

ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE GENOTOKSİSİTE

Deniz Yüzbaşıoğlu*, Ece Avuloğlu Yılmaz*, Fatma Ünal*

* Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Depresyon sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, ajitasyon, psikomotor değişiklikler, suçluluk, kendine değer vermeme ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde en sık kullanılan yöntem antidepresan kullanımıdır. Antidepresanlar çok sayıda hastada uzun süreli kullanılan ilaçlardır ve literatürde bunların genotoksik etkilerini rapor eden çeşitli çalışmalar vardır. İlaçlar piyasaya sürülmeden önce genotoksisite testlerini de içeren bazı testlerin yapılması gereklidir. Genotoksisite çalışmaları bir kimyasalın DNA hasarına neden olup olmadığını belirler. Bu DNA hasarı tek ve çift zincir kırıkları, eksizyon onarım kaybı, çapraz bağlar, alkali labil bölgeler, nokta mutasyonları ve yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler şeklinde olabilir. Günümüzde, antidepresan kullanımının hızla artması sonucunda bu ilaçların genetik yapıda olumsuz etkileri olup olmadığının tespit edilmesi son derece önem kazanmıştır. Bakterilerde, *in vivo* ve *in vitro* memeli hücrelerinde, bitkilerde veya *Drosophila*'da çeşitli test sistemleri herhangi bir kimyasal ajanın indüklediği genetik hasarı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmada, farklı test sistemlerinde antidepresanların daha önce yayınlanmış genotoksisite test sonuçları derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan ilaçlar, genotoksisite

ANTIDEPRESSANT DRUGS AND GENOTOXICITY

ABSTRACT

Depression is a complex disease characterized by irritability, insomnia, fatigue, agitation, psychomotor alterations and feelings of guilt low self-worth. In the treatment of this disease the most common method is using antidepressant. Antidepressants are the drugs of long-term use administered to numerous patients, and there have been many studies in the literature reporting genotoxic effects of them. Before placed on the market, some tests are compulsory to make for drugs, including genotoxicity tests. Genotoxicity studies are determined whether the DNA damage caused by a chemical. This DNA damage can be in the form of single- and double-strand breaks, loss of excision repair, cross-linking, alkali-labile sites, point mutations, and structural and numerical chromosomal aberrations. Today, as a result of fast increase in use of antidepressants determining whether these drugs have unfavorable effect in the genetic structure has gained increasing importance. Various test systems have been described in bacteria, in mammalian cells *in vivo* and *in vitro* and in plants or *Drosophila* for evaluate genetic damage induced by any chemical agents. In this study, previously published genotoxicity test results of antidepressants in different test systems have been reviewed.

Key Words: Antidepressant drugs, genotoxicity

GİRİŞ

Depresyon, dünyada en sık karşılaşılan kompleks psikiyatrik bir rahatsızlık olup, hastalarda ciddi fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır (Möller ve ark., 2012; Gadassi ve Mor, 2016). Bu rahatsızlık gün geçtikçe artış göstermekte ve genellikle tekrarlamalarla seyretmektedir. Bu özellikleri nedeni ile yetiyetiminin (yetiyetimi bedensel ve ruhsal hastalıklara bağlı olarak kişinin iş görememe halidir) de önde gelen nedenlerinden birisidir. Depresyonun yaşam boyu görülme sıklığının ortalama % 15-17 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Uluğ ve ark., 2001; Özyüksel ve Uluğ, 2007). Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını öngörmektedir. Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre toplumda klinik düzeyde depresyon prevalansı %10 dolayındadır ve hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon kronikleşmiştir. Dünya genelinde ise nüfusun yaklaşık %21'i depresyondan etkilenmiştir (Kotan ve ark., 2009; Möller ve ark., 2012).

Normal bir duygu, bir semptom ve sendrom grubu olarak ele alınabilecek olan depresyon, psikolojide bilişsel, algısal ve/veya motor performansta azalmayı anlatmak için kullanılmaktadır. Klinik psikiyatride ise normal duygu oynamalarından melankoliye (psikotik) kadar uzanan geniş bir yelpazedeki değişiklikleri içerir. Bir sendrom olarak

depresyonda, değersizlik ve suçluluk duyguları, ümitsizlik, çaresizlik, ilgisizlik, isteksizlik, intihar düşünceleri, anksiyete gibi belirtilerin yanı sıra iştahsızlık, kilo değişiklikleri, kabızlık, psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, baş ağrısı ve diğer bedensel belirtilerle seyreden bir tablo ortaya çıkar (Tunçer, 1999).

Depresyon tedavisinde farmakolojik yöntemlerin ve psikoterapilerin etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ancak tüm dünyada gerek depresyonun yaygınlığı ve gerekse hasta sayısının fazlalığına karşı yeterli sayıda psikoterapi yapabilecek personelin olmaması, ekonomik nedenler, zaman-mekan sorunları gibi nedenlerden dolayı, depresyon tedavisinde en çok kullanılan yöntem antidepresan ilaçların reçete edilmesidir (Çetin ve Açıklı, 2009).

Antidepresanlar

Antidepresanlar, depresyon tedavisinde birçok hastaya uygulanan ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır (Brambilla ve ark., 2009). Antidepresan ilaçlar, enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak etkilerini gösterirler. Klinikte kullanılan antidepresan ilaçlar, dopamin, norepinefrin veya serotoninin beyindeki etkilerini doğrudan veya dolaylı olarak artırarak işlev gösterirler. Antidepresanlar, ilacın kimyasal yapısı ve oluşturduğu duyu durumuna göre sekiz grup altında toplanabilir (Hassanane ve ark., 2012). Tablo 1’de bu antidepresan grupları ile bu gruplarda yer alan ilaç etken maddelerine örnekler ve bunların etki mekanizmaları verilmiştir.

Tablo 1 Antidepresan ilaçların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları (Richard ve Shelton, 2003; Örsel, 2004).

Antidepresanların sınıflandırılması	Örnekler	Etki Mekanizması
TCA	Amitriptilin Amoksapin Desipramin	Monoamin taşıyıcı pompalarını bloke ederek sinaptik aralıkta monoamin nörotransmitterlerini arttırma yolu ile depresyonun iyileşmesini sağlarlar
MAO	İzokarboksazid Fenelzin Tranilsipromin	Monoamin nörotransmitterleri parçalayan MAO (monoaminoksidaz) enzimini inhibe ederek hastalığın düzelmesini sağlarlar
SSRI	Fluoksetin Paroksetin Sertralin	Serotoninin (5-hidroksitriptamin;5-HT) geri alımını engelleyerek etki gösterirler
SNRI	Venlafaksin Milnacipran Duloksetin	Serotonin ve norepinefrinin geri alımını iki yönlü ve selektif olarak inhibe ederler
Dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörleri	Bupropion	Dopamin ve norepinefrinin sinaptik boşluktan geri alımını engelleyerek işlev görürler
Serotonerjik antidepresanlar	Nefazodone Tianeptine Trazodone	Hem serotonin reseptörlerini hem de serotonin geri alımını inhibe ederler
NaSSA	Mianserin Mirtazapin	Monoaminleri veya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırırlar
NRI	Reboksetine Maprotilin	Sinaptik boşluktaki noradrenalin geri emilimini çok güçlü olarak inhibe ederken serotonin geri alımı üzerine çok az etkiye sahiptir

Genotoksisite Testleri

Genotoksisite, fiziksel ya da kimyasal ajanlar (mutajen ve kanserojenler) tarafından genetik materyalde hasar oluşumunu tanımlar. Söz konusu ajanlar hem bireyin kendisini, hem de ileriki generasyonları etkileyebilecek anormallikler ortaya çıkarabilir. Bunun için çeşitli ajanların genotoksik etkilerinin araştırılmasında farklı canlı gruplarını kapsayan çeşitli test metodları geliştirilmiştir. Kısa süreli mutajenite ve kanserojenite testleri olarak bilinen bu metodlar, bir kimyasalın potansiyel mutajen ve kanserojen olup olmadığının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Cavallo ve ark., 2005; Kumari ve ark., 2009; Zengin ve ark., 2011; Doak ve ark., 2012; Crooks ve ark., 2013; Bhatia ve ark., 2013; Huerta ve ark., 2014). Genotoksisite testleri ile çeşitli maddelerin mutasyonlara, kromozom anormalliklerine veya DNA hasarlarına sebep olup olmadığı belirlenmektedir. Bu testler 1970’lerin sonundan beri kimyasalların güvenilirliğinin değerlendirilmesinde temel noktayı oluşturmaktadır (Zeiger, 2010).

