



**DEPRESYON VE KAYGI BOZUKLUĞU
TEDAVİSİNDE KULLANILAN FLUOKSETİN
HİDROKLORÜR'ÜN GENOTOKSİK AKTİVİTESİNİN
İN VİTRO YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Sabina GULİYEVA

Eskişehir 2025

**DEPRESYON VE KAYGI BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN
FLUOKSETİN HİDROKLORÜR'ÜN GENOTOKSİK AKTİVİTESİNİN *İN*
VİTRO YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Sabina GULİYEVA

Yüksek Lisans

Biyoloji Anabilim Dalı

Moleküler Biyoloji Bilim Dalı

Danışman: Berrin AYAZ TÜYLÜ

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Nisan 2025

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sabina GULİYEVA'nın DEPRESYON VE KAYGI BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN FLUOKSETİN HİDROKLORÜR'ÜN GENOTOKSİK AKTİVİTESİNİN *İN VİTRO* YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI başlıklı çalışması 11/04/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Biyoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvan Adı Soyadı

İmza

Üye	: Prof. Dr. Berrin AYAZ TÜYLÜ	
Üye	: Doç. Dr. Emel ERGENE	
Üye	: Prof. Dr. Mustafa UYANOĞLU	

Prof. Dr. Harun BÖCÜK

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

11/04/2025

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm Yüksek Lisans đrencisi Sabina GULİYEVA, DEPRESYON VE KAYGI BOZUKLUğU TEDAVİSİNDE KULLANILAN FLUOKSETİN HİDROKLORÜR'N GENOTOKSİK AKTİVİTESİNİN *İN VİTRO* YÖNTEMLERLE ARAşTIRILMASI başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımca incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

Tez Daniřmanı

Prof. Dr. Berrin AYAZ TÜYLÜ

ÖZET

DEPRESYON VE KAYGI BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN FLUOKSETİN HİDROKLORÜR'ÜN GENOTOKSİK AKTİVİTESİNİN *İN VİTRO* YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Sabina GULİYEVA

Biyoloji Anabilim Dalı

Moleküler Biyoloji Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Nisan 2025

Danışman: Prof. Dr. Berrin AYAZ TÜYLÜ

Genotoksisite hücrelerin genetik materyaline yönelik doğrudan ve dolaylı toksisitedir. İlaçların çoğunun mutajenik, genotoksik ve klastojenik yan etkisi olduğu için uzun süre ilaç tedavisinin faydaları ve zararlarının araştırılması çok önemlidir. Bu tez çalışmasında dünyada yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olan Fluoksetin hidroklorür' ün (6,8.10 ve 12 µg/mL) farklı dozlarının insan periferik lenfositleri üzerinde genotoksik etkisi *in vitro* Sitokinez Bloklanmış Mikronükleus testi (CBMN) ve Comet testi ile araştırılmıştır.

CBMN testinden elde edilen verilere göre hücre proliferasyon indeksi (CPI) 24 saatlik maruziyette yalnız en yüksek doz (12 µg/mL), 48 saatlik maruziyette ise 10 ve 12 µg/mL dozlarda kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir. MN miktarı bakımından ise 24 ve 48 saatlik maruziyette doza ve süreye bağlı olarak kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir. Comet testi ile elde edilen verilere göre Fluoksetin hidroklorür' ün yüksek dozları DNA hasarı parametrelerinden olan kuyruk uzunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğuna göre negatif kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir. Bu çalışma sonucunda Fluoksetin hidroklorür 'ün doz miktarındaki artışa ve maruziyet süresine bağlı olarak insan lenfosit hücrelerinde genotoksik, sitotoksik ve sitostatik etkiler göstere bileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların çeşitli *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle yapılan çalışmalarla doğrulanması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Genotoksisite, Fluoksetin hidroklorür, Comet testi, CBMN testi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE GENOTOXIC ACTIVITY OF FLUOXETINE HYDROCHLORIDE USED IN THE TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDER BY *IN VITRO* METHODS

Sabina GULİYEVA

Department of Biology

Programme in Molecular Biology

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, April, 2025

Supervisor: Prof. Dr. Berrin AYZ TÜYLÜ

Genotoxicity is the direct and indirect toxicity of cells to their genetic material. Since most of the drugs have mutagenic, genotoxic and clastogenic side effects, it is very important to investigate the benefits and harms of drug therapy for a long time. In this thesis, the genotoxic effect of different doses of Fluoxetine hydrochloride (6,8,10 and 12 µg/mL), an antidepressant widely used in the world, on human peripheral lymphocytes was investigated by the Cytokinesis-Blocked Micronucleus test (CBMN) and the Comet test *in vitro*.

According to the data obtained from the CBMN test, the cell proliferation index (CPI) showed a significant difference compared to control group only at the highest dose (12 µg/mL) at 24 hours exposure and at 10 and 12 µg/mL doses at 48 hours exposure. In terms of the amount of MN, it showed a significant difference compared to the control group at 24 and 48 hours of exposure depending on the dose and time. According to the data obtained by Comet test, high doses of fluoxetine hydrochloride showed statistically significant differences with the negative control group in terms of tail length, tail moment and tail density, which are DNA damage parameters. As a result of this study, it was concluded that Fluoxetine hydrochloride may show genotoxic, cytotoxic and cytostatic effects in human lymphocyte cells depending on the increase in dose amount and exposure time. It is recommended that these results be confirmed by studies using various *in vivo* and *in vitro* methods.

Keywords: Genotoxicity, Fluoxetine hydrochloride, Comet assay, CBMN assay.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, karşılaştığım zorlukları aşmamda sabır ve anlayışla her zaman bana destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Berrin AYAZ TÜYLÜ'ye,

Hayatımın her anında yanımda olan, bana karşılıksız sevgiyi öğreten, maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen, en büyük motivasyon kaynağım aileme, tanıştığım günden bu yana her zaman bana destek olan, enfes yemekleri ile sadece karnımı değil ruhumda doyuran, canım arkadaşım Aydan İZATULLAYEVA'ya,

Laboratuvar çalışmalarım boyunca bana her şeyi büyük bir sabırla öğreten, tez yazım süresinde benden desteğini hiç esirgemeyen, beni hep motive eden sevgili Bahar KÖKLÜ 'ye,

Her zaman hayallerimi destekleyen, tüm stresime, kahrıma hiç düşünmeden çare bulan, bana dünya üzerinde bu kadar büyük bir aşkın var olabileceğini gösteren ve en güzel şekilde yaşatan, yanımdayken huzur bulduğum, güzel kalpli sevgilim Gürkan TEKBAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Sabina GULİYEVA

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Sabina GULİYEVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
DANIŞMAN ONAYI	iv
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GÖRSELLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Depresyon.....	4
2.1.1. Antidepresanlar	5
2.1.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Monoamin oksidaz inhibitörleri.....	6
2.1.4. Trisiklik antidepresanlar	7
2.1.5. Serotonerjik-noradrenalin gerialım inhibitörleri	9
2.1.6. Seçici noradrenerjik gerialım inhibitörleri	9
2.1.7. α -2 Adrenoreseptör antagonistleri	10
2.1.8. Noradrenalin-dopamin gerialım inhibitörleri	11
2.2. Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri.....	11
2.2.1. Seçici serotonin gerialım inhibitörleri yan etkisi	13
2.2.2. Seçici serotonin gerialım inhibitörleri etki mekanizmi.....	14
2.3. Fluoksetin Hidroklorür	15
2.3.1. Fluoksetin hidroklorürün yan etkileri.....	16
2.3.2. Fluoksetin hidroklorürün farmakokinetiği	17

2.3.3. Fluoksetin etki mekanizması.....	18
2.3.4. Fluoksetin ile yapılan çalışmalar.....	20
2.4. Çalışmada Kullanılan Genotoksisite Testleri	24
2.4.1. Sitokinez bloklama mikronükleus yöntemi (CBMN)	24
2.4.2. Tek hücreli jel elektroforezi (Comet) yöntemi	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. CBMN Testi	27
3.1.1. Test edilecek maddenin dozlarını belirleme	27
3.1.2. Kullanılan ekipmanlar ve kimyasal maddeler	27
3.1.3. Lenfosit kültürü	27
3.1.4. Kullanılacak lamaların temizlenmesi.....	28
3.1.5. Test maddelerinin uygulanması	28
3.1.6. Lenfositlerin izolasyonu	28
3.1.7. Preparatların hazırlanması.....	29
3.1.8. Preparatların boyanması	29
3.1.9. Hücre proliferasyon indeksinin (CPI) hesaplanması.....	29
3.1.10. Mikronükleus sayımı.....	30
3.1.11. İstatiksel analiz	30
3.2. Comet Testi.....	30
3.2.1. Comet testinde kullanılan ekipman ve kimyasal maddeler	30
3.2.2. Comet yöntemi için kullanılacak dozların belirlenmesi	30
3.2.3. Deneyde kullanılan solüsyonların hazırlanması	31
3.2.4. Deneyde kullanılacak lamaların hazırlanması	31
3.2.5. Lenfosit izolasyonu.....	31
3.2.6. Tripan mavisi ile canlılık testi	32
3.2.7. Lizis.....	32
3.2.8. Elektroforez	33
3.2.9. Nötralizasyon	33
3.2.10. DNA'nın boyanması ve cometlerin görüntülenmesi	33
3.2.11. İstatistiksel analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35

4.1. Fluoksetin Hidroklorür'ün Mikronükleus Oluşumu ve Hücre Proliferasyonu Değeri Üzerine Etkisinin İncelenmesi	35
4.2. Fluoksetin Hidroklorür 'ün DNA Hasarı Üzerine Etkisi	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
KAYNAKÇA.....	48
ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Fluoksetin'in dozları ile 24 ve 48 saatlik muamele sonrası insan lenfosit hücrelerinde ortalama CPI değerleri ve MN sayısı	37
Tablo 4.2. Fluoksetin'in dozlar ile 2 saat muamele edilmiş insan periferik lenfosit hücrelerindeki DNA hasarı.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. SSGİ antidepresanların etki mekanizması (Etievant, 2020).....	15
Şekil 2.2. Fluoksetin hidroklorür' ün yapısal formülü (M Abo-Ouf,2018).....	16
Şekil 2.3. Fluoksetin hidroklorür 'ün etki mekanizması (Harris, 1995).	20
Şekil 4.1. Dört çekirdekli lenfosit hücreleri (40X)	35
Şekil 4.2. Mikronükleuslu iki çekirdekli lenfosit hücre (40x).....	36
Şekil 4.3. Tek çekirdekli ve çekirdek anomalili lenfosit hücresi (40X)	36
Şekil 4.4. Fluoksetin hidroklorür'ün 24 ve 48 saat maruziyet sonrası CPI değerleri.....	38
Şekil 4.5. Fluoksetin hidroklorür' ün 24 ve 48 saat maruziyet sonrası MN değerleri.....	39
Şekil 4.6. Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk uzunluk değerleri	42
Şekil 4.7. Fluoksetin hidroklorür' ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk yoğunluk değerleri.....	43
Şekil 4.8. Fluoksetin hidroklorür' ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk momenti değerleri	43

GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 4.1. 2 saat boyunca 10 µg/mL Fluoksetin hidroklorür dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X).....	40
Görsel 4.2. 2 saat boyunca 12 µg/mL Fluoksetin hidroklorür dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X).....	40
Görsel 4.3. 2 saat boyunca 50 µM H ₂ O ₂ dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X).....	41



SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

CPI	: Hücre proliferasyon indeksi
cm	: Santimetre
CBMN	: Sitokinez bloklanmış mikronükleus testi
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
DMSO	: Dimetilsülfoksit
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
SNGİ	: Serotonerjik-noradrenalin gerilimi inhibitörleri
KCl	: Potasyum klorür
SSGİ	: Seçici serotonin gerilim inhibitörleri
NaSSA	: α -2 Adrenoreseptör antagonistleri
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asit
SERT	: Serotonin taşıyıcısı protein
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HNO ₃	: Nitrik asit
KCl	: Potasyum klorür
5-HT	: Serotonin
W	: Watt
μ g	: Mikrogram
gr	: Gram
V	: Volt
L	: Litre
MCF7	: Meme kanseri hücre hattı
NIH-3T3	: Fibroblast hücre hattı
NMA	: Yüksek erime sıcaklığına sahip agaroz
KKD	: Kardeş kromatit değişimi
SD	: Standart sapma
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre

MMC	: Mitomisin C
PBS	: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
MN	: Mikronükleus
ATP	: Adenozin trifosfat
μL	: Mikrolitre
BBB	: Kan-beyin bariyeri
NaCl	: Sodyum klorür
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
NaH_2PO_4	: Mono sodyum fosfat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NMA	: Normal erime sıcaklığına sahip agaroz
EtBr	: Etidyum bromür
SNGİ	: Serotonerjik-noradrenalin gerilimi inhibitörleri
mg	: Miligram
NGİ	: Seçici noradrenerjik gerilimi inhibitörleri

1. GİRİŞ

Depresyon toplumda yaygın görülen nöropsikiyatrik bozukluklardan biridir (Rc, 2005). Depresyon ruhsal bozukluk, sürekli mutsuzluk, hayattan keyif alamama, iştahsızlık, yorgunluk, enerji eksikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik, konsantre olma ve çalışma kapasitesinin azalması gibi belirtilerle kendini gösteren zihinsel bir hastalıktır (Wittchen,2010, Лымаев, 2019). Bireyin genetik yatkınlığı, merkezi sinir sistemindeki nörotransmitterdeki bozukluk, stres, yetersiz uyku, psikolojik travma olayları depresyon riskini artırır (Duman, 2000). Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından depresyon en sık tanı konulan bir ruhsal hastalık olarak değerlendirilmiştir ve dünya genelinde 300 milyona yakın insan bu zihinsel hastalıktan etkilenmektedir (Price, 2021).

