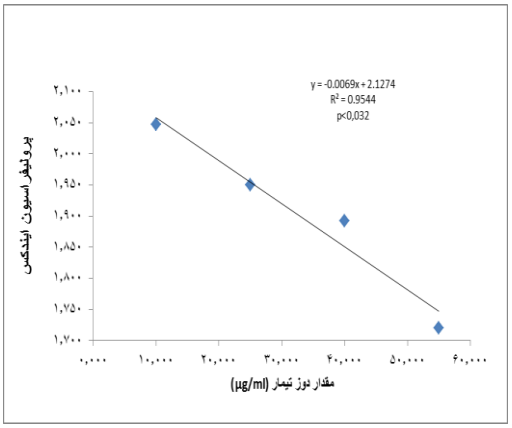
a:میزان تفاوت نمونه با شاهد از لحاظ آماری , b: میزان تفاوت نمونه با کنترل مثبت از لحاظ آماری $a1,b1: P\leq0.05$, $a_2,b_2: P\leq0.01$ $a3,b3: \leq0.001$



نمودار ۱- تیمار ۲۴ ساعته ی لنفوسیت ها با میرتازاپین و رابطه بین افزایش دوز تیمار با کاهش میتوتیک ایندکس



نمودار۲- تیمار ۲۴ ساعته ی لنفوسیت ها با میرتازاپین و رابطه بین افزایش دوز تیمار با کاهش رولیفراسیون ایندکس



نمودار۳- تیمار ۴۸ ساعته ی لنفوسیت ها با میرتازاپین و رابطه بین افزایش دوز تیمار با کاهش رولیفراسیون ایندکس

نتایج حاصل از میانگین شمارش میتوتیک ایندکس، شاخص تقسیم هسته ایی و پرولیفراسیون ایندکس در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. تجزیه تحلیل داده ها درمورد MI (میتوتیک ایندکس) نشان از آن داشت که تیمار لنفویست ها با میرتازاپین به غیر از دوز ۲۵ µg/ml در همه ی نمونه ها موجب کاهش میانگین MI شده است و این کاهش از لحاظ آماری معنی دار بوده است. از طرفی در تیمار های ۲۴ ساعته کاهش میتوتیک ایندکس با افزایش دوز میرتازاپین رابطه ی مستقیم داشته است که این ارتباط به صورت یک نمودار در نمودار۱ نشان داده شده است. تجزیه تحلیل داده ها درمورد NDI نشان از آن داشت که تیمار لنفویست ها با میرتازاپین موجب کاهش

میانگین NDI در همه ی نمونه های تیمار شده اعم از تیمار۲۴ ساعته و تیمار ۴۸ ساعته شده است و این کاهش از لحاظ آماری معنی دار می باشد و اما در مورد پرولیفراسیون ایندکس، نتایج به دست آمده نشان داد که تیمار لنفوسیت ها با میرتازاپین موجب کاهش پرولیفراسیون ایندکس در همه ی نمونه ها شده است و به جز در مورد دوزهای ۱۰ µg/ml و ۲۵ µg/ml در همه ی نمونه ها این کاهش از لحاظ آماری معنی دار بوده و هم در مورد تیمار ۲۴ ساعته و هم درمورد تیمار ۴۸ ساعته افزایش دوز تیمار شده با کاهش پرولیفراسیون ایندکس رابطه ی مستقیم داشته است که این ارتباط در نمودار های ۲و۳ نشان داده شده است.