Antidepresanların genotoksisitesini belirlemek amacı ile bu güne kadar çeşitli testler kullanılmıştır. Bunlar, Ames Testi, Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART), Fare lenfoma testi, Programlanmamış DNA sentezi testi

(UDS), Rodentlerle yapılan dominant letal test, Kromozomal Anormallik (KA) Testi, Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) Testi, Mikronükleus (MN) Testi ve Comet Testidir.

Ames testi, gen mutasyonlarını belirlemek amacı ile çeşitli mikroorganizmalarda yaygın bir şekilde kullanılan bir testtir. Deneme organizması olarak, histidine bağımlı *Salmonella* veya triptofana bağımlı *E.coli* soyları kullanılır. Söz konusu aminoasitler hücrenin büyümesi ve yaşaması için elzemdir. Eğer hücre bu aminoasiti sentezleyebiliyorsa minimal besi ortamında yaşayabilir ve çoğalabilir. Fakat hücre bu aminositler için mutant ise, sadece besi ortamına bu maddeler eklenince yaşamını sürdürebilir. Buradan yola çıkarak önce bakterilerin onarım mekanizması etkisiz hale getirilerek bir aminoaside bağımlı hale getirilir. Daha sonra da bakteriler kimyasal bir maddeye maruz bırakılarak mutajenitenin varlığı belirlenir. Bakteriyel denemeler, kimyasalların çok farklı dozları için uygulama imkânı sunar ve uygulanması fazla masraflı değildir (Ames ve ark., 1975; Zeiger, 2010).

Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART), *Drosophila* ırkları ile gerçekleştirilen bir mutajenite belirleme metodudur. SMART'ın avantajı, mutasyon etkilerini fenotipte göstererek mitotik rekombinasyon içermesidir. İşaret genlerinin trans-heterozigot sineklerde bulunması ve kullanılması genotoksik denemede bu özelliklerin gözlenmesi, çalışmanın yöntem olarak kolay ve ucuz bir yol olduğunu gösterir (Frolich ve Würigler, 1990; Sarıkaya, 2005).

Fare lenfoma testi, kimyasalların genotoksik potansiyelinin beirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir metottur. Bu testte genellikle timidin kinaz geni kullanılarak çeşitli memeli hücrelerinde gen mutasyonu testi yapılır. Buna göre L5178Y fare lenfoma hücrelerinden timidin kinaz geni için heterozigot olanlar kullanılır. Test kimyasalının etkisiyle timidin kinaz gen fonksiyonunu kaybeden mutantlar triflorotimidine direnç kazanırlar ve mutant olmayan heterozigotlar arasından seçilirler. Moleküler ve sitogenetik analizler fare lenfoma hücrelerinin nokta mutasyonlarını da içeren birçok mutasyonu belirleyebildiğini göstermiştir (Clements, 2000; Moore ve ark., 2003).

Programlanmamış DNA sentezi testi (UDS), mutajenitenin belirlenmesine son derece uygundur. Çünkü bu test eksizyon tamir mekanizmalarıyla (baz ve nükleotid ekzisyon tamiri) onarılan DNA'yı belirler. Bu nedenle tek bir lokusa spesifik olan etkiden ziyade tüm memeli genomuna olan etkiyi gösterir (Valentin-Severin ve ark., 2004).

Rodentlerle yapılan dominant letal testte ise embriyonik veya fetal ölüme neden olan dominant letal etkiler incelenir. Bir test kimyasalıyla muameleden sonra dominant letalitenin indüklenmesi söz konusu kimyasalın test edildiği türde eşey dokularına etki ettiğini gösterir (OECD, 1984).

Memeli hücrelerinde *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çeşitli genotoksisite testleri gerçekleştirilmektedir. Bu testlerden biri kromozomal anormallik (KA) testidir. Kromozomal anormallikler, kromozomlarda mikroskobik düzeyde gözlenebilen genetik değişikliklerdir. Kromozomal anormalliklerin çoğu hasar görmüş olan kromozomların tamir edilememesi veya yanlış tamiri ya da hücre bölünmesi esnasında kutuplara göçte oluşan anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Kullanılan fiziksel ve kimyasal ajanların etkisine göre kromozom sayısında ve yapısında değişimler meydana gelmektedir. Bunlar kromatid kırığı, kromozom kırığı, fragment, disentrik kromozom, halka kromozom, kardeş kromatidlerde birleşme, translokasyon, inversiyon ve izokromozomlar gibi yapısal ve poliploidi gibi sayısal kromozom anormallikleridir (Mateuca ve ark., 2006; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2008; Doak ve ark., 2012). Kromozom anormalliği testinde kromozomlardaki yapısal ve sayısal anormallikler incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda periferik lenfositlerde oluşan kromozom anormalliklerinin frekansı ve kanser oluşumu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Hagmar ve ark., 1998; Ji ve ark., 2001; Bozkurt ve ark., 2004; Zengin ve ark., 2011; Doak ve ark., 2012; Ginzkey ve ark., 2014; Santovito ve ark., 2014; Zemanova ve ark., 2014; Fei et. al., 2015).

Sıklıkla kullanılan bir diğer genotoksisite testi de kardeş kromatid değişimi (KKD) testidir. Kardeş kromatid değişimi, bir kromozomun iki kromatidinin homolog bölgelerinden kırılarak, kırılan parçaların yer değiştirdikten sonra kırılma noktalarından yeniden birleşmesi sonucunda oluşmaktadır (Soysal ve ark., 2008). Herhangi bir maddenin KKD frekansında artışa neden olması, o maddenin replikasyon mekanizmasını etkilediğinin ve DNA hasarı oluşturabildiğinin göstergesidir. Klastojenlerin ve klastojenik aktivitenin belirlenmesinde KKD testi hassas bir metot olarak kullanılmaktadır (Santoro ve ark., 2008; Beg ve ark., 2009; Zengin ve ark., 2011; Montoro ve ark., 2012; Santovito ve ark., 2014; Sebastia ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2015).