Depresyon tedavisinde bazı psikoterapi yöntemleri, antidepresan ilaç kullanımı ve elektrokonvülsif terapi en etkili tedavi yöntemleridir. (Holtzheimer, 2006). Depresyon tedavisinin ilk basamağı olarak kabul edilen antidepresan ilaçlar ilk kez 1952’te tüberküloz hastalığının tedavisi araştırılırken keşfedilmiştir. Tüberküloz tedavisinde etkili olan antimikobakteriyel ajan İproniazid ve İmipraminin kullanan hastaların daha neşeli ve fiziksel olarak daha aktif oldukları gözlemlenmiştir (Crane,1965). Psikofarmakoloji ve psikiyatri alanında bugün de hala kullanılmakta olan psikoaktif ilaç grupları trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidazlar inhibitörlerin 1950’lerde klinik olarak kullanılmaya başlaması antidepresanların keşfine yönelik ilk önemli adımı olmuştur (López-Muñoz, 2009). Bunun yanı sıra,1980’te SSGİ’lerin depresyonun tedavisinde kullanılması yeni antidepresan gruplarının klinik olarak kullanılmasının önünü açmıştır (López-Muñoz,2016).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri tüm dünyada en çok reçete edilen ikinci antidepresan ilaç sınıfıdır (Andrews, 2015). SSGİ’ler sosyal fobi, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluklar, bulimia, travma sonrası stres gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Fasipe, 2018). SSGİ’ler hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir profile sahiptirler. SSGİ’ler serotonin taşıyıcısı olan SERT proteinini inhibe ederek sinaptik boşlukta serotoninin (5-HT) miktarı arttırlar, böylece antidepresan etki gösterirler (Oberlander, 2009).

1988 yılında ilk SSGİ olan Fluoksetin hidroklorür Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından antidepresan ilaç olarak onaylanmıştır (Ferguson, 2001). O tarihten bugüne Fluoksetin hidroklorür dünyada en çok reçete edilen antidepresan ilaç haline gelmiştir. Fluoksetin hidroklorür yaşlılarda, ergenlerde, hamile kadınlarda majör depresyon,

bulimia nevroza, adet öncesi disforik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidir (Ascher-Svanum, 2004).

Fluoksetin hidroklorür, oral olarak alındıktan sonra gastrointestinal sisteminden aktif olarak absorbe edilir. Fluoksetin hidroklorür oldukça yüksek bir lipofilik yapıya sahiptir ve kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçiyor. Fluoksetin plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu sayesinde Fluoksetinin ve aktif metaboliti olan norfluoksetin vücutta geniş bir dağılım hacmine sahip olur (Perez-Caballero, 2014). Fluoksetin de diğer SSGİ'ler kimi bir hücre zarı proteini olan SERT'i bloklayarak antidepresan etki gösterir. Fluoksetin serotonin taşıyıcı proteinine karşı yüksek bir afiniteye, diğer nörotransmitterlerle ise kısıtlı bir afiniteye sahiptir (Fabre, 2003). Fluoksetinin SERT proteinlerine bağlanarak serotonin (5-HT) geri alımı pompasına etki eder. Bu sayede başlangıçtaki serotonin artışı akson uçlarında olmaz, sadece hücre gövdesi ve dentritlerde gözlemlenir. Bunun sonucunda serotonerjik hücrelerin tetiklenme oranı inhibe edilir ve sinaptik yarıktaki serotonin salınımı artar (Brambilla, 2005). Sinaptik boşlukta serotonin miktarının artması sonucunda 5-HT₁ otoreseptörü uyarılır. Bu otoreseptörün uyarılması sonucunda serotonin salınımı engellenir. Fluoksetinin uzun süre kullanımı bu otoreseptörlerin etkinliğini azaltır ve serotonin salınımı artırır. Buda Fluoksetin'in antidepresan etkisinin 2-4 hafta sonra göstermesini açıklamaktadır (Sghendo, 2012). Fluoksetin etkili bir antidepresan olmasına rağmen kaygı, cinsel fonksiyon bozukluğu, sindirim sistemi problemleri ve uykusuzluk gibi yan etkilere sebep olabilir (de Oliveira, 2016).

Genotoksisite, herhangi bir ilacın güvenilirliğini değerlendirme sürecinde kapsamlı olarak incelenmesi gereken çok önemli bir toksikolojik faktördür. Genotoksik gen mutasyonlarını, kromozomal mutasyonları belirlemek ve genotoksik olabilecek kimyasalların değerlendirilmesi için çeşitli *in vitro* ve *in vivo* testler mevcuttur. Genetik toksisite testleri, günümüzde kanser araştırmaları, herhangi bir kimyasal maddelerin kanserojen potansiyeli ve genetik etkilerini öğrenmek için zorunlu bir gereklilik haline gelmiştir (Nersesyan, 2016, Gonzalez, 2016). SSGİ grup antidepresan ilaçlar hastalar tarafından uzun süre kullanılan ilaçlar olduğundan, bu ilaç grubunun genotoksik ve karsinojenik etkileri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (Behravan,2015).

Fluoksetin hidroklorür dünya en çok reçete edilen SSGİ grup antidepresanlarından biri olsa da insan hücreleri üzerindeki genotoksik ve sitotoksik etkileri hala tam olarak bilinmemektedir (Dilbaz, 2001).

Fluoksetin hidroklorürün genotoksik ve sitotoksik etkileri farklı *in vivo* ve *in vitro* testler kullanılarak incelenmiştir. Yapılan literatür taraması sonucunda Fluoksetin hidroklorür'ün bir teste negatif yanıt verirken başka bir teste pozitif yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik ve sitotoksik potansiyelinin çeşitli testler kullanılarak incelenmesine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Fluoksetin hidroklorür'ün sağlıklı insan periferik kan lenfositleri üzerindeki potansiyel klastojenik etkileri Sitokinez bloklanmış mikronükleus (CBMN) yöntemi ile, DNA üzerindeki genotoksik etkileri ise Tek hücreli jel elektroforez (Comet) yöntemi ile incelenmiştir. Bu testler *in vitro* ortamda sağlıklı iki donörden alınmış kandan izole edilmiş periferik lenfosit hücreleri üzerinde uygulanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar insan sağlığı bakımından incelenerek karşılaştırılıp değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Dünyada en yaygın psikiyatrik hastalıklardan biri olan depresyonun dünya nüfusunun yaklaşık %20'sini etkilediği tahmin edilmektedir. (Keck, 2010). Depresyon psikolojik bir rahatsız olmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önümüzdeki yıllarda stres ve kardiyovasküler sistemden kaynaklı en yaygın ölüm nedeni olacağı düşünüyor. (Schechter,2005).

Depresyonun görülme sıklığı erkeklere göre kadınlarda %50 daha fazladır. Depresyon hamile ve doğum sonrası kadınların %10' undan fazlasını etkilemektedir. (Woody, 2017). Depresyon aynı zamanda ciddi sosyal ve eğitimsel bozukluklara, madde kullanımı, obezite, kalp krizi, felç, osteoporoz, demans ve diyabet gibi diğer ciddi sağlık sorunları için bir risk faktörü olabilir. Tedavi edilmediğinde yaşam süresini kısaltma potansiyeline sahiptir (Keck, 2010). Çünkü tedavi edilmeyen depresif bireyler yetersiz beslenir ve aylarca bazen yıllarca huzursuzluk hissi yaşarlar. Bu da hastalarda enfeksiyonlara ve kardiyovasküler sorunlara sebep olur (Avery,1976). Depresyon ayrıca intihar ve intihar davranışları ile de yakından bağlantılıdır.

Depresif bozukluğa sahip her üç kişiden biri hayatında en az bir kez intiharı düşünmektedir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her sene 200 bine yakın hasta intihar girişiminde bulunuyor. Bunlardan 30 bine yakını ise ölümle sonuçlanmaktadır (Hirschfeld,1997).

Depresyon tedavisi, bireylerin ihtiyaçlarına ve durumun şiddetine bağlı olarak çeşitli tedavi yöntemlerini içerebilir. Depresyon tedavisinde elektrokonvülsif terapi, psikoterapi ve farmakoterapi en çok tercih edilen tedavi yöntemleridir (Goldman,1999). Elektrokonvülsif terapi, genellikle psikotik depresyonu olanlar, antidepresanları tolere edemeyenler ve birkaç ay veya daha uzun süre tedaviye dirençli depresyon yaşayan bireyler için önerilen, depresyon tedavisinde oldukça etkili bir yöntemdir (Lefebvre,2023). Psikoterapi yöntemi, eğitimli bir terapistin yardımı ile hastanın duygusal zihinsel ve davranışsal sorunlarını değiştirmek için tasarlanmış kişiler arası güvene dayanan bir süreç olarak tanımlanır (Roth,2006). Artan depresyon oranları terapötik yöntemlerin uygulanabilirliğini azaltmaktadır. Bu sebepten de depresyonun tedavisinde birincil tedavi yöntemi olarak antidepresan ilaçlar kullanılmaktadır (Duval, 2006).

2.1.1. Antidepresanlar

Depresyon yaygın bir şekilde görülen bir rahatsızlıktır, sıkıntıya, fonksiyonel bozukluğa, intihar eğiliminde artışa, artan sağlık bakım maliyetlerine ve verimlilik kayıplarına neden olmaktadır. Depresyon tek başına ve bazı genel tıbbi hastalıklarla beraber görüldüğünde de etkili tedaviler uygulanabilmektedir. Hafif depresyon hastalarının tedavisinde antidepresan ilaçlar, bipolar bozukluk, psikotik bozukluklar, intihar riski taşıyan hastalar ve madde kullanım bozuklukları gibi karışık psikiyatrik bozukluklar olan veya tedaviye dirençli hastalıkların (hastaların yaklaşık %20'si) tedavisinde hem antidepresan ilaçlar hem de özel tedavi yöntemleri olan elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi, bilişsel davranışçı psikoterapi yöntemleri kullanılmaktadır (Goldman, 1999). Hastaların ortalama %65'i antidepresan ilaç tedavisine olumlu yanıt vermekte ve tamamen tedavi olmaktadır (Steffens, 1997).

Depresyon ve bazı ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar beyindeki kimyasallara etki ederek nörotransmitterlerin değişimini normalleştirir, bu da hastanın ruh halini iyileştirmeye, stresi azaltmaya, duygusal denge sağlamaya ve iştahı düzenlemeye yardımcı olur. (Taylor, 2005). Dünya genelinde antidepresan ilaç sınıfına giren çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Antidepresan ilaçların esas hedefi sinaptik yarıқта serotonin (5-HT) veya norepinefrin miktarını arttırmayı hedeflemektedir. (Bschor, 2010). Antidepresan ilaçların iyileştirici etkisinin ilaç tedavisine başladıktan 1 ile 2 hafta sonra kendini gösterdiği gözlemlenmiştir (Harvey, 2000). Uygulanması gereken klinik kurallara göre doktorun tedaviyi değiştirmeyi düşünmeden önce bir hastanın en az 6 hafta süre ile antidepresanın yeterli dozda kullanılması gerekir. Öte yandan, bu ilaçların sinaptik etkileri hastanın ilacı kullanmasından birkaç saat sonra gerçekleşir (Harvey, 2000). Antidepresan ilaçların seçimi, hastanın klinik semptomları, tıbbi geçmişi ve ilacın yan etki profili gibi faktörlere bağlı olarak yapılmalıdır (Nash, 2007).

2.1.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması

Antidepresanlar, etkiledikleri nörotransmitter sistemlere yani etki mekanizmasının özelliklerine göre temel sınıflara ayrılırlar (Stahl, 2000).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)

Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Seçici Serotonin geri alım İnhibitörleri (SSGi)

α -2 Adrenoreseptör antagonistleri (NaSSA):

Seçici noradrenerjik geri alım inhibitörleri (NGi)

Noradrenalin-dopamin gerialım İnhibitörleri (NDGi)

Serotonerjik-noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNGi)

Antidepresan ilaç seçerken depresyonun türü ve şiddeti, ilacın etki mekanizması ve yan etkiler, ilacı kullanacak hastanın sağlık durumu, hastanın daha önce kullandığı antidepresan ilaçlar ve ilacın etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır (Örsel,2004).

2.1.3. Monoamin oksidaz inhibitörleri

Monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) antidepresan etkisi, 1951’de tüberküloz hastalığının tedavisini zamanı tesadüfen tespit edilmiştir (Amsterdam,2006) Bu antitüberküloz ilacın MAO enzimini engelleyerek depresyonda etkili olduğu bulunmuştur (Outfitters,2007). MAOI’leri piyasa sürüldüğü ilk zamanlarda depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktaydı, ancak zamanla oluşan toksisiteleri ve akut hipertansif reaksiyonları sebebiyle doktorlar tarafından daha az reçete edilmeye başlandı. MAOI’leri, atipik depresyon, tedaviye dirençli depresyon, panik bozukluğu (agorafobi ile ve agorafobi olmadan), obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, Parkinson hastalığı, anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkilidirler (Culpepper,2012).

Monoamin oksidaz, beyinde ve başka birçok organda rastlanan mitokondriye bağlı bir enzim türüdür (Yang,1974). Monoamin oksidaz enzimin iki farklı izoformu mevcuttur: MAO-A ve MAO-B. Enzimin izoformların sekansları birbirine benzerdir. Bu izoformlar ancak substrat-inhibitör algılama bölgeleri ve doku dağılımları bakımından birbirine farklılık gösterirler (Youdim.2006). Monoamin oksidaz enzimi noradrenalin, tiramin, serotonin ve diğer aminlerin, pasif asit türlerinin oksidatif parçalanmasını katalize etmektedir. Bu biyolojik aminlerin bir kısmı ruh halindeki değişimlere yol açtığından, MAO enzimindeki değişimlerin duygudurum gelişimini etkilediği gözlemlenmiştir (Youdim, 1972).