بحث

تجزیه تحلیل آماری نشان داد که میرتازاپین موجب کاهش پرولیفراسیون ایندکس در همه ی نمونه ها شده و این کاهش از لحاظ آماری معنی دار می باشد و افزایش طول زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت نیز مرتبط با کاهش پرولیفراسیون است و با افزایش زمان تیمار این کاهش شدیدتر می شود. با مروری بر نتایج حاصل از مطالعه ی سیتوتوکسیسیتی دارو های ضد افسردگی می توان نتیجه گرفت که بعضی از این داروها دارای اثرات سیتوتوکسیک می باشند ولی در مقابل هستند برخی از داروهای ضد افسردگی که دارای اثرات سیتوتوکسیک نمی باشند. مثلا در پژوهشی تاثیرات سیتوتوکسیک داروی آمیتریپتیلین در لنفوسیت های خونی بررسی شده است که بر اساس نتایج به دست آمده از این پژوهش آمیتریپتیلین دارای اثرات سیتوتوکسیک نبوده و افزایش دوز دارو نیز تاثیری بر میتوتیک ایندکس نداشته است (۲۰). ولی هستند برخی از داروهایی که دارای اثرات سیتوتوکسیک می باشند. پژوهشی که از طرف ساکسنا[1] و همکاران صورت گرفته بود در آن اثر سیتوتوکسیسیتی داروی ضد افسردگی ایمیپرامین از طریق روش شمارش پرولیفراسیون ایندکس بررسی شده بود و در در آن پژوهش ایمیپرامین موجب کاهش پرولیفراسیون ایندکس در لنفوسیت های خونی شده بود که نتایج حاصل از این پژوهش با نتایج ما هم خوانی دارد (۲۰). تجزیه تحلیل داده ها درمورد میانگین میتوتیک ایندکس نشان داد که میرتازاپین موجب کاهش میتوتیک ایندکس در همه ی نمونه ها شده و این کاهش از لحاظ آماری معنی دار است. پرز[2] و همکاران پژوهشی در رابطه با تاثیر داروی ضد افسردگی، دسیپرامین را در سلول های مغز استخوان موش ها بررسی کرده بودند و نتیجه ی حاصل از آن پژوهش نشان داد که دسیپرامین موجب کاهش میتوتیک ایندکس در موش ها می گردد. نتایج آن پژوهش با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد (۲۱). مطالعه دیگری که از طرف هانا[3] و همکاران انجام شده بود در آن تاثیر اسیتالوپرام در لنفوسیت های خونی بررسی شد و نتایج حاصل از بررسی میتوتیک ایندکس نشان از آن داشت که اسیتالوپرام موجب کاهش میتوتیک ایندکس شده و این کاهش با افزایش دوز شدیدتر می شود. نتایج این پژوهش نشان داد که تیمار لنفوسیت ها با میرتازاپین در همه ی نمونه ها موجب کاهش NDI شده است و افزایش زمان تیمار از ۲۴ ساعت به ۴۸ ساعت تاثیر به سزایی در کاهش NDI نشان نداده است. بر اساس نتایج حاصل از پژوهش پان[4] و همکاران میرتازاپین موجب افزایش Ca^{2+}در سلول های سرطانی شده و از این طریق نقش سیتوتوکسیک در سلول های سرطانی استئوسارکومای انسانی را ایفا می کند (10) . شاید سیتوتوکسیک بودن میرتازاپین در لنفوسیت های خونی هم به همین دلیل باشد.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این پژوهش که سیتوتوکسیک بودن میرتازاپین در لنفوسیت های خونی را نشان می دهد احتمالا به خاطر دلیلی که پان و همکاران بیان کردند می باشد و از آنجایی که این ماده در آن پژوهش توانسته سلول سرطانی را به مسیر آپاپتوز هدایت نماید، از این رو لازم است مطالعات بیشتری بر

[1] Saxena

[2] Perez

[3] Hanna

[4] Pan

این دارو انجام بگیرد تا شاید بتوان از سیتوتوکسیک بودن این ماده برای از بین بردن سلول های توموری استفاده کرد. به این دلیل که در این پژوهش میرتازاپین موجب اثرات سیتوتوکسیک در لنفوسیت های خونی شده است از این رو لازم به ذکر است که پزشکان محترم در انتخاب مقدار دوز این دارو دقت نموده و در صورت امکان داروهای جایگزین این دارو مثل بوپراپیون که دارای کمترین اثر سیتوتوکسیک هست (۲۲) را تجویز بفرمایند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان قدردانی خود را از دانشگاه چکوروا به جهت فراهم نمودن امکانات لازم برای انجام این پژوهش را اعلام می دارند.