Mikronükleuslar (MN), spontan ya da indüklenmiş olarak, asentrik kromozom fragmentlerinin ya da bütün kromozomların hücre bölünmesi sırasında ana çekirdek dışında kalmasıyla ayrı bir yavru çekirdek şeklinde oluşmaktadır (Fenech, 2007; Poletta ve ark. 2008). Mikronükleus testi, mutajenik ve/veya anöjenik etkilerin belirlenmesinde hızlı ve güvenilir bir test olarak kabul görmektedir (Fenech, 2000). Bu nedenle insanlarda genotoksik kimyasallara maruziyetin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Fenech ve ark., 2003; Fenech, 2007; Cho ve ark., 2009; Parry ve Kirsch-Volders, 2010; Terradas ve ark., 2010; Cervantes-Rios ve ark., 2012; Huerta ve ark., 2014; Fei et. al., 2015). Epidemiyolojik çalışmalara ve bazı kimyasalların genotoksisitenin araştırıldığı çalışmalara göre, insan

periferel lenfositlerinde artmış MN frekansı ile kanser insidansı arasında önemli bir korelasyon vardır (Bonassi ve ark., 2007; Parry ve Kirsch-Volders, 2010; Preston ve ark., 2010; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2013; Chandirasekar ve ark., 2014; Huerta ve ark., 2014; Ginzkey ve ark., 2014; Nersesyan ve ark., 2014; Jyoti et al., 2015).

Comet testi (tek hücre jel elektroforezi) DNA hasar oranı ve tamirini incelemeye kullanılan hassas, güvenilir ve hızlı bir metottur (Garry ve ark., 2003; Poletta ve ark., 2008; Azqueta ve ark., 2009; Hoelzl ve ark., 2009; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2013; Chandirasekar ve ark., 2014; Collins, 2014; Collins ve ark., 2014; Araldi et al., 2015). Bu nedenle insanlarda kanserli hücrelerdeki DNA hasarını belirlemek için comet tekniği kullanılabilir (Kryston ve ark., 2011; Collins, 2014; Collins ve ark., 2014). Comet testi ile farklı hücre örneklerindeki DNA hasar veya tamir düzeyleri karşılaştırılabilir. Tek bir hücredeki DNA zincir kırıklarının belirlenmesini sağlayan comet testi hücresele seviyede DNA hasarının gözlemlenmesini ve bir örnek içindeki heterojenitenin belirlenebilmesini sağlar (McArt ve ark., 2010; Sukumaran ve Grant, 2013). Ayrıca DNA tamir aktivitesini, alkali şartlarda tayin edilebilen hasarları (alkali labile sites), DNA çapraz bağlarını ve tamamlanamamış eksizyon tamir bölgelerinin tayinine de olanak sağlar (Singh ve ark., 1988).

Antidepresan İlaçlarla Yapılmış Genotoksisite Çalışmaları

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD), kimyasalların test edilmesi için hazırladığı yönergelerde, ilaç üretiminde kullanılacak bir etken madde piyasaya sürülmeden önce mutlaka; 1-Bakterilerde gen mutasyon testi, 2- Memeli hücrelerinde *in vitro* kromozomal hasarın sitogenetik değerlendirmesi veya *in vitro* memeli hücrelerinde gen mutasyonu testi; 3- Rodent hematopoitik hücreleri kullanılarak *in vivo* kromozomal hasar testi yapılması gerektiğini belirtmektedir (OECD, 2008). İlaçların piyasaya sürülebilmesi için gerekli olan bu testlerin sonuçları genellikle yalnızca testi uygulayan firmaların raporlarında bulunmakta ve bunların pek çoğuna da ulaşılamamaktadır. Ayrıca bu raporlarda deneme dozları, deneme süreleri ve sonuçların detaylı dökümü de çoğu kez yer almamaktadır. Bu nedenle tarafsız laboratuvarlarda ilaç etken maddelerinin genotoksik risklerinin araştırılması insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bu amaç doğrultusunda bilim insanları, çeşitli ilaç etken maddelerinin olası klastojenik, mutajenik ve genotoksik etkilerini *in vivo* ve *in vitro* test yöntemleriyle belirlemeye çalışmaktadırlar. Yapılan araştırmalar sonucunda, pek çok ilaç etken maddesinin genotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (McPherson, 2003; Steingart ve ark., 2003; El-Zein ve ark., 2005; Brambilla ve ark., 2009; Madrigal-Bujaidar ve ark., 2010; Hassanane ve ark., 2012). Antidepresan olarak kullanılan ilaçlardaki etken maddelerin de genotoksik etkili olduğuna dair literatürde çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Antidepresan ilaçlarla yapılan genotoksisite çalışmalarının sonuçları ve kullanılan test sistemleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu tablo, hem üretici firmaların rapor sonuçlarından ulaşılabilenleri ve hem de farklı araştırmacıların kendi laboratuvarlarında elde ettikleri verileri yansıtmaktadır.

Tablo 2. Antidepresanlarla yapılmış genotoksisite çalışmaları

Antidepresan grubu		Araştırma	Sonuç	Kaynak
SSRI	Sertralin	İnsan lenfositleri KKD/KA (ilacı kullanan hastalarla çalışılmış günde 50 mg/10-12 ay) İnsan lenfositleri KA <i>in vitro</i> Ames Fare lenfoma L5178Y hücreleri/Gen mutasyonu Wistar albino rat kan hücreleri/ Comet/ MN (10, 40, 80 mg/kg akut muamele) Wistar albino rat kan hücreleri/ Comet/ MN (10, 40, 80 mg/kg kronik muamele)	-/- - - -/+ -/+	Bozkurt ve ark., 2004 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Battal ve ark., 2013 Battal ve ark., 2013
	Fluoksetin	Hamile fare kemik iliği hücreleri KA/MI (0,052; 0,104; 0,208 mg) Ames Testi Çin hamster kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KKD Fare lenfoma L5178Y hücreleri/Gen mutasyonu İnsan lenfositleri (1,25; 2,50; 5,00 ve 10,00µg/ml) KA/KKD/MN Fare kemik iliği hücreleri/ KKD (2,6, 7,8 and 13,0 mg/kg) Erkek fare kemik iliği hücreleri/ sperm anormallığı (2,6, 7,8 and 13,0 mg/kg) Rat primer hepatositleri, UDS	+/+ - - - +/ + +	Ali ve ark., 2001 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Tarhan, 2006 Alzahrani, 2012 Alzahrani, 2012 Physicians' Desk Reference, 2005
	Fluvoksamin	Ames Memeli hücreleri <i>in vitro</i> KA Fare hücreleri <i>in vivo</i> MN	- - -	http://www.fda.gov/cder http://www.fda.gov/cder http://www.fda.gov/cder
	Sitalopram	Ames Çin Hamster akciğer (CHL) fibroblastları <i>in vitro</i> KA İnsan lenfositleri <i>in vitro</i> KA Farelerde <i>in vivo</i> MN Fare lenfoma L5178Y hücreleri/Gen mutasyonu Hppt lokus/ Gen mutasyonu Rat primer hepatositleri <i>in vivo</i> UDS	+ + - - - - -	Physicians' Desk Reference, 2005; Snyder ve ark., 2006 Physicians' Desk Reference, 2005; Snyder ve ark., 2006. Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005 Physicians' Desk Reference, 2005