Monoamin oksidaz inhibitörleri karaciğerde, beyinde, bağırsaklarda ve diğer doku hücrelerinde bulunan Monoamin oksidaz enzimin katalitik aktivitesini bloke edebilir ve çeşitli monoaminlerin parçalanma proseslerini engelleyebilir. Monoamin oksidaz enziminin bloke edilmesi sayesinde merkezi sinir sisteminde toplanan monoamin nörotransmitterlerinin yani serotonin, dopamin vb. üretimi artar. MAO inhibitörleri grubuna giren ilaçlar, MAO enziminin gereğinden fazla üretildiği bazı hastalık durumlarında iyileştirici ilaçlar olarak kullanılabilir. MAO inhibitörleri, monoamin oksidasyon sürecini engelleyerek bu tür nörotoksik yan ürünlerin oluşumunu önler (Kristal,2001). MAOI’leri, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak

sınıflandırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olan MAOI'ler, Monoamin oksidaz enzimine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak enzimi kalıcı olarak inhibe ederler. Bu zaman enzimin yeniden çalışması için vücudun yeni MAO enzimleri üretmesi gerekmektedir. Enzimin yeniden üretim süreci ise yaklaşık 7 ila 10 gün sürmektedir. Monoamin oksidaz inhibitörleri MAO-A veya MAO-B için seçicidir ya da seçici değildir (Edinoff,2022). MAOI'leri depresyon üzerinde bir etkisinin olabilmesi için MAO-A enziminin inhibe etmesi gerçekleşmelidir. Yüksek dozlarda, oral olarak alınan Monoamin oksidaz inhibitörleri MAO-B enzimine karşı seçiciliğini kaybeder ve böylece antidepresan etkiler gösterir (Outfitters, 2007).

MAOI'leri en yaygın yan etkileri arasında uykusuzluk, huzursuzluk, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, mide bulantısı, uzun zaman kullanım sonrası kilo artışı, ödem, kas ağrıları, kas spazmları, uyuşma ve cinsel işlev bozukluğu gözlenmiştir. Nadir görülen yan etkileri serotonin sendromu ve peynir reaksiyonudur (Wimbiscus, 2010).

Beslenme yoluyla alınan tiramin ve diğer etkili sempatomimetik aminler bağırsakta ve karaciğerde MAO-A enzimi yardımıyla metabolize edilir. Bunun sonucunda tiraminin kan damar sistemine girişi engellenir MAO-A enziminin Monoamin Oksidaz İnhibitörleri vasıtasıyla inhibisyonu bu önleyici etkiyi zayıflatır ve sempatik sinir sinapslarından noradrenalin salınımını uyararak kan dolaşımına yüksek miktarda tiramin geçmesine sebep olur. Bu da kan basıncında ani bir artışa yol açarak baş ağrısı, çarpıntı, bulantı, yüksek tansiyon, kalp ritim bozuklukları ve inmeye neden olabilir, hatta ölümle sonuçlanabilir. Peynir reaksiyonu durumdan korunmak için diyet uygulamak gereklidir (Youdim,2006).

Serotonin sendromu, merkezi sinir sisteminde bulunan fazla miktarda serotonin aktivitesinden meydana gelir. Karın bölgesinde ağrı, ishal, kızarma, terleme, hararet, kaslarda sertlik, uyuşukluk, mental durum değişiklikleri, sarsıntı ve miyoklonus, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler şok ve muhtemelen ölümle sonuçlanır. Peynir reaksiyonu riski MAOI sınıfı antidepresanlara özgü olsa da serotonin sendromu tüm serotonerjik antidepresanlarla meydana gelebilir (Gelenberg, 2010).

2.1.4. Trisiklik antidepresanlar

Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 yıldır kullanılmakta olan trisiklik antidepresanlar (TSA) uygun fiyatlıdır ve bu ilaçlar majör depresyon tedavisinde etkilidirler (Rickels, 1978). Trisiklik antidepresanlar merkezi sinir sisteminde noradrenalin ve serotonin geri alımının engelleyerek iyileştirici etki gösterirler. Trisiklik

antidepresanların panik atak bozukluğu, yeme bozuklukları ve kronik ağrı sendromları gibi depresyon dışındaki diğer rahatsızlıklarda farklı nörotransmitterlerle etkileşimleri bu hastalıkların tedavisinde klinik destek sağlamaktadır. Diğer antidepresanlar olduğu gibi, TSA'ların iyileştirici etkisi birkaç hafta uygulandıktan sonra gözlemlenir (Nelson, 1991). Trisiklik antidepresanlar major depresif bozukluk, kaygı bozuklukları, Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), fibromiyalji, migren ve uyku bozukluklarının tedavisinde etkilidir (Baldaçara, 2024).

Trisiklik antidepresanlar ile tedavi zamanı kullanımının bırakılmasının en yaygın nedeni onların antikolinergik yan etkilere sahip olmasıdır. Bu yan etkiler arasında ağız kuruluğu, kabızlık, idrar gecikmesi, bulanık görme, çarpıntı ve hafıza sorunu yer almaktadır. TSA'lar beyindeki histamin reseptörlerini inhibe ederek sakinleştirme, uyuşukluk ve kilo alımına da sebep olabilirler. Ayrıca, TSA'ların kullanımı zamanı 5-HT₂ reseptörlerinin engellenmesi hipotansiyon, dopamin D₂ reseptörünün engellenmesi ise ekstrapiramidal hareket bozukluklarına ve yüksek prolaktin hormonu düzeylerine sebep olabilir. TSA tedavisi sırasında kan basıncı düşüklüğü, baş dönmesi ve kardiyotoksikite meydana gelebilir çünkü bu bileşikler adrenerjik reseptör karşıtı özelliklere sahiptir. TSA'ların kardiyotoksisitesi, kalp hastalığı olan hastalarda ciddi, hayatı tehdit edici ve endişe verici mahiyetine sahiptir. Bu durum özellikle iletim gecikmeleri, ritim bozuklukları ve diğer yan etkilerin ortaya çıktığı TSA doz aşımı durumunda geçerlidir (Glassman, 1993).

Trisiklik antidepresanların diğer antidepresanlar arasında en etkili grup olduğu ve serotonin geri alımını engellediği biliniyor. Trisiklik antidepresanlar 5-HT alımını engeller ve böylece serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirir. Aynı zamanda bu ilaçlar bir serotonin anti agonisti olarak 5-HT nöronlarındaki iletimi engellemektedir. Ancak Trisiklik antidepresanlar aynı zamanda Norepinefrin alımını da inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Trisiklik antidepresanlar, 5-HT alımını özellikle önemli ölçüde etkileyen üçlü aminler olarak tanınmaktadır. Trisiklik antidepresanlar, norepinefrin alımını serotonin alımından daha kuvvetli bir şekilde engelleyen desmetil türlerine kolay bir şekilde metabolize olurlar. Bununla birlikte, bazı TSA'lar sadece 5-HT alımını engellerken, Norepinefrin alımı üzerinde hiçbir etkiye sahip değildirler. Kısacası, Trisiklik antidepresanlar hem serotonin hem de Norepinefrin alımını etkilemektedir, bazı ilaçlar ise Norepinefrin alımını etkilemez veya önemsiz ölçüde engeller (Maj,1981).

2.1.5. Serotonerjik-noradrenalin gerialım inhibitörleri

Serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri, periferik yarıktta hem serotonin hem de norepinefrinin geri alımını engelleyen bir antidepresan grubudur (Sansone, 2014). Bu ilaç grubu Trisiklik antidepresanların yan etkilerinin sebep olduğu reseptör etkileşimleri olmadan hem serotoninini hem de noradrenalinin geri alımını engellerler. SNGİ sınıfı günümüzde üç farklı üyeden oluşmaktadır: venlafaksin, milnacipran ve duloksetin (Koch, 2003). Bu grup ilaçların her ne kadar etki mekanizması birbiriyle benzer olasa, genellikle birbirinden çok farklı olan kimyasal yapılara ve farklı farmakolojik özelliklere sahiptirler (Sansone, 2014). Serotonerjik-Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri serotonin(5-HT) taşıyıcılarını olan SERT proteinlerini ve Noradrenalin reseptörlerine kolaylıkla bağlanırlar. Diğer grup antidepresanların aksine başka reseptörlere karşı eğilim göstermezler. SNGİ'ler majör depresyon, ağrı bozuklukları, kaygı, menopozun vazomotor semptomları, stres tedavisinde kullanılmaktadır (Celikyurt,2012).

Serotonerjik-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörlerinin kullanımı zamanı ağız kuruluğu, terleme ve kabızlık gibi noradrenerjik uyarılma ile ilişkili yan etkiler ortaya çıkabilir (Montgomery, 2008). SNGİ'ler majör depresyon, ağrı bozuklukları, kaygı, menopozun vazomotor semptomları, stres tedavisinde etkilidirler (Celikyurt,2012).

SNGİ'ler sinaptik yarıktta hem serotonin (5-HT) hem de norepinefrin taşıyıcılarına bağlanarak bu nörotransmitterlerin geri alımını inhibe eder. Bu mekanizma sayesinde merkezi sinir sisteminde serotoninin ve noradrenalin miktarını artırır. Bu ilaçlar, kaygı bozukluklarının fizyopatolojisinde belirleyici rol oynayan merkezi serotonerjik ve noradrenerjik fonksiyon bozukluklarını tedavi edebilme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, Serotonerjik-noradrenalin gerialım inhibitörleri eş zamanlı olarak hem serotonin ile ilişkili saldırganlık ve norepinefrin ile ilişkili motivasyon bozukluğu gibi belirli fonksiyonlar üzerinde başarılı etkiler gösterebilirler (Dell'Osso, 2010).

2.1.6. Seçici noradrenerjik gerialım inhibitörleri

Kısa süre önce piyasaya sürülen Seçici noradrenalin gerialım inhibitörü serotonin (5-HT) taşıyıcılarına göre noradrenalin taşıyıcılarına karşı belirgin bir seçiciliği olan antidepresan sınıfıdır. Bu antidepresan grubu monoamin, histamin reseptörlerine karşı düşük afiniteye sahiptir (Wienkers,1999). Bu reseptörlere karşı afinitelerinin olmaması sayesinde Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü tedavisine zamanı antikolinerjik, kalp-damar ve yatıştırıcı advers gibi yan etkiler etkilerin az gözlemlenmektedir (Scates, 2000). Noradrenalin geri alım inhibitörleri, depresyon hastalarında merkezi sinir sisteminde

katekolamin (adrenalin, norepinefrin ve dopamin) seviyelerini artırarak tedavi edici etkiler sunmaktadır. Ayrıca, bazı antidepresanlarla tedavi zamanı ilk haftalarda serotonin düzeylerinin düşmesi hastalarda depresyonun dahada nüksetmesi neden olurken, Noradrenalin Geri alım inhibitörleri ile tedavi bu durumu engellemektedir. (Hajós, 2004).

Seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri, majör depresif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve anksiyete bozukluklar tedavisinde etkilidir. Seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri kullanımı zamanı ağız kuruluğu, mide bulantısı, sersemlik, iştah değişiklikleri, baş dönmesi, hipertansiyon, cinsel bozukluklar, ateş basması, ishal gibi çeşitli yan etkilere ortaya çıka bilir. Bu olumsuz etkiler bireylerden bireylere farklılık göstermektedir (Westanmo, 2005).

NGİ'lerinin etki mekanizması beyindeki noradrenalin düzeylerini yükseltmeye dayanmaktadır. Bu antidepresan grubu merkezi sinir sisteminde norepinefrin taşıyıcısını engelleyerek norepinefrinin sinaptik boşlukta daha fazla kalmasını sağlar. Seçici bir norepinefrin geri alım inhibitörleri norepinefrin geri alımını inhibe ederek sinaptik boşlukta norepinefrin konsantrasyonlarının keskin bir artışına sebep olur. Bunun ardından β - ve α 2-reseptörlerinin regülasyonuna ve duyarısızlaştırılmasına, ayrıca postsinaptik α 1-reseptörlerinin duyarlılığında önemli bir artış gözlemlenir. Noradrenerjik sistemde oluşan bu modifikasyon yoluyla bu antidepresan grubunun antidepresan etki gösterdiği düşünülmektedir (Brunello, 1998).

2.1.7. α -2 Adrenoreseptör antagonistleri

α -2 Adrenoreseptör antagonistleri, noradrenalin ve spesifik serotonin antidepresanları olarak nitelenebilecek eşsiz bir etki mekanizmasına sahip yeni antidepresanlardır. Hem noradrenerjik hem de serotonerjik nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkiye sahip olması güçlü klinik sonuçlara neden olmaktadır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ayrıntılı araştırma ve çalışmalar, bu antidepresan grubunun farklı tedavi yöntemleriyle tedavi edilen çok sayıda hastada gözle görülür düzeyde klinik fayda sağladığını ortaya koymuştur (Kasper, 1995).

α -2 adrenoreseptör antagonistleri, majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve uyku bozuklukları, somatizasyon semptomlarını tedavisinde etkilidirler (Kasper, 1997).

Bu antidepresanları kullanan hastalarda uykusuzluk, iştah artışı, kilo alımı, cinsel işlev bozukluğu, dikkat dağınıklığı, uyuşukluk, hafızanın bozulması ve çarpıntı gibi yan etkiler gözlemlenmektedir (Kent, 2000).