References:

1. O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch* Gen Psychiatry 1986;43(6):569-573.
2. Sasock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry Williams & Eilkins . 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia;2000.1284- 344 .
3. Weber MM, Emrich HM. Current and Historical Concepts of Opiate Treatment in Psychiatric Disorders. *Intern Clin Psychopharmacol* 1988;3(3):255-266.
4. De Boer T, Ruigt GSF. The selective alfa 2 adrenoceptor antagonist mirtazapine (org 3770) enhahces noradrenerjic and 5HT1A mediated seretonergic neurotransmission. CNS Drugs 1995; 4(Suppl 1):29-38.
5. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. J Clin Psychiatry 1999 ;60 Suppl 17:9-13; discussion 46-48.
6. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic transmission: Acute and long-term actions of mirtazapine. Int Clin Psychopharmacology 1995; 10 Suppl 4: 11-17.
7. Rawlings NB, Norbury R, Cowen PJ, Harmer CJ. A single dose of mirtazapine modulates neural responses to emotional faces in healthy people. Psychopharmacology (Berl) 2010; 212(4):625-634.
8. Rogoz Z. Effect of combined treatment with mirtazapine and risperidone on the MK-801- induced changes in the object recognition test in mice. Pharmacol Rep 2013;65(5):1401-1406.
9. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Acute and long-term actions of the antidepressant drug mirtazapine on central 5-HT neurotransmission. J Affect Disord 1998; 51(3):255-266.
10. 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. Chinese J Physiol 2006; 49(6):290-297.
11. 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):91-96.
12. Kocaman AY, Topaktaş M. Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. Environ Toxicol 2010;25(2):157-168.
13. Bayram S, Topaktaş M. Confirmation of the chromosome damaging effects of lamivudine in in vitro human peripheral blood lymphocytes. Environ Mol Mutagen 2008 ;49(4):328-333.
14. Yavuz-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 May;49(4):276-282.
15. Fenech M. Biomarkers of Genetic Damage for Cancer Epidemiology. Toxicology 2002; 181-182:411-416.
16. Sevindik N, Rencuzogullari E. The genotoxic and antigenotoxic effects of Salvia fruticosa leaf extract in human blood lymphocytes. Drug Chem Toxicol 2014 Jul;37(3):295-302.
17. SPEIT G, HAUPTER S. On the Mechanism of Differential GiemsaStaining of Bromodeoxyuridine Substituted Chromosomes. II. Differences. Between the Demostration of Sister Chromatid Differentiation and Replication Patterns. Hum Genet 1985;70(2):126-129.
18. Lalic H, Lekic A, Radosevic B. Comparison of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from people occupationally exposed to ionizing and radiofrequency radiation. Acta Med Okayama 2001; 55(2):117-127.
19. Ortiz R, Cortes L, Gonzalez C, Lopez L, Perez P, Cortes E, et al. Analysis of itomycin C-induced micronuclei in lymphocytes from malnourished infected children. Environ Mol Mutagen 1997;30(4):363-370.
20. Saxena R, Ahuja YR. Genotoxicity evaluation of the tricyclic antidepressants amitriptyline and imipramine using human lymphocyte cultures. Environ Mol Mutagen 1988;12(4):421-430.
21. Paniagua-Perez R, Madrigal-Bujaidar E, Reyes CS, Perez GJ, Velasco MO, Molina D. Sister chromatid exchanges produced by imipramine and desipramine in mouse bone marrow cells treated in vivo. Toxicol Lett 2002;132(2):123-129.
22. Dykens JA, Jamieson JD, Marroquin LD, Nadanaciva S, Xu JJ, Dunn MC, et al. In vitro assessment of mitochondrial dysfunction and cytotoxicity of nefazodone, trazodone, and buspirone. Toxicol Sci 2008 Jun;103(2):335-345.