	Paroksetin	Ames İnsan lenfositleri <i>in vitro</i> KA Fare kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KA Fare lenfoma L5178Y hücreleri/Gen mutasyonu Memeli hücreleri, <i>in vitro</i> /UDS Rat, dominant letal test	- - - - - -	Physicians' Desk Reference, 2005
TCA	Amitriptilin	Ames Swiss albino erkek farelerin kemik iliği hücreleri/MN (70, 140, 210 mg/kg oral) Swiss albino farelerin kemik iliği ve spermatozit hücreleri/düşük (bir ay 1mg/kg), orta (15 gün 1 mg/kg; 15 gün 2mg/kg) yüksek (10 gün 1 mg/kg; 10 gün 2 mg/kg; 10 gün 4mg/ml) doz grupları KA/MI ve sperm morfolojisi <i>Drosophila melanogaster</i> /SMART	- + +/-/ Sperm morfoloji anormalliklerinde artış -	Balbi ve ark., 1980 Chowdary ve Rao, 1987 Hassanane ve ark., 2012 Van Schaik ve Graf, 1991
	Desipramine	Ames Fare kemik iliği <i>in vivo</i> KKD/KA (2, 20 ve 60 mg/kg) <i>Drosophila melanogaster</i> /SMART	- +/- -	Balbi ve ark., 1980 Perez ve ark., 2002; Madrigal-Bujaidar ve ark., 2010 Van Schaik ve Graf, 1991
	Nitroxazepin	Fare kemik iliği hücrelerinde MN (4,50; 9,00; 13,50 mg ilaç oral)	En yüksek dozda anlamlı artış	Shaheen ve ark., 1988
	Imipramin	Ames İnsan fibroblastları <i>in vitro</i> KKD Fare kemik iliği <i>in vivo</i> KKD/KA(7, 20 ve 60 mg/kg) Memeli hücreleri <i>in vitro</i> KA CHL V79 hücreleri <i>in vitro</i> MN <i>Drosophila melanogaster</i> /SMART Fare, dominant letal test	- ? (belirsiz) +/- + - + - -	Balbi ve ark., 1980 Tucker ve ark., 1993 Perez ve ark., 2002 Madrigal-Bujaidar ve ark., 2010 Snyder ve ark., 2006 Van Schaik ve Graf, 1991 Green ve ark., 1985
	Nortriptilin	Ames	-	Balbi ve ark., 1980
MAO	Iproniazid	Ames Fare kemik iliği <i>in vivo</i> KKD	- +	Balbi ve ark., 1980; Brambilla ve ark., 1982 (a,b) Brambilla ve ark., 1982 (a,b)
	Izokarboksazid	Ames Fare kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KKD	- +	Balbi ve ark., 1980 Brambilla ve ark., 1982
	Moklobemid	Ames Fare hücreleri <i>in vivo</i> MN	- -	http://www.toxnet.nlm.nih.gov
	Fenelzin	Ames Fare kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KKD	+ +	International Agency for Research on Cancer, 1980 Brambilla ve ark., 1982 Brambilla ve ark., 1982
	Tranilsipromin	Ames	-	Balbi ve ark., 1980
SNRI	Duloksetin	Ames Çin hamster kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KKD Fare kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KA Fare lenfoma L5178Y hücreleri/Gen mutasyonu Farelerde <i>in vivo</i> comet testi (5 gün boyunca 10 ve 20 mg/kg) /beyin dokusu ve kan hücreleri Rat primer hepatositleri, UDS	- - - - - - -	Physicians' Desk Reference, 2005 http://www.fda.gov/cder Physicians' Desk Reference, 2005 http://www.fda.gov/cder Physicians' Desk Reference, 2005 http://www.fda.gov/cder Physicians' Desk Reference, 2005 http://www.fda.gov/cder Pereira ve ark., 2009 Physicians' Desk Reference, 2005; http://www.fda.gov/cder
	Venlafaksin	Ames CHO hücreleri <i>in vitro</i> KKD Rat kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> KA	- - -	Physicians' Desk Reference, 2005
	Milnacipran	İnsan lenfositleri <i>in vitro</i> KA / KKD/ MN / Comet (2,50; 5,00; 10,00; 20,00; 30,00 ve 40,00 µg/ml)	+/-/+/-	Avuloğlu, 2012
Serotonerjik antidepressanlar	Nefazodone	Ames Rat kemik iliği hücreleri <i>in vivo</i> /KA CHO hücreleri/hprt lokus/Gen mutasyonu Rat primer hepatositleri, UDS Rat, dominant letal test	- - - - -	http://www.fda.gov/cder
	Trazodone	İnsan lenfositleri <i>in vitro</i> KA / KKD / MN /Comet (3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00 ve 75,00 µg/ml)	+/-/+/-	Avuloğlu, 2012
Dopamin-norepinefin geri alım inhibitörü	Bupropion	Ames Rat kemik iliği <i>in vivo</i> KA Erkek albino fare kemik iliği hücreleri, spermatozitler KA (0,2; 0,4 mg kg/gün)	+ + +	Physicians' Desk Reference, 2005 Roshdy ve Fyiad; 2010
NRI	Viloksazin	Ames testi	-	Balbi ve ark., 1980
Noradrenerjik ve serotonerjik antidepressan	Mirtazapin	Ames testi Tavşan lenfositleri <i>in vitro</i> KKD Ratlarda <i>in vivo</i> MN testi CHL V79 hücreleri/hprt lokus/Gen mutasyonu HeLa hücreleri, <i>in vitro</i> , UDS	- - - - -	http://www.fda.gov/cder

Dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörü	Bupropion	Ames Rat kemik iliği <i>in vivo</i> KA Erkek albino fare kemik iliği hücreleri, spermatozoidler KA (0,2; 0,4 mg kg/gün)	+	Physicians' Desk Reference, 2005
			+	Roshdy ve Fyaid; 2010
NRI	Viloksazin	Ames testi	-	Balbi ve ark., 1980
Noradrenerjik ve serotonerjik antidepresan	Mirtazapin	Ames testi Tavşan lenfositleri <i>in vitro</i> KKD Ratlarda <i>in vivo</i> MN testi CHL V79 hücreleri/hprt lokus/Gen mutasyonu HeLa hücreleri, <i>in vitro</i> , UDS	- - - -	http://www.fda.gov/ocdr

KA: Kromozomal anormallik, KKD: Kardeş kromatit değişimi, MN: Mikronükleus, Comet: Tek hücre jel elektroforezi, Ames: Bakteriyal geri mutasyon testi, SMART: Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi, MI: Mitotik indeks, UDS: Programlanmamış DNA sentezi testi, HPRT: Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz geni

Tablo 2’de de görüldüğü gibi, bazı antidepresan ilaç etken maddelerinin resmi kuruluşlarca yapılan yalnızca zorunlu olan testleri mevcut iken, bazı ilaç etken maddelerinin hem bu testleri hem de tarafsız laboratuvarlardaki sonuçları mevcuttur. Bir kısım ilaç etken maddelerinin ise zorunlu testlerinin dahi tamamına ulaşamamaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı antidepresan ilaçların genotoksik verileri oldukça sınırlıdır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubunda yer alan ilaç etken maddelerinden Sertralin, Fluoksamin ve Paroksetin’in genotoksik etki göstermediği açıklanmakla birlikte, çalışmaların büyük bölümünü üretici firmaların raporları oluşturmaktadır (Tablo 2). Fluoksetin hem üretici firmalar hem de tarafsız laboratuvarlar tarafından genotoksitesisi incelenmiş bir etken madde olup, genotoksik risk taşıyabileceği gözlenmektedir. Sitalopram’ın ise genotoksitesite yönünden hem pozitif hem de negatif sonuçları bulunmaktadır. Bu nedenle farklı test sistemleri ile genotoksitesisi incelenmelidir.