α -2 adrenoreseptör antagonistleri (NaSSA), merkezi sinir sistemindeki reseptörler üzerinde etkili olan bir antidepresan grubudur. Bu ilaçlar α -2 adrenerjik otoreseptörleri ve heteroreseptörler üzerinde kuvvetli antagonistik etkilere sahip oldukları gibi 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini de engelleme bilirler (Anttila, 2001). α -2 adrenoreseptör antagonistleri muskarinik, kolinerjik ve dopaminerjik reseptörlere az afinite gösterirler. Bu antidepresan sınıfı aynı zamanda H₁-histaminik reseptörlere yüksek bağlanma potansiyeline sahiptir (De Boer, 1988). Bu antidepresanlar kullanıldığında sinaptik yarıktaki norepinefrin ve serotonin salınımı artar ve beyindeki kimyasal dengenin düzenlenmesine katkıda bulunur (De Boer, 1995).

2.1.8. Noradrenalin-dopamin gerialım inhibitörleri

Noradrenalin-dopamin gerialım inhibitörleri noradrenalin ve dopamin taşıyıcılarını hedef alarak antidepresan etki gösterirler. Bu grup ilaçlar, zihinsel işlevin gelişmesine yardımcı olurken, aynı zamanda cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkileri de azaltma potansiyeline sahiptir (Wang, 2023). NDGI grubu antidepresanlardan olan Bupropion sadece depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Rahola, 2001).

NDGI'ler depresyon, sigarayı bırakmak, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile tetiklenen cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Dell'Osso, 2011). Bu antidepresan sınıfını kullanan hastalarda en sık karşılaşılan yan etkiler arasında mide bulantısı, uykusuzluk, terleme, baş dönmesi. Anksiyete, kalp atış hızı üzerinde herhangi bir etkisi olmayan yüksek tansiyon da bildirilmiştir (Wilens, 2005).

NDGI'lerin, α - ve β -adrenoreseptörlerine, serotonin ve dopamin reseptörlerine karşı belirgin bir afinitesinin olmadığını gözlemlenmiştir. Noradrenalin-Dopamin Gerialım İnhibitörlerin etki mekanizması tam olarak bilinmese de klinik çalışmalar da bu antidepresanların dopamin geri alım bölgelerinde çok düşük doluluk oranlarına yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, NDGI'lerin dopamin geri alımını engellenmediğini düşündürmektedir. Ayrıca, NDGI'ler norepinefrin salınımını artırmış ve NE nöronlarının ateşleme aktivitesini iyileştirmiştir. Bununla birlikte, bupropion uygulaması sırasında dopamin nöronlarının aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (El Mansari, 2010)

2.2. Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri

Depresyon tedavisinin 1950'lerden 1970'lere kadar olan dönemde psikiyatristler tarafından reçete edilen TSA'lar ve MAOI'ların aksine Seçici serotonin gerialım

inhibitörleri etkinlik, güvenilirlik ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilen profilleri sayesinde yeni nesil antidepresanların en sık reçete edilen ilaçlar haline gelmesini sağladı (Lieberman, 2003). SSGİ'ler depresyon tedavisinde devrim yaratmış ve 1980'lerden beri aktif olarak kullanılmaktadır (Gutman, 2006). SSGİ sınıfı antidepresanlar trisiklik antidepresanlara göre daha iyi tolere edilebilir olmaları, güvenlik ve doz ayarlama kolaylığı bakımından en sık reçete edilen antidepresanlar haline gelmiştir (Carrasco, 2005). SSGİ'ler TSA sınıfındaki ilaçların çoğunda bulunan serotonin geri alım inhibisyonu özelliğini kullanırlar, ancak bu ilaçlar yalnızca bu mekanizma için seçicidir. TSA'lar da görülen antikolinergik ve kalp damar gibi yan etkilerinin çoğu bu ilaç grubunda gözlemlenmez. Ayrıca, MAOI'lerde olduğu gibi beslenme ve ilaçla ilgili sınırlamalar gerektirmezler. SSGİ'lerin güvenliğinin artması, 1990 yıllarında depresyon tedavisinde tam anlamıyla bir devrim yaratmış ve çok sayıda depresyon hastasının bu ilaçlarla tedavi edilmesini sağlamıştır (Hameed, 2005).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler), ikinci nesil antidepresanlar arasında yer alan ve gelişmiş ülkelerde doktorlar tarafından en çok reçete edilen ilaçlar arasındadır. Bir SSGİ'nin herhangi bir hastalık için kullanılmadan önce hastalığa karşı etkinliği olduğunu gösteren iki pozitif çalışmanın olması gerekiyor (Stewart,1993). Depresyon tedavisinde devrim yaratan bu ilaçlar bir sıra hastalıkların örneğin, depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, panik atak, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu, bulimia ve adet öncesi disforik bozuklukların tedavisinde de kullanılıyor (Zohar, 2000). SSGİ'ler günümüzde menopoz öncesi ve sonrası sendromlar, sıcak basması, kronik ağrı ve kronik yorgunluk sendromu gibi rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Yancey, 2016, Shams, 2014).

SSGİ'ler merkezi sinir sisteminde geri alınan serotoninini bloke ederek sinaptik yarıktaki nörotransmitter yoğunluğunun yükselmesine ve postsinaptik nöronal etkinliğin artmasına neden olur (Carrasco, 2005). SSGİ ailesinin başarısının anahtarı, norepinefrin taşıyıcı (NET) ve dopamin taşıyıcı (DAT) reseptörlerine karşı az afiniteye sahip olmaları ve bu sayede yan etkilerinin az olmasıdır. Aynı zamanda bu antidepresan grubunu SERT proteinine karşı yüksek seçiciliğe sahiptir ve kan beyin bariyerinden rahat geçecek kadar lipofildir. Bu sayede bu ilaçlar hızlı beyin alımı sağlarlar (Gutman, 2006). Bu antidepresan sınıfı, serotoninin presinaptik sinir yarıklarında geri alımını engelleyerek serotoninin sinaptik boşluktaki konsantrasyonlarını artırır. Bu artış sayesinde serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirerek depresyonun etiyolojisini etkiler ve

depresyon semptomlarını hafifletir (Spinks, 2002). SSGİ sınıfında yer alan antidepresanların serotonerjik bir yol kullanarak, nörotransmisyondaki bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen diğer birçok hastalık için de terapötik olarak etkili olduğu bilinmektedir (Nutt, 1999). SSGİ'ler kolinerjik, histaminerjik reseptörler, kan basıncı veya kalp ritmi üzerinde etkisi çok az olduğundan, hasta tarafından iyi tolere edilir ve doz aşımında çok az risk taşırlar (Goldberg, 1995).

Depresyon tedavisi için birçok ilaç bulunmaktadır ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler) en yaygın kullanılan antidepresan sınıflarından biridir. SSGİ'ler, farklı moleküler yapılar ve farmakokinetik özelliklere sahip olmalarına rağmen, benzer etki mekanizmalarına sahiptirler. Bu durum, bu sınıf antidepresan ilaçların yarılanma ömrü gibi farmakokinetik parametrelerde bazı ufak farklılıklara, ilaçların klinik, yan etki ve ilaç etkileşimlerindeki değişikliklere yol açabilir (Brambilla, 2005). Bu ilaçlar, birçok hastalık zamanı gözlemlenen depresif bozukluklar ve semptomların tedavisinde de sıkça kullanılmaktadır (Ahmadimanesh, 2021). Ticari olarak onaylanmış SSGİ ilaçlar Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Sitalopram ve Fluvoksamin olarak biliniyor (Laux, 2021).

2.2.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri yan etkisi

Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ), merkezi sinir sisteminde serotonin salınımından sonra serotoninin yeniden presinaptik nörona geri alımını engelleyerek etkisini gösteren ve serotonin ile kurulan iletişimin süresini ve sıklığını etkileyen bir antidepresan grubudur (Hariri, 2006). Reçete edilmeden önce herhangi bir ilacın değeri, potansiyel yararları, taşıdığı riskleri ve yol açabileceği zararlar değerlendirilerek hesaplanmalıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri hasta tarafından iyi tolere edilebilmesi, ilaç güvenliği ve düşük maliye imkânları sebebiyle Trisiklik antidepresanlar (TSA) ve diğer grup antidepresanlardan daha etkili bir ilaç profiline sahiptirler. Ancak SSGİ'ler ile tedavi gören hastalarda da bazı yan etkiler gözlemlenmektedir (Hunkeler, 2004).

Birçok kişi SSGİ'ler kullanımı nedeniyle gereğinden fazla uyarılabilir ve bu durum huzursuzluk, gerginlik, depresyon, yerinde duramama, anksiyete, huzursuzluk ve ajitasyon gibi durumların görülme sıklığını artırabilir. Tedirgin depresyon, SSGİ kullanan hastalarda intihar düşüncesi ve intihar girişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Healy, 2003). Bu yan etkiler SSGİ grup antidepresan kullanmaya başladıktan haftalar veya aylar sonra gelişebilir ve ilaç kesildikten sonra da devam edebilir (Ener, 2003). Aynı zamanda

serotonin sendromu gibi yan etkilerde SSGİ'lerle bağlantılı bir durumdur. Serotonin sendromu kullanılan ilacın dozuyla ilişkili ciddi bir reaksiyondur ve nöromusküler uyarılabilirlik, yüksek sıcaklık, kas tonusunda azalma, zihinsel durum değişiklikleri ve otonomik dengesizliğe neden olur. Tedavi edilmediğinde serotonin sendromu komaya, nöbet geçirmeye, yüksek ateşe, metabolik asidoz gelişmesine, böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilir (Wren, 2003).

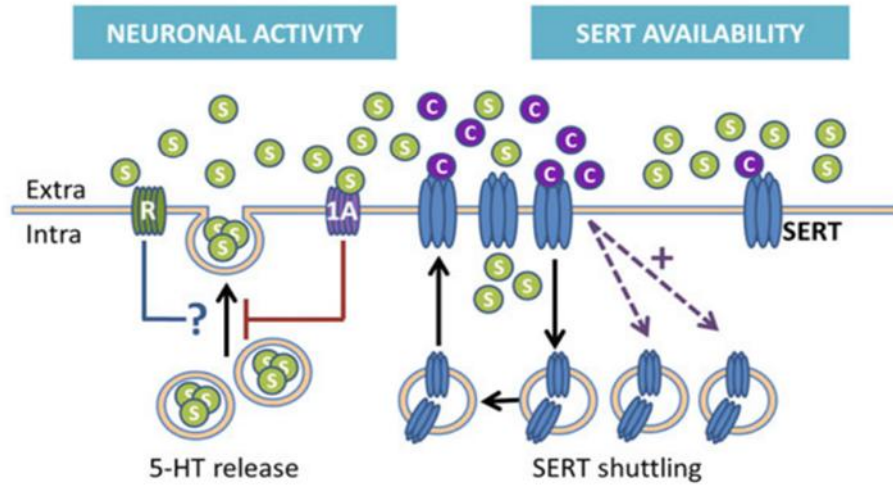
Her ne kadar SSGİ'ler trisiklik antidepresanlar gibi diğer antidepresan ilaçlardan hem daha güvenli hem de daha iyi tolere edilebilir olsa da meta-analitik sonuçlara göre SSGİ kullanan hastaların %12-26'sı ilacın yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakabilmektedir (Anderson, 2007). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi 2004 yılında Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi antidepresanlar hakkında bir "Kara Kutu" uyarısında bulunmuştur. Bu sınıf ilaçların aynı zamanda genç ve ergenlik çağındaki çocuklarda artan intihar davranışları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Libby, 2007). SSGİ'ler, tüm serotonerjik sinapslarda serotonin alımını inhibe ettiği için, bu antidepresanların en yaygın yan etkileri, antidepresan etkileri ile doğrudan ilişkili olmayan serotonerjik sinapslardaki aktiviteden kaynaklanıyor (Horst, 1998). SSGİ'lerin en yaygın yan etkileri arasında baş ağrısı, uyku düzeninde sorunları, gastrointestinal fonksiyonda değişiklikler, cinsel işlev bozuklukları, kilo değişimleri, ağız kuruluğu, anksiyete ve huzursuzluk görülebilir (Hunkeler, 2004).

2.2.2. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri etki mekanizmi

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, merkezi sinir sistemindeki presinaptik boşlukta serotonin (5-HT) geri alımını büyük ölçüde engelleyerek antidepresan etki gösteren, trisiklik antidepresanlar (TSA'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörlerine (MAOI'ler) kıyasla daha olumlu bir yan etki profiline sahip olan bir antidepresan sınıfıdır. SSGİ'lerin, merkezi ve periferik olarak serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) alımını etkili bir şekilde engellediğini ve bu inhibisyon sonucunda hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde serotonerjik işlevi etkileyeceği biliniyor (Bunin, 1999). Depresyon tedavisi zamanı kullanılan SSGİ'lerin etki başlangıcı yavaştır, 2-6 haftalık tedavi süresinden sonra antidepresan etki gözlemlenir (Briner, 1998). SSGİ'ler, *Şekil 2.1*'te gösterildiği gibi serotoninin presinaptik sinir terminallerine geri alımını engelleyerek serotoninin sinaptik seviyelerini artırır, serotonerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır. SSGİ'lerin etkisiyle artan nörotransmisyon ve yüksek sinaptik serotonin seviyeleri, depresyonun semptomlarını hafifletirler (Furman,1996).