Trisiklik antidepresanlar (TCA) grubunda bulunan Amitriptilin çoğunlukla genotoksik etkili bir profil sergilemektedir. Desipramin ile ilgili olarak bakteriyal genotoksitesite testinde negatif sonuç verdiği ancak fare kemik iliği hücrelerinde genotoksik etki gösterdiği açıklanmıştır. Nitroxazepin’in genotoksitesisi ile ilgili yalnızca bir araştırmaya rastlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Nitroxazepin fare kemik iliği hücrelerinde yalnızca en yüksek dozda (13,50 mg) genotoksik etki göstermiştir. Ancak ilacın genotoksitesisi hakkında fikir oluşabilmesi için farklı test ve test sistemlerinin kullanılması gerekmektedir. Imipramin’in hem negatif hem de pozitif sonuçları bulunmaktadır. Kromozomal anormallik ve KKD oranını artırdığı tespit edilmiştir. Nortriptilin ile ilgili olarak yalnızca Ames testi sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu çalışmada genotoksik etki sergilemediği gözlenmiştir (Tablo 2). Ancak başka genotoksitesite çalışmalarıyla sonuç desteklenmelidir.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri grubunda yer alan Iproniazid ve İzokarboksazid Ames testinde negatif iken fare kemik iliği hücrelerinde KKD testinde pozitif sonuç vermişlerdir. Yine aynı gruptan Moklobemid’in hem Ames hem de MN testinde genotoksik etkili olmadığı açıklanmıştır. Buna karşın Fenelzin hem Ames hem de KKD testinde genotoksik etki sergilemiştir. Tranilipromin’in Ames testinde negatif sonuç verdiği belirlenmiştir (Tablo 2). MAO grubunda yer alan etken maddeler için genotoksitesite verileri oldukça sınırlı olması nedeniyle bu grupta yer alan etken maddelerin tarafsız laboratuvarlar tarafından incelenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) grubunda bulunan Duloksetin ve Venlafaksin’in üretici firmaların yaptığı genotoksitesite testlerine ulaşılmıştır (Tablo 2). Her iki etken maddenin de tüm genotoksitesite testlerinden negatif sonuç elde edilmiştir. Aynı gruptan Milnacipran ise *in vitro* insan lenfositlerinde dört farklı genotoksitesite testinde pozitif sonuç vermiştir. SNRI grubundaki etken maddeler ile yapılmış genotoksitesite testleri oldukça sınırlıdır (Tablo 2).

Serotonerjik antidepresan etken maddelerinden Nefazodone hem Ames hem de *in vivo* kromozomal anormallik testinde genotoksik etki göstermemiştir (Tablo 2). Ancak aynı gruptan Trazodone insan lenfositlerinde yapılan dört farklı genotoksitesite testinde de pozitif sonuç vermiştir (Tablo 2). Bu nedenle Trazodone’un genotoksik risk oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bupropion etken maddesi Dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Bu etken maddenin hem Ames hem de *in vivo* kromozomal anormallik testi pozitif çıkmıştır (Tablo 2).

NRI grubundan Viloksazin ve Noradrenerjik-serotonerjik antidepresanlar grubundan Mirtazapin etken maddelerinin üretici firma raporlarından genotoksik potansiyel göstermedikleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Görüldüğü üzere genotoksitesisi incelenmiş antidepresan ilaç etken maddelerinin bazılarının çeşitli hücre gruplarında genotoksik olduğu diğer bir kısmının ise herhangi bir etkiye neden olmadığı tespit edilmiştir. Bunun yanında aynı ilaç etken maddesinin bir testte pozitif başka bir testte negatif yanıtı neden olabildiği de görülmektedir. Ayrıca

antidepresan ilaç etken maddelerinin özellikle yüksek dozlarda genotoksik olabilecekleri görülmüştür. Farklı testler ve test sistemleri kullanılarak antidepresan ilaç etken maddelerinin genotoksik potansiyellerinin incelenmesi bu alandaki sınırlı bilgilerin artmasına katkı sağlayacaktır.

Kullanıma sunulacak bir ilacın faydalı etkileri ile toksik özellikleri arasında bir denge olmasına dikkat edilmelidir. Bu amaçla klinik öncesi toksisite değerlendirmesi yapılmaktadır. Bu değerlendirme hem akut ve kronik toksisitenin belirlenmesini hem de genotoksik ve karsinojenik etkinin belirlenmesini içermektedir. Genotoksisite testlerinde pozitif sonuçların bulunması, ilaç geliştirme çalışmalarında genellikle bileşiğin sentezinin durdurulmasına yol açmaktadır (Joosten ve ark., 2004; Dorn ve ark., 2007).

Martindale-İlaç Referans'a (Martindale-The Complete Drug Reference) (2007) göre piyasada bulunan 47 antidepresan ilaç etken maddesinin büyük çoğunluğu dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu etken maddelerin 33'ünün genotoksik ya da karsinojenik etkileriyle ilgili bilgiler mevcuttur. Ancak bunlardan sadece sekizinin genotoksisite ve/veya karsinojenite açısından tam olarak test edildiği söylenebilir. Bu ilaç etken maddeleri Sitalopram, Duloksetin, Fluoksetin, Fluvoksamin, Nefazodone, Venlafaksin ve Mirtazapin'dir. Kalan 25 ilaç etken maddesinin bir kısmı genotoksisite, bir kısmı da karsinojenite açısından test edilmiştir. Ancak bu sonuçların yetersiz olduğu ve diğer test sistemleriyle de araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Brambilla ve ark., 2009).

Antidepresanların kimyasal yapısı, mutajenik ve karsinojenik etki oluşturma potansiyeline sahip olan iki tehlikeli bileşen içermektedir. Bunlar aromatik halka ve nitro gruplarıdır. Nitro grupları, metabolizma sonucu alkilleyici bir molekül olan nitroso bileşiklerine dönüşebilir (Perez ve ark., 2002). Alkilleyici ajanlar, DNA'nın nükleofilik merkezlerine ataklarda bulunma yeteneğindeki elektrofilik bileşiklerdir (Shibuya ve Morimoto, 1993; Friedberg ve ark., 1995). Bunlar, hücrede DNA çift zincirinde birden fazla noktaya kovalent şekilde bağlanarak DNA molekülünü alkilerler. Böylece DNA'da çapraz bağlanmalara ve zincir kırıkları gibi kromozomal anormalliklerin oluşmasına neden olurlar (Jenkins ve ark., 2005).

Günümüzde artan stres, ekonomik sebepler, zorlayıcı yaşam ve iş koşulları gibi birçok nedenden dolayı depresyon yaygınlığı fark edilir biçimde artmaktadır. Buna paralel olarak antidepresan ilaçların kullanımında da gözle görülür bir artış olmuştur. Antidepresan ilaçlara insanların birçok nedenle artan maruziyeti sonucunda, bu maddelerin oluşturduğu risklerin belirlenmesi insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Çünkü bunlar, uzun süreli kullanılan ilaçlar olup, bazı durumlarda gerek aynı gruptan gerekse farklı gruptan diğer antidepresanlarla kombine bir şekilde, kişilere uygulanmaktadır. Bu ilaçlarla tedavide, çoğunlukla kullanılan doz yükseltilerek etkinlik sağlanmaya çalışılmaktadır. Hem doz artışı hem de maruziyet süresinin uzunluğu, insanlarda bu ilaçların risk-yarar oranının dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesini gerektirmektedir. İlaçlar, tedavi amacıyla kullanılırken doz artışı ve maruziyet süresine bağlı olarak genotoksik hasarlara da yol açabilirler. Bu nedenle ilaç etken maddelerinin genotoksisite ile ilgili *in vitro*, *in vivo* ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- A. Azqueta, Y. Lorenzo, A.R. Collins, "In vitro comet assay for DNA repair: a warning concerning application to cultured cells", *Mutagenesis*, 24(4): 379-381 (2009).
- A. Balbi, G. Muscettola, N. Staiano, G. Martire, F. De Lorenzo, "Psychotropic drugs: evaluation of mutagenic effect", *Pharmacological Research Communications*, 12: 423-431 (1980).
- A. Collins, G. Koppen, V. Valdiglesias, M. Dusinska, M. Kruszewski, P. Møller, E. Rojas, A. Dhawan, I. Benzie, E. Coskun, M. Moretti, G. Speit, S. Bonassi, "The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: The ComNet Project", *Mutation Research*, 759: 27-39 (2014).
- A. Frolich, F.E. Würzler, "Drosophila wing-spot test: improved detectability of genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons", *Mutation Research*, 234: 71-80 (1990).
- A. Montoro, J.M. Soriano, J.F. Barquinero, M. Almonacid, A. Montoro, G. Verdu V. Sahuquillo, J.I. Villaescusa, N. Sebastia, "Assessment *in vitro* of cytogenetic and genotoxic effects of propolis on human lymphocytes", *Food and Chemical Toxicology*, 50: 216-221 (2012).
- A. Nersesyan, M. Kundi, M. Fenech, C. Bolognesi, M. Misik, G. Wultsch, M. Hartmann, S. Knasmueller, "Micronucleus assay with urine derived cells (UDC): A review of its application in human studies investigating