SERT serotonin taşıyıcı bir proteindir. SERT proteini sinaptik boşluktaki serotonin seviyelerini düzenler (Quick, 2003). SSGİ' ler SLC_{6A4}(SERT) proteininin fonksiyonunu engelleyerek serotonin(5-HT) geri alımını durdurur ve bu sayede sinaptik yarıktaki serotonin seviyelerini yükseltir ve serotonerjik transmisyonu artırır (Hiemke, 2000).

Periferik yarıktaki artan serotonin oranları 5-HT (5-HT_{1A} ve 5-HT_{2B}) otoresptörleri üzerinde etkilidir (Blier, 1998). 5-HT_{1A} otoresptörlerinin uyarılması, serotonin üreten nöronları engeller, yani, akut antidepresan tedavisi zamanı 5-HT üretimini durdurur (Courtney, 2016). Bu da SSGİ sınıf antidepresanların etkisinin başlaması için 2-4 haftalık sürekli kullanım gerekliliğini açıklamaktadır (Vidal, 2009). SSGİ antidepresanlarının uzun süreli kullanımı somatodendritik 5-HT_{1A} otoresptörlerinin etkinliğini azaltır. Bunun sonucunda, ön beyindeki serotonerjik sinyal iletim bölgelerinde serotonin(5-HT) salınımının arttığı gözlemlenir (Tannock, 1995). 5-HT_{2B} otoresptörlerinin, 5-HT_{1A} otoresptörlerinin aksine serotonin salınımını artırabileceği farelerde yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Belmer, 2018).



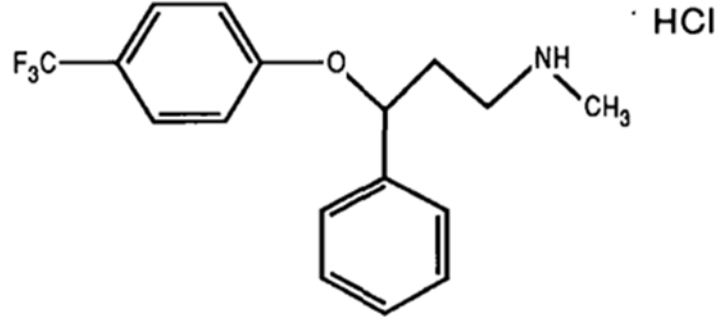
Şekil 2.1. SSGİ antidepresanların etki mekanizması (Etievant, 2020).

2.3. Fluoksetin Hidroklorür

Fluoksetin hidroklorür, Amerika firması Eli Lilly tarafından ilk Seçici serotonin geri alım inhibitörü olarak sentezlenmiş ve geliştirilmiştir (Wong, 1997). 1980'lerin sonunda fluoksetin hidroklorürün piyasa sürülmesi, depresyon tedavisinde bir “dönüm noktası” olarak kabul edilmektedir (López-Muñoz, 2009).

Fluoksetin hidroklorür rengi kirli beyaz olan, kokusuz kristalimsi bir tozdur (Risley, 1990). Fluoksetin hidroklorür molekül ağırlığı 309.3 g'dır. Fluoksetin hidroklorür

kimyasal adı (R, S)-N-methyl-3-phenyl-3-(p-(trifluoromethyl) phenoxy) propan-1-amine (Wenthur,2014), kapalı formül ise $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$ şeklindedir (Risley, 1990). Şekil 2.2’de yapısal formülü görülmektedir.



Şekil 2.2. Fluoksetin hidroklorür’ün yapısal formülü (M Abo-Ouf,2018).

Seçici serotonin gerilim inhibitörü (SSGI) olan Fluoksetin hidroklorür, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, bulimia, obezite, alkolizm, adet öncesi disfori, anoreksiya ve panik bozukluğu tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biridir (Schatzberg, 2000). 1987’de Fluoksetin hidroklorür Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından depresyon hastalığının tedavisi için onaylanmıştır (Wong, 2005). Fluoksetinin hidroklorürün uzun süreli etkinliği, hafif yan etki profili, aşırı doz güvenliği, günde bir kez uygulanması, doz ayarlamasına gerek duyulmaması ve iyileştirilmiş risk-fayda oranı doktorlar tarafından yaygın bir şekilde reçete edilmesine sebep olmuştur (Stokes, 1998).

2.3.1. Fluoksetin hidroklorürün yan etkileri

Fluoksetin hidroklorür’ün Amerika’da 1987 yılında kullanıma girmesi depresyon tedavisinde atılmış büyük bir adım olmuştur. Fluoksetin hidroklorür serotonin ve norepinefrin alımını engelleyen trisiklik antidepresanların tam aksine, seçici bir serotonin (5-HT) alım inhibitörüdür. Ayrıca fluoksetin hidroklorür muskarinik, dopaminerjik, histaminik, noradrenerjik gibi reseptörlere karşı oldukça düşük bir afiniteye sahiptir (Stark,1985). Bu özelliği sayesinde Fluoksetin önceden kullanılan antidepresanlardan farklı bir yan etki profiline sahiptir (Cooper, 1998).

TSA’lerin yan etki profilleri kadar şiddetli olmasa da fluoksetin tedavisi ile bağlantılı hastalarda uykusuzluk, anksiyete, mide bulantısı, sinirlilik hali, titreme, ağız kuruluğu, ishal ve cinsel fonksiyon bozukluğu (erkeklerde kadınlardan daha fazla) gibi

yan etkiler gözlemlenmektedir. Ancak bu advers etkilerin bazıları tedavi kesilmese bile çoğu zaman kendiliğinden kaybolmaktadır (Wernicke, 2004, Martindale, 1999).

Fluoksetin kullanan yaşlı hastalarda ortaya çıkan yan etkiler trisiklik antidepresanlara kıyasla daha az görülmektedir. Fluoksetin kullanımı yaşlılarda kas gevşetici etkiye, kalbin elektriksel iletim sisteminde meydana gelen bozukluklarına ve düşük tansiyona neden olabilir. Fluoksetin kullanımı zamanı hastalarda intihar meyilimi nadirdir, ancak bazı hastalar da intihara meyil görülmüştür. Fluoksetin kullanımı zamanı hastalarda ortaya çıkan intihar riski temeldeki depresyon ile bağlantılı olabileceği gözlemlenmiştir. Fluoksetin ile doz aşımı durumunda kalıcı yan etkiler bildirilmemiştir ve bir ölüm vakası görülmemiştir (Harris, 1995).

2.3.2. Fluoksetin hidroklorürün farmakokinetiği

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), antidepresan özelliklere sahip olan yeni bir ilaç sınıfıdır. SSGİ sınıfından olan ilaçlar beyindeki serotonin yollarını etkileyerek serotoninin kullanılabilirliğini artırır. Fluoksetin hidroklorür Seçici serotonin geri alım inhibitörleri arasında en yaygın kullanılan antidepresan ilaçtır. Fluoksetin hidroklorür, yeme bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluklar, yaşlılarda depresyon ve distimi gibi hastalıklar için yaygın şekilde reçete edilir (Altamura, 1994).

Fluoksetin hidroklorür oral yoluyla alındıktan sonra yaklaşık %80'i mide de absorbe edilir. Fluoksetin doku ve kan plazması proteinlerine %95 oranda bağlanır (Fulton, 1995). Bunun sonucunda Fluoksetin ve norfluoksetinin vücutta geniş bir dağılım hacmine sahiptir (Benfield, 1986). Fluoksetin hidroklorür önce karaciğerde oksidasyon reaksiyonu ile norfluoksetine metabolize edilir. Norfluoksetin ise konjuge edilmiş metabolitlere çevrilir ve daha sonra vücuttan idrar yoluyla atılır (Fjordside, 1998, Ring, 2001). Fluoksetinin hidroklorür oral yolla uygulandıktan sonra karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolizma olur ve eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 ile 4 gün iken, metaboliti norfluoksetin ki ise 7 ile 15 gün arasında değişmektedir (Altamura, 1994).

Fluoksetin hidroklorür, en sık kullanılan antidepresanlardan biridir. CYP2D6'nın Fluoksetin hidroklorür'ün metabolizmasında yer alan ana CYP450 enzimi olduğu bilinmektedir (Mandrioli, 2006). Fluoksetin hidroklorür karaciğerde bulunan CYP450 enzimleri sayesinde N-demetilasyon ve oksidasyon reaksiyonu yoluyla fluoksetin hidroklorürden yirmi kat daha güçlü fluoksetinin aktif metaboliti olan norfluoksetine metabolize olur (Scordo, 2005). CYP2D6 ve CYP2C9 enzimleri fluoksetin hidroklorür

ve norfluoksetinin esas metabolize edici enzimleri olarak biliniyorlar. CYP450 enzimleri arasında yer alan CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A5 enzimleri fluoksetin hidroklorürün metabolizmasında az miktarda rol oynamaktadır (Deligiannidis, 2014). Fluoksetin hidroklorür'ün ve metaboliti norfluoksetinin metabolizması seçici bir şekilde gerçekleşir (Hiemke, 2000). CYP2D6 enzimi S-fluoksetinini seçici olarak metabolize etmektedir. Hem CYP2C9 hem de CYP2D6 enzimi aracılığıyla R-fluoksetin metabolize edilir (Scordo,2005, Probst-Schendzielorz, 2015). Fluoksetin hidroklorür ve onun aktif metaboliti olan norfluoksetin, CYP2D6 enzimi için güçlü bir substrattır ve CYP2D6 enzimi ile metabolize olan diğer maddelerin metabolizmasını inhibe edebilir. Fluoksetin hidroklorürün CYP2D6 enzimi üzerindeki inhibe edici etkisi, ilacın vücuttan tamamen atılmasından sonra bile uzun süre devam edebilir. CYP2D6 enziminin engellenmesinin sebebi sadece Fluoksetin ve norfluoksetinin enzim için güçlü bir substrat olmasının yanı sıra, yüksek ilaç konsantrasyonları nedeni ile olduğu düşünülmektedir (Deodhar, 2021).

Fluoksetin hidroklorür ile tedavisi zamanı Fluoksetin günde bir kez olmak üzere kapsül formunda uygulanır. Depresyon, anksiyete bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozuklukların gibi hastalıkların tedavisinde tercih edilen ortalama doz 20 mg'dır. Bulimia nervoza gibi ciddi hastalıklar zamanı ise ihtiyaç duyulduğunda doz 60 mg veya 80 mg kadar artırılabilir. (Michelson, 2001).

Fluoksetin karaciğerde metabolize edildiğinde, oksidatif bir reaksiyon ile onun molekülünde bulunan alkil grubu uzaklaştırılır. Bunun sonucunda Fluoksetin hidroklorür'ün ikincil metabolitleri biri olan p-triflorometilfenol (TFMP) oluşur (Mandrioli, 2006).

2.3.3. Fluoksetin etki mekanizması

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılan yeni nesil antidepresanlardan biri olan fluoksetin hidroklorür, merkezi sinir sistemi üzerinde presinaptik yolla serbest bırakılan serotoninin (5-HT) geri alımını güçlü bir şekilde inhibe eden bir ilaçtır ve diğer nörotransmitterlerin geri alım sistemleri üzerinde minimal etkiye sahiptir. Serotonin alımını engelleyen konsantrasyonlarda, Fluoksetin'in serotonin geri alım taşıyıcıları için yüksek afiniteye, noradrenalin geri alım taşıyıcıları ve nörotransmitter reseptörleri için çok düşük bir afinite sahip olduğu gözlemlenmemiştir (Beasley, 1992).

Fluoksetin ile tedavi zamanı birinci hedef SERT proteini engellemektir. Fluoksetin serotonin taşıyıcısının yani SERT proteininin fonksiyonunu engelleyerek, serotonin moleküllerinin sinaptik boşlukta daha uzun süre kalmasına neden olur. Bunun sayesinde merkezi sinir sisteminde serotonerjik sinyal güçlendirilmiş ve beyin hücreleri arasındaki haberleşme artırmış olur (Tavoulari, 2009).

Merkezi sinir sisteminde bulunan serotonin, uyku, beslenme, kalp ve damar sistemi, cinsel davranış, termoregülasyon ve duygusal davranışlar gibi birçok önemli işlevde rol oynar. Merkezi sinir sisteminde bulunan serotonin miktarı vücuttaki toplam serotonin miktarının yalnızca %12'sini oluşturur. Yani beyindeki serotonin lokal olarak sentezlenir (Lerer,1996). Serotonin taşıyıcısının olan SERT proteini sayesinde serotoninin nörotransmisyonunu düzenlenir. Bunun sonucunda hücre dışında bulunan serotoninini presinaptik hücre membranına geri emilmesini sağlar, bu da sinaptik yarıktaki 5-HT konsantrasyonunu düşürerek sentronerjik aktarımı azaltır. Fluoksetinin hidroklorür ilk olarak sinir nöronlarının üzerinde bulunan SERT proteinine doğrudan ve seçici olarak bağlanarak etki eder (Butler, 2008). Fluoksetinin nöronların yüzeyindeki SERT proteinlerine bağlanması sonucunda serotoninin serotonerjik nöron hücrelerine gerialımı engellenir ve 5-HT sinyali uzar (Schloss, 2004). Gecikmiş ve uyarlanabilir süreçler Fluoksetin'in etki mekanizmasının ikinci aşamasını oluşturur. Serotonerjik nöron hücrelerinin yüzeyinde bulunan SERT proteinlerinin aşağıya doğru regülasyonu sonucunda serotonin reseptörlerinin tepki gösterme yeteneği azalır ve antidepresanlar etkiler oluşur (Benmansour, 2002, Coyle, 2003, Matthäus, 2016).

Fluoksetin ilk olarak SERT proteinleri vasıtasıyla 5-HT geri alımı inhibe edilir ve sinaptik yarıktaki serotonin konsantrasyonunda ani bir artış olur. Sinaptik yarıktaki artan serotonin düzeyleri presinaptik terminalde bulunan 5-HT otoreseptörlerinde yani 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} bağlanır. Bu, serotoninin terminalden sinaps boşluğuna salgılanmasını yavaşlatan ve böylece sinaptik boşluktaki serotonin oranını düşüren döngü oluşturur (Spinks, 2002). Bu durum, Fluoksetinin terapötik etkilerinin hızlı bir şekilde başlamamasını açıklamaktadır. Fluoksetin hidroklorür düzenli olarak kullanıldığında, serotonerjik nöronların somatodendritik bölgesindeki artan serotonin seviyeleri, somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin duyarsızlaşmasına sebep olur (Bouaziz, 2014). Somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörleri duyarsızlaşması sonucu nöronal uyarı akışı artık serotonin tarafından engellenemez ve terminal presinaptik membran bölgesinden serotonin salınımını artırır. Bunun sonucunda nöronal uyarı akışı artar.

Fluoksetin hidroklorür'ün etki mekanizması *Şekil 2.3*'te gösterilmiştir. Fluoksetin ayrıca terminal presinaptik 5-HT_{1B} otoreseptörlerinin ve postsinaptik serotonin reseptörlerinin de duyarsız hale getirir. Duyarsızlaşan bu reseptörler SSGİ'lerin antidepresan etkilerine artırır ve bu ilaçların kullanımı zamanı ortaya çıkan yan etkilerine karşı tolerans gelişmesine yardım eder (Fasipe, 2018).

Şekil 2.3. *Fluoksetin hidroklorür 'ün etki mekanizması (Harris, 1995).*

Draz ve arkadaşları, Fluoksetin, Sertralin ve Klomipramin antidepresanları ile tedavi edilen 48 hasta ile, 5 kadın ve 5 erkek olan gönüllü sağlıklı bireyler arasında karşılaştırma yaparak Jel elektroforezi tekniği ile bu üç antidepresan ilacın genotoksik etkisini araştırmıştır. Katılımcılar 22 ile 46 yaşında, sigara içmeyen, aynı coğrafi araziden olan yaşayan insanlardan seçilmiştir. Bu çalışma ile araştırılan antidepresanların insan lenfosit hücrelerinde değişik derecelerde DNA hasarı oluşturduğunu gösterildi. Araştırma sonucu olarak Fluoksetin 3 antidepresan arasında en şiddetli DNA hasarına neden olduğu gözlemlenmiştir (Draz, 2009).

moleküler etkisi RT-PCR analizi ile incelenmiştir. Ektodermal farklılaşma üzerinde fluoksetin sinir sisteminin anormal gelişimine yol açarken, mezodermal gelişimi önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak, Fluoksetin'in embriyonik doku hücreleri üzerinde, yetişkin doku hücrelerine kıyasla daha fazla etkili olduğu ve embriyon üzerinde zararlı etkiler yarattığı gözlemlenmiştir (Kusakawa, 2020).

Al-Obaidi ve arkadaşları, yaygın olarak kullanılan antidepresan olan Fluoksetin hidroklorür'ün ve Amitriptilin'nin 24 İsviçre albino yetişkin erkek sıçan kullanarak genotoksik etkisini araştırmıştır. 24 İsviçre albino yetişkin erkek sıçanı 3 gruba ayrılmıştır; 1.grupta negatif kontrol, 2.grup 4 hafta boyunca günlük fluoksetin ile tedavi edilen, 3. grup 4 hafta boyunca amitriptilin ile tedavi edilen. Deney zamanı sıçanların karaciğer, testis ve kemik iliği hücreleri kullanılmıştır. Hücrelerde DNA hasarı mikronükleus ve comet tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda fluoksetinin ve amitriptilin ile tedavi gören sıçanların karaciğer, testis ve kemik iliği hücrelerinde negatif kontrol ile karşılaştırıldığında belirgin DNA hasarına sebep olduğu gözlemlenmiştir (Al-Obaidi, 2021).

Vijitkul ve arkadaşları, Fluoksetin hidroklorür'ün çeşitli konsantrasyonlarının sucul ortamlarda, Nil tilapia (*Oreochromis niloticus*) balığının eritrositleri üzerindeki genotoksik, mutajenik ve sitotoksik etkilerini incelenmiştir. Araştırma zamanı Nil tilapia balıkları farklı konsantrasyonlarındaki fluoksetin hidroklorüre 96 saat maruz bırakıldı. Fluoksetin hidroklorür'ün Nil tilapia balığının eritrositleri üzerinde genotoksik etkisi comet tekniği ile, mutajenik etkisi ise mikronükleus (MN) yöntemi ve eritrosit nükleer anormallikleri (ENA) kullanarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda fluoksetin hidroklorürün balıkların sağlığını kötü yönde etkilemediğini gözlemlendi. Negatif ve 10 µg/L fluoksetin maruz kalan grupta DNA hasarı parametreleri çok düşük seviyelerdeyken, 100 µg/L ve üzeri fluoksetin konsantrasyonlarına maruz kalan gruplarda, negatif kontrol gruplarıyla kıyaslandığında daha yüksek DNA hasarı parametreleri (DNA hasarı yüzdesi, kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğu) gözlemlenmiştir. Mikronükleus ve eritrosit nükleer anormallikleri (ENA) analizi sonucunda, negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 ve 1000 µg/L fluoksetin maruziyeti yaşayan balıklarda mikronükleus ve ENA' da anlamlı bir artış görülmüştür. Ayrıca, eritrositlerin ve çekirdeklerinin morfolojik indeksleri 100 ve 1000 µg/L fluoksetin maruz kalan grupta belirgin bir şekilde azalmıştır (Vijitkul, 2022).

Magni ve arkadaşları, su ortamın bulunan Fluoksetin hidroklorür'ün ve Sitalopram'ın tatlı su midyesi *Dreissena polymorpha* üzerindeki genotoksik etkisini değerlendirmiştir. *Dreissena polymorpha* örnekleri hem tek başına Fluoksetin hidroklorür'ün ve Sitalopram'ın konsantrasyonlarına, hem de bunların karışımına 14 gün boyunca maruz bırakıldı. Genetik hasar *Dreissena polymorpha* hemositleri üzerinde Tek hücre jel elektroforezi (SCGE) testi, DNA difüzyon testi ve mikronükleus testi (MN testi) ile değerlendirildi. Araştırma sonucunda, 500mg/L Sitalopram, iki antidepresan karışımı ve daha az ölçüde Fluoksetin hidroklorür'ün konsantrasyonunun tatlı su midyesinin oksidatif durumunda önemli değişiklikler yarattığını ve bunun P-gp akış aktivitesinde belirgin bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yalnızca Fluoksetin hidroklorür'ün apoptotik ve nekrotik hücre frekanslarında hafif ama önemli bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Magni ve arkadaşları bu çalışmada Fluoksetin hidroklorür'ün ve Sitalopram ve bunların karışımının *Dreissena polymorpha* örnekleri üzerinde aynı toksisiteye sahip olduğunu gösterdi (Magni, 2017).

Öz ve arkadaşları, yaptığı çalışmada, Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkisini *Drosophila melanogaster* larvaları üzerinde Somatik Mutasyon ve SMART Testi ile incelemişler. Deney zamanı *Drosophila melanogaster* çoklu kanat kılı ve flare mutant suşları kullanılmıştır. *Drosophila melanogaster* larvaları Fluoksetin hidroklorür'ün farklı konsantrasyonları ile beslenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler Fluoksetin hidroklorür'ün yüksek konsantrasyonlarının *D. melanogaster* bireyleri üzerinde toksik etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Öz, 2024).

Özden ve arkadaşları, kuyruklu yıldız tahlili ile Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkisini incelemişler. Araştırma zamanı yaşları 20-50 yaş arası antidepresan kullanan 38 hastaların ve 28 sağlıklı hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerin kanından izole edilmiş lenfositler kullanılmıştır. Araştırma sonucunda antidepresan kullanan bireylerin yaşından ve cinsiyetinden bağımsız olarak periferik lenfositlerinde DNA hasarı gözlemlenmiştir (Özden, 2022).

Cyria ve arkadaşları, antidepresanlar ve antipsikotiklerin genetik materyal üzerindeki etkisini araştırmışlar. Fluoksetin, sertralin gibi bazı antidepresan ve klorpromazin, Fenotiyazin gibi antipsikotiklerin, aynı kategoride yer alan diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında yüksek derecede toksisiteye neden olduğu incelenmiştir (Kumar,2020).

Stüner ve arkadaşları, Sprague dawley erkek sıçanları üzerinde Fluoksetin hidroklorür'ün *in vivo* koşullarda mitotik aktivite ve kromozom düzeyindeki etkilerini incelemiştirler. Araştırma zamanı farelere 21 gün boyunca fluoksetinin farklı konsantrasyonları enjekte edilmiştir. Sıçanların kemik iliği hücrelerinden hazırlanan preparatlar, mitotik indeks ve kromozom düzensizliği açısından incelenmiştir. Araştırma sonuçları, Fluoksetin'in farklı doz ve sürelerde hücre bölünmesini baskıladığını, doz artışının kromozom anomalilerine yol açabileceğini ve mitotik indeksi azalttığını göstermiştir (Üstüner, 2010).

Lupu ve arkadaşları, kanser hastalarında depresyon tedavisinde kullanılan Fluoksetin ve ana metaboliti norfluoksetinin, *in vitro* ortamda MCF7 hücre hattı kullanılarak meme kanseri proliferasyonunu etkileme potansiyelini değerlendirmeyi hedeflemiştir. Araştırma sonucu olarak her iki bileşik de MCF-7 hücreleri üzerinde tek başına anti-proliferatif aktivite gösterirken, norfluoksetin mikromol konsantrasyonlarında zayıf etkiler sergilediği gözlemlenmiştir (Lupu, 2017).

Khing ve arkadaşları, fluoksetinin mide adenokarsinom hücrelerinde paklitakselin sitotoksik etkisini artırma potansiyelini değerlendirmiş ve hücre ölüm mekanizmasını araştırmışlar. Hücre canlılığı MTT testi kullanılmıştır. Çalışma sonunda, Fluoksetin'in mide kanseri hücreleri üzerinde paklitakselin antitümör etkisini artırdığı ve bu ilaç kombinasyonun apoptoz ve nekrozu tetikleyerek hücre ölümüne sebep olduğu gözlemlenmiştir (Khing, 2019).

Bendele ve arkadaşları, Fluoksetin hidroklorürün karsinojenik etkisini fareler üzerinde yapılan araştırma ile değerlendirmişler. Hayvanlar 24 ay boyunca farklı konsantrasyonlarda Fluoksetin hidroklorür'e maruz bırakılmıştır. Araştırma zamanı elde edilen veriler Fluoksetin hidroklorür'ün ne tam bir kanserojen ne de tümör destekleyici olduğuna dair ikna edici kanıtlar sunulmaktadır (Bendele, 1992).

Cheung ve arkadaşları, Fluoksetin hidroklorür'ün *Oryzias latipes* balık embriyoları üzerindeki etkilerini incelemişler. Araştırma zamanı embriyolar Fluoksetin hidroklorüre su yolu, nano enjeksiyonlar ve topikal uygulama ile maruz bırakıldı. Çalışma sonucunda Fluoksetin hidroklorür'ün balıkların ölüm oranını artırdığı ve gelişimsel anormalliklere neden olduğu gözlemlenmiştir (Cheung, 2011).

Karimipour ve arkadaşları, gebelik ve emzirme döneminde sıklıkla reçete edilen antidepresan olan Fluoksetin hidroklorür'ün testis dokusu, sperm canlılığı, hareketliliği ve morfolojisi üzerindeki etkilerini incelemiştir. 10 dişi fare deney ve kontrol gruplarına

ayrıldı. Kontrol grubu sadece su, deney grubu ise 21 gün boyunca farklı konsantrasyonlar Fluoksetin hidroklorür verildi. Çalışma sonucunda, Fluoksetin hidroklorüre maruz kalan hayvanlarda kontrol grubu ile kıyasla vücut ve testis ağırlıklarında ve sperm parametrelerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Fluoksetin hidroklorür'ün spermatogenez sürecini bozduğunu ve bunun da kısırlığa yol açabileceği düşünülüyor (Karimipour, 2020).

Panwar ve arkadaşları, majör depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan Fluoksetin hidroklorürün antioksidan etkisini incelemişler. Majör depresyonlu hastalarda stres kaynaklı etyopatolojik değişimler gözlemlenir. Çalışma zamanı seksen depresyonlu hasta deney olarak kullanılmıştır. Depresyon tedavisi başlamadan önce ve sekiz haftalık tedavi sonrası hastalardan kan alınmış ve kuyruklu yıldız tekniği ile DNA hasarı hem tedaviden önce hem de sonra incelenmiştir. Fluoksetin hidroklorür ile tedavinin sekizinci haftasından sonra DNA hasarı parametrelerinde azalma gözlenmemiştir. Bu çalışma Fluoksetin hidroklorür'ün antidepresan özelliklerinin yanı sıra antioksidan etkisinin olduğunu göstermiştir (Panwar, 2020).

2.4. Çalışmada Kullanılan Genotoksisite Testleri

2.4.1. Sitokinez bloklama mikronükleus yöntemi (CBMN)

Sitokinez bloklanmış mikronükleus (CBMN) yöntemi ilk kez 1980'lerin başında Alec Morley'in tarafından geliştirilmiştir (Countryman, 1976). Mikronükleus yöntemi, günümüzde genotoksik maddelere maruz kalan gruplarda moleküler epidemiyoloji ve sitogenetik hasarların değerlendirilmesinde kullanılıyor. CBMN hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır (Degen, 1997, Araldi, 2013).