- genotoxin exposure and bladder cancer risk”, Mutation Research, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.04.004> (2014).
- A. Santoro, G. Bianco, P. Picerno, R.P. Aquino, G. Autore, S. Marzocco, P. Gazzero, M.B. Lioi, M. Bifulco, “Verminoside and verbascoside-induced genotoxicity on human lymphocytes: Involvement of PARP-1 and p53 proteins”, Toxicology Letters, 178(2): 71-76 (2008).
- A. Santovito, P. Cervella, M. Delpero, “Increased frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of radiology technicians chronically exposed to low levels of ionizing radiations”, Environmental Toxicology and Pharmacology, 37: 396-403 (2014).
- A. Steingart, M. Cotterchio, N. Kreiger, M. Sloan, “Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study”, International Journal of Epidemiology, 32: 961-966 (2003).
- A.R. Collins, “Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay”, Biochimica et Biophysica Acta, 1840: 794-800 (2014).
- B. N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, “Methods for Detecting Carcinogens and Mutagens with the Salmonella/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test”, Mutat. Res. 31: 347-364 (1975).
- B. Özyüksel, B. Uluğ, “Depresyon tanısı alan hastalarda kalıntı belirtilerin yetiyitimi ile İlişkisi: 3 Aylık İzlem Çalışması”, Türk Psikiyatri Dergisi, 18(4): 323-332. (2007).
- B. Uluğ, A. Ertuğrul, A. Göğüş, E. Kabakçı, “Yetiyitimi Değerlendirme çizelgesinin (WHO-DAS-II) şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği”, Türk Psikiyatri Dergisi, 12(2): 121-130, (2001).
- B.T. Ji, D.T. Silverman, P.A. Stewart, A. Blair, G.M. Swanson, D. Baris, R.S. Greenberg, R.B. Hayes, L.M. Brown, K.D. Lillemoe, J.B. Schoenberg, L.M. Pottern, A.G. Schwartz, R.N. Hoover, “Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer” American Journal of Industrial Medicine, 39 (1): 92-99 (2001).
- C. Fei, J. Zhang, Y. Lin, X. Wang, K. Zhang, L. Zhang, W. Zheng, M. Wang, T. Li, S. Xiao, F. Xue, C. Wang, “Safety evaluation of a triazine compound nitrometuril by assessing bacterial reverse mutation, sperm abnormalities, micronucleus and chromosomal aberration”, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 71: 585-589 (2015).
- C. Ginzkey, G. Steussloff, C. Koehler, M. Burghartz, A. Scherzed, S. Hackenberg, R. Hagen, N.H. Kleinsasser, “Nicotine derived genotoxic effects in human primary parotid gland cells as assessed in vitro by comet assay, cytokinesis-block micronucleus test and chromosome aberrations test”, Toxicology in vitro, 28: 838-846 (2014).
- C. Hoelzl, S. Knasmüller, M. Mistic, A. Collins, M. Dusinska, A. Nersesyan, “Use of single cell gel electrophoresis assays for the detection of DNA-protective effects of dietary factors in humans: Recent results and trends”, Mutation Research, 681: 68-79 (2009).
- C. Richard, M.D. Shelton, “Classification of antidepressants and their clinical implications”, Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry, 5[suppl 7]: 27-32 (2003).
- D. Battal, A. Aktas, M.A. Sungur, E. Kadioglu, E. Derici Eker, N. Ozlen Sahin, S. Saygi, “In Vivo Genotoxicity Assessment of Sertraline by Using Alkaline Comet Assay and the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay”, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 113(5): 339-346 (2013).
- D. Cavallo, C.L. Ursini, B. Perniconi, A. Francesco, M. Giglio, F.M. Rubino, A. Marinaccio, S. Iavicoli, “Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees”, Mutation Research, 587: 45-51 (2005).
- D. Yüzbaşıoğlu, F. Ünal, S. Yılmaz, H. Aksoy, M. Çelik, “Genotoxicity testing of fluconazole *in vivo* and *in vitro*”, Mutation Research, 649: 155-160 (2008).
- D. Yüzbaşıoğlu, F. Ünal, F. Koç, S. Oztemel, H. Aksoy, S. Mamur, F. Demirtaş Korkmaz, “Genotoxicity assessment of vaccine adjuvant squalene”, Food and Chemical Toxicology, 56:240-246 (2013).
- D.G. McArt, G. McKerr, K. Saetzler, C.V. Howard, C.N. Downes, G.R. Wasson, “Comet sensitivity in assessing DNA damage and repair in different cell cycle stages”, Mutagenesis, 25(3): 299-303 (2010).
- E. Avuloğlu, “Antidepresan ilaç etken maddeleri olan Trazodone ve Milnacipran’ın insan periferik lenfositlerinde genotoksik etkilerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara (2012).