Mikronükleuslar, sentromerleri olmayan kromozom kırıkları, kromatid parçaları ve mitoz bölünme sırasında iç kutuplarına çekilemeyen tam kromozomlar bulunan bölünen hücrelerde gözlemlenir. Kromozomal hasara sebep olan, genellikle hatalı onarılmış veya hiç onarılmamış çift sarmal kırıklarıyla bağlantılı çok sayıda mekanizma vardır. Ayrıca, mikronükleus oluşumuna neden olan başka mekanizmalar aynı zamanda DNA molekülüne uygun olmayan nükleotit bazlarının eklenmesi sonucunda da oluşabilir (Vodicka, 2016). Hücrenin bölünmesinin telofaz aşamasında, geciken kromozomların ve kromozom parçalarının etrafında bir çekirdek zarı meydana gelir. Bu oluşan yeni çekirdek hücredeki ana çekirdeklerden daha küçük olur, daha sonradan aşamalı olarak bir interfaz nükleusunun morfolojisini alır. Bu özellikleri nedeniyle, bu yapılar "mikronükleus"

olarak adlandırılmaktadır. Mikronükleus yöntemi ile hem kromozom kopması hem de kromozom kaybı pratik ve güvenilir bir şekilde gözlemlenebilir (Fenech, 2000).

Sitokinez bloklanmış mikronükleus yöntemi (CBMN) testi, kolaylığı ve temel kalıtsal hasar üzerindeki etkilerinin niteliği nedeniyle en yaygın kullanılan yöntemdir (Fenech, 2008). CBMN yönteminde, hücrenin sitoplazması bölünmesi zamanı hücrelere sitokalazin-B (Cyt-B) maddesi verilerek hücrelerin sitokinezi durdurulur. Bunun sonucunda nükleer bölünmeyi tamamlayan hücreler iki çekirdekli hale gelir. Sitokalazin-B (Cyt-B), sitokinez sırasında aktin polimerizasyonunu baskılayarak bölünen hücrelerde yeni oluşan çekirdekler arasında sitoplazmik hücre halkalarının oluşumunu engeller (Carter, 1967).

Sitokinez bloklanmış mikronükleus (CBMN) yöntemi zamanı sitokalazin-B (Cyt-B) kullanımı, bölünen hücre popülasyonlarında eşzamanlılık düzeyleri ve bölünen hücrelerin sayısı ne olursa olsun neredeyse tüm bölünen hücrelerin iki çekirdekli aşamada birikmesini sebep olur. Bunun sebebi CBMN testi yalnızca iki çekirdekli hücrelerde puanlama yaparak, farklı hücre bölünme hızlarına sahip olabilecek hücre grupları arasında kromozom hasarının etkili bir şekilde karşılaştırılmasına imkân sağlar (Fenech, 2008). CBMN testi zamanı hücrede oluşan mikronükleuslar düzgün bir nükleus formasına sahip olmalı ve hücrenin ana çekirdeğinin üçte birinden küçük olmalıdır. Mikronükleusların sayısını belirlemek için her doz başına 1000 binükleuslu hücre gereklidir. Mikronükleusların sayımı zamanı mikronükleusların sayısının artması test edilen maddenin genotoksik aktivitesini gösterir (Bonassi, 2001). CBMN yöntem ilk başta kültürlenmiş insan ve memeli hücrelerinde ile genetik toksikoloji çalışmalar için tasarlanmış ancak daha sonra tümör ve kemik iliği hücreleri gibi farklı hücre gruplarına da uyarlanmıştır (Masunaga, 1991, Odagiri, 1994).

2.4.2. Tek hücreli jel elektroforezi (Comet) yöntemi

Tek hücreli jel elektroforezi (SCGE) yöntemi Stling ve Johanson tarafından ilk kez 1984 yılında tek tek hücreler seviyesinde DNA hasarının direkt olarak görüntülenmesi için geliştirilmiştir (Ostling, 1984). Olive ve arkadaşları ilk kez 1990 yılında agaroz jele gömülmüş DNA'nın görünüşünü tanımlamak için "kuyruklu yıldız" terimini kullanmışlardır (Olive, 1990). Comet testinin en önemli avantajları, tek hücre seviyesinde güvenilir istatistik analiz yapılabilmesi, her örnek başına az sayıda hücre kullanılması, DNA hasarını yüksek duyarlılıkla saptaması ve laboratuvar koşullarında her tür ökaryotik hücre gruplarına ve bitki hücrelerine etkili bir şekilde uygulanabilmesidir (Kumaravel, 2009).

Comet testinin bu kadar yaygın olarak kullanılmasının esas sebebi maliyetinin az olması, çok amaçlı kullanılabilmesi ve güvenilir sonuçlar sunmasıdır (Collins, 2015).

Comet yönteminde yaygın olarak çalışılan insan hücreleri periferik insan lenfosit hücrelerdir (De M  o, 1991). Tek hücreli jel elektroforezi yönteminde lenfosit hücreleri ilk olarak bir lam üzerindeki agaroz a gömülür. Daha sonra hücreler hücre zarının parçalanması için lizis solüsyonu salınır. Hücre zarının parçalanması sonucu hücrelerdeki lipidler ve proteinler ortamd an uzaklaştırılır, negatif yüklü DNA molekülü serbest kalır. Daha sonra hücreler zayıf elektroforeze maruz bırakılır. Elektroforez zamanı hücrelerin serbest kalmış negatif yüklü DNA molekülü anoda doğru hareket eder. Elektroforez işlemi sonrasında, DNA molekülü floresan DNA bağlayıcı bir boya ile boyanır ve ardından floresan mikroskop altında görüntülenir (Olive, 2002). Elektroforez zamanı hücrelere verilen elektrik akımı DNA'nın hücrenin çekirdeğinden uzaklaşmasına ve kırılmış DNA fragmentlerin daha da uzağa hareket etmesine sebep olur. Bunun sonucunda 'kuyruklu yıldı  ' şeklinde görüntüler oluşur (Dw, F1995). Comet yönteminde, oluşan kuyruklu yıldı  ın içinde bulunan DNA molekülünün yapısı, boyutu ve miktarı DNA hasarının derecesini değerlendirmesinde önemli rol oynar (Kumaravel,2009). Comet testi kullanılarak DNA tek zincir kırılmalarının yanı sıra, çift zincir kırılmalarını, nükleotid bazı hasarlarını, DNA iplikleri arasındaki çapraz ba  ları ve hücrelerin apoptotik parçalanmalarını tespit etmek için de kullanılabilir (Dw, F1995).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. CBMN Testi

Bu tez çalışmasında Sitokinez Bloklama Mikronükleus yöntemi fluoksetinin hidroklorürün genetik materyal üzerindeki sitotoksik ve klastojenik etkilerini tespit etmek için kullanılmıştır

3.1.1. Test edilecek maddenin dozlarını belirleme

Deney ajanı olan Fluoksetin hidroklorür'ün sağlıklı insan hücrelerine üzerindeki genotoksik etkilerini tespit etmek amacıyla yapılan literatür incelenmesi sonucunda 6, 8, 10 ve 12µg/mL konsantrasyonlarındaki dozları belirlenmiştir. Belirlenen dört dozun yanı sıra deneylere pozitif, negatif ve spontan kontrol grupları da dahil edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan ekipmanlar ve kimyasal maddeler

Deney zamanı beher, 100-300 ml'lik şişeler, 14 tane falkon tüp, laminar akış kabini, santrifüj, pastör pipeti, pH metre, ışık mikroskobu, buzdolabı, mikropipet, mikropipet uçları, manyetik karıştırıcı, lam, dikey şale, analitik terazi, sıcaklık kontrollü salayan inkübatör gibi malzemeler kullanılmıştır.

Deney zamanı Fluoksetin hidroklorür, Mitomisin C (Sigma), Cytochalasin B (Sigma), Giemsa (Sigma), Methanol (Riedel-de Haën), Kromozom medyum (Gibco), NaCl (Sigma), KCl (Merck), Acetic acid (Riedel-de Haën), KH₂PO₄ (Merck), KH₂PO₄ (Merck), HNO₃ (Sigma), NaH₂PO₄ (Merck) gibi kimyasal malzemeler kullanılmıştır.

3.1.3. Lenfosit kültürü

Deneye başlamadan 2 saat önce Kromozom Medyum-B 37°C dereceye getirilmiştir. Her doz için falkon tüpler hazırlanmış ve etiketlenmiştir. Kan alımından önce steril kabinde her bir tüpe 12,5 µL neyparin ve 2,5 mL 37°C sıcaklıktaki besiyeri ilave edilmiştir. Deney zamanı 25-30 yaşlarında sağlıklı, sigara ve alkol tüketmeyen, düzenli olarak ilaç kullanmayan bir kadın, bir erkek bireyden, steril koşullarda kan alınmıştır. Alınan kan içinde medyum ve heparin olan falkon tüplerine her birine 6 damla olacak şekilde ilave edilmiştir. Kan eklendikten sonra ilk olarak falkon tüplerinin ağzı sıkıca kapatılıp hafifce karıştırılmış, daha sonra kapaklar gevşek bırakılarak 37°C' deki %5'lik CO₂ inkübatöründe 72 saat süreyle inkübasyona konulmuştur. Tüm bu prosedürler, olası kontaminasyon tehlikesini en aza indirmek için steril kabinde yapılmıştır.

3.1.4. Kullanılacak lamların temizlenmesi

Deneyin 2. günü deney sonu kullanılacak lamlar her bir falkon tüpü için 3 lam olacak şekilde dikey şalelere dizilmiş ve üzerine 1N HNO₃ dökülmüştür. 24 saat sonra beklettiğimiz şalelerdeki HNO₃ boşaltılmış ve 15 dakika akar musluk suyunun altında bekletilmiştir. Daha sonra her bir şale 3 kez distile sudan geçirilmiş ve son kez şaleler distile suyla doldurulup +4°C buzdolabına kaldırılmıştır.

3.1.5. Test maddelerinin uygulanması

Fluoksetin hidroklorürün önceden belirlenen konsantrasyonları 24 ve 48 saatlik sürelerle sağlıklı insan lenfosit hücrelerine uygulanmıştır. Deney başlangıcında 24 saat sonra 48 saatlik dozlar, 48 saat sonra 24 saatlik dozlar içerisinde 2,5 mL besiyeri, 12,5 µL heparin ve 6 damla kan olan falkon tüplerine ilave edilmiştir. Dozlar uygulandıktan sonra dozlarla kan hücrelerinin karışmasını sağlamak için falkon tüplerinin ağzı iyice kapatılıp çalkalanmıştır. Falkon tüplerine dozlar eklenikten ve karıştırıldıktan sonra tüpler yeniden 37°C' deki inkübatöre yerleştirilerek toplam 72 saat süreyle inkübe edilmiştir. Deney başlangıcından 44 saat sonra her bir falkon tüpüne steril kabinde sitokinez engelleyici bir ajan olan 50µl Sitokalsin B ilave edilmiş ve tüpler yavaşça çalkalanarak karıştırılmıştır. Karıştırılmış tüpler tekrardan 37°C' deki inkübatöre konulmuştur.

3.1.6. Lenfositlerin izolasyonu

Deneye başlamadan 2 saat önce deneyde kullanılacak solüsyonlar hazırlanmıştır. İlk olarak hücrelerin şişmesi için kullanılan hipotonik solüsyon olan %4 KCl solüsyonu hazırlanmış ve 37°C konulmuştur. Daha sonradan hücreleri sabitlemek ve uzun süre dayanıklı hale getirmek için Fiksatif I ve Fiksatif II solüsyonları hazırlanmış +4°C konulmuştur. 72 saatlik inkübasyon süresinin bitiminde falkon tüpleri alınmış ve 1200 rpm hızda 30 dakika santrifüj edilmiştir. 3 büyük beher alınmış, ikisine pastör pipeti, birine zeytinli su konulmuştur. Santrifüj edilen tüpler tüplüye dizilmiş ve süpernatant 0,7-1 ml kalacak şekilde atılmış ve hücrelere pipetaj yapılarak homojen olarak dağılması sağlanmıştır. Deney başlanmasından 2 saat önce hazırlanan ve 37°C sıcaklıkta bekletilen KCl solüsyonu önce 1 ml olacak şekilde damla damla, daha sonra 2 kere 3 ml olacak şekilde hızlı hızlı tüplere verilmiştir. Oda sıcaklığında 6-8 dakika bekletilmiştir. Bekleme süresi bittikten sonra tüpler 1200 rpm hızla 15 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj bittikten sonra falkon tüpleri alınmış ve süpernatant 0,7-1 ml kalacak şekilde atılmıştır. Falkon tüpünün dibine çöken hücreler pastör pipeti ile pipetaj yapılarak homojen olarak

dağılmıştır. Deneye başlamadan önce hazırlanan ve buzdolabında bekletilen Fiksatif I tüplere önce damla damla, daha sonra iki kez hızlı hızlı verilmiş ve pipetaj yapılmıştır. Oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiş ve ardından 1200 rpm hızda 15 dakika santrifüj edilmiştir. Süre bitiminde tüpler alınmış, süpernatları atılmış ve pipetaj yapılmıştır. Ardından +4°C saklanan Fiksatif II önce damla damla, daha sonra iki kez hızlı hızlı hücrelere verilmiştir. Oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiş ve ardından 15 dakika 1200 rpm hızda santrifüj edilmiştir. Bu fiksasyon işlemi bir kez daha tekrarlanmıştır. Son fiksasyon işleminden sonra falkon tüplerindeki süpernat 0,5 ml kalacak şekilde atılmış ve pastör pipeti ile pipetaj yapılmıştır. Ardından pastör pipeti tüpün içinde bırakılmış ve falkon tüpündeki hücreler preparat haline getirilmek için hazırlanmıştır.