- E. Cervantes-Ríos, R. Ortiz-Muniz, A.L. Martínez-Hernández, L. Cabrera-Rojo, J. Graniel-Guerrero, L. Rodríguez-Cruz, “Malnutrition and infection influence the peripheral blood reticulocyte micronuclei frequency in children”, *Mutation Research*, 731: 68-74 (2012).
- E. Madrigal-Bujaidar, Y.C. Garcia, I. Alvarez-Gonzales, “Chromosomal aberrations induced by imipramine and desipramine in mouse”, *Human and Experimental Toxicology*, 29(4): 297-302 (2010).
- E. Zeiger, “Genetic Toxicology Testing”, Chapel Hill, NC, USA, 139-158 (2010).
- E.C. Friedberg, G.C. Walker, W. Siede, “DNA Repair and Mutagenesis”, American Society for Microbiology (ASM) Press, Washington DC, 32–33, (1995).
- G. Bozkurt, E. Abay, İ. Ateş, G. Karaboğaz, M. Türe, F.O. Savran, S. Palandüz, K. Temocin, Ç. Algüneş, “Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors”, *Mutation Research*, 558: 137-144 (2004).
- G. Brambilla, F. Mattioli, A. Martelli, “Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants”, *Toxicology*, 261: 77-88 (2009).
- G. Brambilla, M. Cavanna, P. Faggin, A. Pino, L. Robbiano, C. Bennicelli, P. Zancacchi, A. Camoirano, S. De Flora, “Genotoxic activity of five antidepressant hydrazines in a battery of *in vivo* and *in vitro* short-term tests”, *J. Toxicol. Environ. Health*, 9: 287–303 (1982b).
- G. Brambilla, M. Cavanna, S. De Flora, “Genotoxic effects of drugs: experimental findings concerning some chemical families of therapeutic relevance”, *Chemical Carcinogenesis*, Nicolini, C., Plenum Press, New York, 193–221, (1982a).
- G.H. Tarhan, “Antidepressan olarak kullanılan prozac ve paxil ilaçlarının insan lenfosit kültüründeki genotoksik etkileri”, *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, (2006).
- G.J.S. Jenkins, S.H. Doak, G.E. Johnson, E. Quick, E.M. Waters, J.M. Parry, “Do dose response thresholds exist for genotoxic alkylating agents?”, *Mutagenesis*, 20 (6): 389–398 (2005).
- G.L. Poletta, A. Larriera, E. Kleinsorge, M.D. Mudry, “*Caiman latirostris* (broad-snouted caiman) as a sentinel organism for genotoxic monitoring: basal values determination of micronucleus and comet assay”, *Mutation Research*, 650(2): 202-209 (2008).
- H.A.S. Alzahrani, “Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated *in vivo*”, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16: 2154-2161(2012).
- H.F.P. Joosten, F.A.A. Van Acker, D.J. Van den Dobbelen, G.J.M.J. Horbach, E.I. Krajnc, “Genotoxicity of hormonal steroids”, *Toxicology Letters*, 151: 113-134 (2004).
- H.J. Möller, I. Bitter, J. Bobes, K. Fountoulakis, C. Höschl, S. Kasper, “Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression”, *European Psychiatry*, 27: 114-128 (2012).
- H.M. Roshdy, A.A.Fiyad, “Cytogenetic and Biochemical Effects of Antidepressant Drug (Wellbutrin) on Male Mice”, *New York Science Journal*, 3(6): 121-126 (2010).
- <http://www.fda.gov/cder>.
- <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/>.
- I. Crooks, D.M. Dillon, J.K. Scott, M. Ballantyne, C. Meredith, “The effect of long term storage on tobacco smoke particulate matter in *in vitro* genotoxicity and cytotoxicity assays”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65: 196-200 (2013).
- I. Huerta, M. Barasoain, M. Télez, M. Longa, J. Muga, G. Barrenetxea, E. Ortiz-Lastra, J. González, B. Criado, I. Arrieta, “Genotoxic evaluation of five Angiotensin II receptor blockers: *In vivo* and *in vitro* micronucleus assay”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 767: 1-7 (2014).
- I. Valentin-Severin, V. Thybaud, A. M. L. Bon, J.C. Lhuguenot, M.C. Chagnon, “The autoradiographic test for unscheduled DNA synthesis: a sensitive assay for the detection of DNA repair in the HepG2 cell line”, *Mutation Research*, 559: 211–217 (2004).

- J. Clements, “The Mouse Lymphoma Assay”, *Mutation Research*, 455: 97–110 (2000).
- J.D. Tucker, A. Auletta, M.C. Cimino, K.L. Dearfield, D. Jacobson-Kram, R.R. Tice, A.V. Carrano, “Sister-chromatid exchange: second report the Gene-Tox Program”, *Mutation Research*, 297: 101–180 (1993).
- J.M. Parry, M. Kirsch-Volders, “Special issue on *in vitro* MN trial”, *Mutation Research*, 702: 132-134 (2010).
- K. McPherson, “Commentary: Antidepressants and breast cancer risk”, *International Journal of Epidemiology*, 32: 966–967 (2003).
- L. Hagmar, S. Bonassi, U. Stromberg, A. Brogger, L.E. Knudsen, H. Norppa, C. Reuterwall, “Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH)”, *Cancer Research*, 58 (18): 4117-4121(1998).
- M. Çetin, C. Açikel, “Meta-analizler ışığında: bütün antidepresanlar aynı mıdır?”, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19: 87-92 (2009).
- M. Fenech, “Cytokinesis-block micronucleus cytome assay”, *Nature Protocols*, 2(5): 1084-1104 (2007).
- M. Fenech, “The *in vitro* micronucleus technique”, *Mutation Research*, 455 (1-2): 81-95 (2000).
- M. Fenech, W.P. Chang, M. Kirsch-Volders, N. Holland, S. Bonassi, E. Zeiger, “Human Micronucleus project. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures”, *Mutation Research*, 534(1-2): 65-75 (2003).
- M. Kumari, A. Mukherjee, A. Chandrasekaran, “Genotoxicity of silver nanoparticles in *Allium cepa*” *Science of the Total Environment*, 407: 5243-5246 (2009).
- M. Terradas, M. Martin, L. Tusell, A. Genesca, “Genetic activities in micronuclei: Is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell”, *Mutation Research*, 705: 60-67 (2010).
- M.M. Moore, M. Honma, J. Clements, G. Bolcsfoldi, M. Cifone, R. Delongchamp, M. Fellows, B. Gollapudi, P. Jenkinson, P. Kirby, S. Kirchner, W. Muster, B. Myhr, M. O’Donovan, J. Oliver, T. Omoril, M.C. Ouldelhkim, K. Panti, R. Preston, C. Riach, R. San, L. F. Stankowski, A. Thakur, S. Wakuri, I. Yoshimura, “Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: International Workshop on Genotoxicity Tests Workgroup Report—Plymouth, UK 2002”, *Mutation Research*, 540: 127–140 (2003).
- M.O. Ali, O.A.S. El-Deen, O.M. El-Menshay, S. Bakery, “Genotoxic effects of fluoxetine on the chromosomes of bone marrow cells of pregnant mice”, *The International Association of Forensic Toxicologists*, August 26-30 (2001).
- M.S. Hassanane, N. Hafiz, W. Radwan, A.A. El-Ghor, “Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline”, *Drug and Chemical Toxicology*, 35(4): 450-455 (2012).
- M.S. Hassanane, N. Hafiz, W. Radwan, A.A. El-Ghor, “Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline”, *Drug and Chemical Toxicology*, 1-6 (2012).
- N. Kumar, A. Yadav, S. Gulati, Kanupriya, N. Aggarwal, R. Gupta, “Antigenotoxic potential of curcumin and carvacrol against malathion-induced DNA damage in cultured human peripheral blood and its relation to GSTM1 and GSTT1 polymorphism”, *Biomarkers and Genomic Medicine*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bgm.2015.02.002>, 1-7 (2015).
- N. Sebastià, D. Hervás, M. Almonacid, J.I. Villaescusa, J.M. Soriano, V. Sahuquillo, V. Esteban, J.F. Barquinero, G. Verdú, J. Cervera, E. Such, A. Montoro, “Sister chromatid exchange, (SCE), High-Frequency Cells (HFCs) and SCE distribution patterns in peripheral blood lymphocytes of Spanish adult smokers compared to non-smokers”, *Food and Chemical Toxicology*, 66: 107–112 (2014).
- N. Van Schaik, U. Graf, “Genotoxicity evaluation of five tricyclic antidepressants in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*”, *Mutation Research*, 260: 99–104 (1991).
- N. Zengin, D. Yüzbaşıoğlu, F. Ünal, S. Yılmaz, H. Aksoy, “The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate”, *Food and Chemical Toxicology*, 49: 763–769 (2011).
- N.P. Singh, M.T. McCoy, R.R. Tice, E.L. Schneider, “A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells”, *Experimental Cell Research*, 175: 184–191 (1988).

- OECD, "Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test", 478 (1984).
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), "OECD Guidelines for the Testing of Chemicals", Health Effects, 4: 471–486 (2008).
- Ö. Tunçer, "Depresyon ve somatizasyon", Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, 47-52 (1999).
- P. Pereira, J. Ganesini, C.S. Barbosa, G.F. Cassol, R.G.V. Borowski, V.F.S. Kahl, S.E. Cappelari, J.N. Picada, "Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models", Pharmacological Research, 59: 57-61 (2009).
- P.R. Perez, E. Madrigal-Bujaidar, C.S. Reyes, G.J. Perez, M.O. Velasco, D. Molina, "Sister chromatid exchanges produces by imipramine and desipramine in mouse bone marrow cells treated *in vivo*", Toxicology Letters, 132: 123-129 (2002).
- P.S. Chowdary, M.S. Rao, "Cytogenetic effects of amitriptyline hydrochloride in somatic and germ cells of mice", Toxicology Letters, 39(2-3): 199-204 (1987).
- Physicians' Desk Reference, 59th ed, Thomson PDR, Montvale, NJ, USA, (2005).
- R. Chandirasekar, B.L. Kumar, K. Sasikala, R. Jayakumar, K. Suresh, R. Venkatesan, R. Jacob, E.K. Krishnapriya, H. Kavitha, G.K. Ganeshda, Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk insmoking and smokeless tobacco users, Mutation Research, 767 (2014) 21–27.
- R. Gadassi, N. Mor, "Confusing acceptance and mere politeness: Depression and sensitivity to Duchenne smiles", J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat, 50: 8-14 (2016).
- R. Mateuca, N. Lombaert, P.V. Aka, I. Decordier, M. Kirsch-Volders, "Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring", Biochimie, 88 (11): 1515–1531 (2006).
- R. Sarıkaya, "Sodyum nitrit, sodyum nitrat, potasyum nitrit ve potasyum nitrat'ın genotoksik etkisinin somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile araştırılması", Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-110 (2005).
- R.A. El-Zein, S.Z. Abdel-Rahmanb, M.J. Hayb, M.S. Lopeza, M.L. Bondya, D.L. Morrisb, M.S. Legatorb, "Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate", Cancer Letters, 230: 284–291 (2005).
- R.D. Snyder, D. Ewing, L.B. Hendry, "DNA intercalative potential of marketed drugs testing positive in *in vitro* cytogenetic assays", Mutation Research, 609: 47–59 (2006).
- R.J. Preston, J.A. Skare, M.J. Aardema, "A review of biomonitoring studies measuring genotoxicity in humans exposed to hair dyes", Mutagenesis, 25(1): 17-23 (2010).
- R.P. Araldi, T.C.D. Melo, T.B. Mendes, P.L.D. Sa' Ju'nior, B.H.N. Nozima, E.T. Ito, R.F.D. Carvalho, E.B.D. Souza, R.D.C. Stocco, "Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review", Biomedicine & Pharmacotherapy, 72: 74–82 (2015).
- S. Bonassi, A. Znaor, M. Ceppi, C. Lando, W.P. Chang, N. Holland, M. Kirsch-Volders, E. Zeiger, S. Ban, L. Barale, M.P. Bigatti, C. Bolognesi, A. Cebulka-Wasilewska, E. Fabianova, A. Fucic, L. Hagmar, G. Joksic, A. Martelli, L. Migliore, E. Mirkova, M.R. Scarfi, A. Zijno, H. Norppa, M. Fenech, "An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans", Carcinogenesis, 28: 625–631 (2007).
- S. Garry, F. Nessler, E. Aliouat, J.M. Haguenoer, D. Marzin, "Assessment of genotoxic effect of benzo[a]pyrene in endotracheally treated rat using the comet assay", Mutation Research, 534(1-2): 33-43 (2003).
- S. Green, A. Auletta, J. Fabricant, R. Kapp, M. Marrandhar, C. Shen, J. Springer, B. Whitefield, "Current status of bioassays in genetic toxicology—the dominant lethal assay. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program", Mutation Research, 154: 49–67 (1985).
- S. Jyoti, Y.H. Siddique, S. Khan, F. Naz, R.F. Ali, "Effect on micronucleus frequency and DNA damage in buccal epithelial cells of various factors among pan masala and gutkha chewers", Oral Science International, 12 (2015) 9–14.
- S. Örsel, "Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar", Klinik Psikiyatri, Ek 4: 17-24 (2004).

- S. Shaheen, K.P. Rao, M.S. Rao, “Effect of nitroxazepine on bone marrow cells of mice”, *Toxicology Letters*, 44(1-2): 215-217 (1988).
- S. Sukumaran, A. Grant, “Differential responses ok sexual and asexual *Artemia* to genotoxicity by a reference mutagen: Is the comet assay a reliable predictor of population level responses?”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91: 110-116 (2013).
- S.B. Dorn, G.H. Degen, T. Müller, D. Bonacker, H.F. Joosten, J. Van der Louw, F.A.A. Van Acker, H.M. Bolt, “Proposed criteria for specific and non-specific chromosomal genotoxicity based on hydrophobic interactions”, *Mutation Research*, 628: 67-75 (2007).
- S.H. Doak, Y. Liu, C. Chen, “Genotoxicity and cancer, Adverse Effects of Engineered Nanomaterials”, 14: 243-261 (2012).
- S.H. Doak, Y. Liu, C. Chen, Genotoxicity and cancer, in: B. Fadeel, A. Pietroiusti, A.A. Shvedova (Eds.), *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials*, Academic Press, USA, 243-261 (2012).
- S.P. Bhatia, V.T. Politano, A.M. Api, “Evaluation of genotoxicity of nitrile fragrance ingredients using *in vitro* and *in vivo* assays”, *Food and Chemical Toxicology*, 59: 784-792 (2013).
- T. Beg, Y.H. Siddique, G. Ara, M. Gupta, J. Afzal, “Protective action of EGCG against anticancer drugs MMS and CP”, *The Internet Journal of Pharmacology*, 6(2): 1-7 (2009).
- T. Shibuya, K. Morimoto, “A review of the genotoxicity of 1-ethyl-1-nitrosourea”, *Mutation Research*, 297: 3–38 (1993).
- T.B. Kryston, A.B. Georgiev, P. Pissis, A.G. Georgakilas, “Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis”, *Mutation Research*, 711: 193-201 (2011).
- Y. Soysal, F.İ. Şahin, S. Menevşe, “İnsan lenfosit hücre kültüründe melatonin ve b-karotenin mitomisin C ile indüklenmiş kardeş kromatid değişimi sıklığı üzerine *in vitro* etkileri”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3): 23-29 (2008).
- Y.H. Cho, Y.J. Kim, Y.S. An, H.D. Woo, S.Y. Choi, C.M. Kang, H.W. Chung, “Micronucleus-centromere assay and DNA repair gene polymorphism in lymphocytes of industrial radiographers”, *Mutation Research*, 680: 17-24 (2009).
- Z. Kotan, A. Sarandöl, S.S. Eker, C. Akkaya, “Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler”, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1: 22-35 (2009).
- Z. Zemanova, K. Michalova, H. Buryova, J. Brezinova, K. Kostylkova, D. Bystricka, M. Novakova, I. Sarova, S. Izakova, L. Lizcova, S. Ransdorfova, Z. Krejcik, M.D. Merkerova, A. Dohnalova, M. Siskova, A. Jonasova, R. Neuwirtova, J. Cermak, “Involvement of deleted chromosome 5 in complex chromosomal aberrations in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS) is correlated with extremely adverse prognosis”, *Leukemia Research*, 38: 537–544 (2014).