3.1.7. Preparatların hazırlanması

Önceden 1N HNO₃ ile temizlenmiş ve distile su tökülerek buzdolabına kaldırılmış şaleler alınmıştır. Falkon tüplerindeki 0,5 ml hücreler iyice pipetaj yapılmış ardından 10 cm yükseklikten her lama 5-6 damla olacak şekilde damlatılmıştır. Her bir falkon tüpü için 3 lam hazırlanmış ve oda sıcaklığında kuruması için bırakılmıştır.

3.1.8. Preparatların boyanması

Kuruyan lamalar boyamadan önce isimlendirilmiştir. %5 Giemsa boyası hazırlanmış ve filtre kağıdından geçirilmiştir. Giemsa boyasının hazırlanması için 5 ml tampon B, 5 ml tampon A ve 5 ml Giemsa boyası karıştırılmış ve üzeri 100 ml ultra saf su ile tamamlanmıştır. Preparatlar 3 dikey şaleye dizilmiş ve üzerine Giemsa boyası dökülmüştür. Preparatlar 9 dakika Giemsa boyasında bekletilmiştir. Süre bitince boyanmış preparatlar içinde distile su olan beherden geçirilmiş ve ardından kuruması için oda sıcaklığında dik bir şekilde bırakılmıştır.

3.1.9. Hücre proliferasyon indeksinin (CPI) hesaplanması

Preparatlar kuruduktan sonra ışık mikroskopunda 40X büyütülerek her bir doz için 3 lam olacak şekilde incelenmiştir. CBMN testi zamanı hücrelerin sitokinezi Sitokalsin B ile durdurulduğundan hücrelerin çekirdekleri bir sitoplazma içinde kalmaktadır. Her bir doz için bir, iki, üç, dört ve daha fazla çekirdeğe sahip olan 1000 hücre sayılmış ve CPI değeri aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$$CPI = 1 \times NI + 2 \times NII + 3 \times NIII + 4 \times NIV / 1000$$

(NI: Bir çekirdekli hücreler, NII: İki çekirdekli hücreler, NIII: Üç çekirdekli hücreler, NIV: Dört ve daha fazla çekirdekli hücreler)

Her bir dozun 24 ve 48 saatlik süreleri için CPI değeri ortalaması hesaplanmıştır. Uygulanan dozun CPI değeri kontrol grubuna göre düşük ise hücrenin genetik materyali zarar görmüştür ve bu doz toksik olarak değerlendirilir. CPI değeri yüksek ise hücrenin genetik materyali zarar görmemiştir.

3.1.10. Mikronükleus sayımı

Fluoksetin hidroklorürün insan lenfositleri üzerindeki sitotoksik ve klastojenik etkilerini belirlemek için her donör için CBMN yöntemi ile hazırlanmış preparatlarda 1000 yakın hücre incelenmiş ve bu hücrelerdeki mikronükleus sayısı belirtilmiştir

3.1.11. İstatiksel analiz

Sitokinez Bloklama Mikronükleus yöntemi zamanı el edilen veriler arasındaki anlamlı farkı belirlemek için SPSS programında One Way ANOVA testi yapılmıştır. Ardından kontrol grubuna (spontan) göre anlamlı farklılık yaratan grubun veya grupların hangisi olduğunu belirlemek için Post Hoc testlerinden Tukey testi uygulanmıştır.

3.2. Comet Testi

Fluoksetin hidroklorürün genotoksik etkileri Comet yöntemi ile incelenmiştir.

3.2.1. Comet testinde kullanılan ekipman ve kimyasal maddeler

Comet yöntemi zamanı laminar akış kabini, lam, lamel, beher, mikrodalga fırın, amber cam şişe, pastör pipeti, mikropipeti, santrifüj, mikropipet uçları, floresan mikroskopu, elektroforez tankı, su banyosu, buz kalıbı, inkübatör, enjektör, Ph metre, falkon tüpü, alüminyum folyo, buzdolabı, dikey şale, thoma lamı, ependorf, analitik terazi, manyetik karıştırıcı, otoklav ve tartı kullanılmıştır.

Comet testi zamanı NaCl (Sigma), Histopaque 1077 (Sigma), Agarose Low Gelling (Sigma), Trizma Base (Sigma), Triton X 100 (BioChemica), Fosfat tampon (PBS) tabletleri (Sigma), Trizma Hydrochloride (Sigma), NaOH (Sigma), Na₂EDTA(Sigma), H₂O₂ (Sigma), Ethidium Bromide (Sigma), DMSO (Merck), NaCl (Sigma) ve Trypan Blue (Sigma) kullanılmıştır.

3.2.2. Comet yöntemi için kullanılacak dozların belirlenmesi

Comet testi zamanı kullanılacak doz miktarı, CBMN yönteminde kullanılan dozlar esasında seçilmiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün 6, 8, 10 ve 12 µg/mL Comet testi zamanı uygulanmak için seçilmiştir. CBMN testinde kullanılan dozlar hücre canlılık seviyesini ödediği için aynı dozlarla deney yapılmıştır.

3.2.3. Deneyde kullanılan solüsyonların hazırlanması

Deney zamanı kullanılan solüsyonlar deneyden başlangıcından 1 gün önce hazırlanmış ve +4°C buzdolabında saklanılmıştır.

Fosfat Tamponu (PBS); 1 adet PBS tableti 200 ml distile suda iyi çözülmüş ve oda sıcaklığında konulmuştur.

Lizis Bufferi; Karanlık şişeye ilk önce biraz otoklavlanmış distile su konulmuş, üzerine tartılarak 29,22 g NaCl, 7,4448 g Na₂EDTA, 0,2422 g Tris-Base ilave edilmiş ve distile su 200 ml'ye tamamlanmıştır. 5-6 adet 3 M NaOH peletleri kullanılarak hazırlanan solüsyonun pH 10'a ayarlanmış ve +4°C buzdolabına kaldırılmıştır.

Deney başlangıcında 30 dakika önce hazırlanmış olan lizis bufferinin içine 2 ml TritonX100 ve 20 ml DMSO eklenmiş ve iyice karıştırılmıştır.

Nötralizasyon Buffer;Karanlık şişeye önce biraz otoklavlanmış distile su konulmuş, üzerine tartılarak 2 g Tris-Base, 7,712 g Tris-HCl ilave edilmiş ve üzeri 200 ml distile suyla tamamlanmıştır. 3M HCl ile pH 7,5'e ayarlanmıştır. Hazırlanan solüsyon +4°C buzdolabına kaldırılmıştır.

Running buffer; Karanlık şişeye 1 L distile su konulmuş, üzerine 0,373 g Na₂EDTA, 12 g NaOH ilave edilerek iyice çözülmüş, Ph 13 olarak ayarlanmıştır. Hazırlanan solüsyon +4°C buzdolabına kaldırılmıştır.

Deney zamanı kullanılacak olan 1 L distile su da +4°C konulmuştur.

3.2.4. Deneyde kullanılacak lamaların hazırlanması

Deney başlangıcından bir gün önce 25 lam için 0,1875 g Agarose Type VI-A High Gelling tartılmış, dar uzun bir behere konulmuş ve üzerine 25 ml distile su ilave edilmiştir. Çözülmesi için iyice karıştırılmış, buharlaşmasın diye beherin ağzı pamukla kapatılmış ve mikrodalgaya konularak agaroz eritilmiştir. Daha sonra agarozun donmasını engellemek için elektromanyetik karıştırıcı üzerinde çalışılmıştır. Pastör pipet yardımıyla lamaların bir yüzü agarozla kaplanmış ve lamaların altı silinerek kurumaya bırakılmıştır. Lamalar kuruduktan sonra isimlendirilmiş ve ojeyle ile sabitlenmiştir.

3.2.5. Lenfosit izolasyonu

Deneye başlamadan önce alüminyum folyo ile kaplanmış 2 falkon tüpüne her birine 3 ml Histopaque 1077 konularak oda sıcaklığında, RPMI ise 37 °C' de bekletilmiştir. Sigara ve alkol tüketmeyen, düzenli bir şekilde ilaç kullanmayan bir kadın ve bir erkek bireyden steril koşullarda 6 ml alınmıştır. Alınan kan içinde 3 ml Histopaque 1077 olan

falkon tüplerine eşit olacak şekilde damla damla konulmuştur. Falkon tüpleri 30 dakika 400 g hızda santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonucunda kan 3 faza ayrılmıştır. Bir pastör pipeti yardımıyla orta fazla olan lenfositler dikkatlice alınmış ve alüminyum folyo ile kaplı başka 2 falkon tüplerine eklenmiştir. Falkon tüpündeki lenfositlerin 2 katı kadar PBS hızlıca eklenmiş ve pipetaj yapılmıştır. Daha sonra 10 dakika 200 g hızda santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra süpernatant 1 ml kalacak şekilde atılmış ve 3 ml PBS eklenerek, köpürterek pipetaj yapılmıştır. Ardından 10 dakika 200 g hızda santrifüj edilmiştir. Bu işlem santrifüj bittikten sonra iki kez daha tekrarlanmıştır. Son santrifüj işleminden sonra süpernatant az kalacak şekilde atılmış, üzerine 1 ml 37 °C RPMI eklenmiş, pipetaj yapılmış ve 37 °C kaldırılmıştır.

6 tane 1 ml ependorf tüpü alınmış sırayla her birine 150 µl RMPI 1640 37°C'deki hücre, 95 µL RPMI 1640 (37°C) ve 5 µl Fluoksetin hidroklorürün seçilmiş dozları ve kontrol grubunun dozları eklenmiştir. Ependorf tüpleri bunun ardından 2 saat boyunca 37°C 'de inkübe edilmiştir. 2 saat sonunda lenfosit hücrelerine canlılık testi yapılmıştır.

3.2.6. Tripan mavisi ile canlılık testi

Lenfosit hücrelerinin canlılığını belirlenmesinde negatif yüklü boya tripan mavisi kullanıyor. Tripan mavisi hücre zarı zarar görmüş hücreler tarafından iyi absorblanır. Bunun sonucunda ölü hücrelerin mikroskop altında Thoma lamında mavi renk gözükür. Canlı hücreler ise boyanmaz.

Thoma lamı ilk olarak alkol ile temizlenmiş ve üzerine lamel konulmuştur. Parafinin üzerine 20 µl Tripan Mavisi ve 20 µL37 °C' deki RPMI' lı hücre konulmuş ve iyice pipetaj yapılmıştır. Ardından bu karışımdan 10 µl alınmış, Thoma lamı ve lameli arasına yayılmıştır. Daha sonra ışık mikroskobu altında hücreler sayılmıştır. Hücrelerin canlılık yüzdesi aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$\text{Canlılık (\%)} = (\text{Canlı Hücre} / \text{Toplam Hücre}) \times 100$$

Canlılık oranı her bir test maddesi için 2 saatlik inkübasyon sonra %80 olmalıdır.

3.2.7. Lizis

2 saatlik inkübasyon bitimine az kalmış su banyosu 37 °C'ye getirilmiştir. Bir beherin içine 20 ml PBS konulmuş, üzerine 017 g Low Melting-Gelling Agarose eklenmiş ve mikrodalgada eritilmiştir. Eritilmiş agaroz donmasın diye karanlık odadaki su banyosuna konulmuştur. 2 saatlik inkübasyon süresi bittikten sonra ependorflar karanlık odada 300 rpm hızla 5 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Lizis bufferine DMSO ve

TritonX karışımı eklenmiştir. Santrifüj bittikten sonra her bir ependorftan 100 µl süpernatant atılmış ve üzerlerine 100 µl önceden 37°C'ye konulmuş RPMI 1640 eklenmiş ve ependorflar su banyosuna konulmuştur. Deneyin birinci günü yüksek erime ısıyla agarozla kaplanmış ve isimlendirilmiş lamalar altında buz kalıpları olan tepsiye dizilmiştir. Ardından her bir ependorfun üzerine sırayla 250 µl Low Melting-Gelling Agarose karışımı konulmuş ve iyice pipetaj yapılmıştır. Her ependorf için önceden hazırlanmış, isimlendirilmiş ve agarozla kaplı lamlara ependorf içindeki karışım 100 µl olacak şekilde damlatılarak yayılmıştır. Ardından lamın üzerine 2 tane lamel yan yana konulmuştur. Bu işlem bütün ependorflar için tekrarlanmıştır. Daha sonra lamalar 15 dakika 4°C'de bekletilmiştir. 1 yatay şale alüminyum folyo ile kaplanmış ve 15 dakika bekleme süresi bitince lamalar dikey şaleye dizilmiş ve üzerlerine lizis bufferi eklenmiştir. Lamalar bir gece +4°C'de lizise bırakılmıştır.

3.2.8. Elektroforez

Bir gece +4°C'de buzdolabında lizis için yatay şalede bekletilen lamalar alınmış ve karanlık odada elektroforez tankına karşılıklı olarak dizilmiştir. Ardından karşılıklı dizilmiş lamaların üzerine yanlardan yavaşça Running bufferi dökülmüştür. Elektroforez tankının üzeri buz kalıpları ile kaplanmış ve lamalar DNA molekülünün açılması için 20 dakika boyunca Running bufferinde bekletilmiştir. Bekle süresi bittikten sonra elektroforez tankına bağlı güç kaynağı 25 Volt, 300 Amper ve 25 dakikaya ayarlanarak çalıştırılmıştır.

3.2.9. Nötralizasyon

Elektroforez işlemi bittikten sonra lamalar alüminyum folyo ile kaplı dikey şaleye dizilmiş ve üzerine Nötralizasyon buffer dökülerek +4°C'de buzdolabında 5 dakika boyunca bekletilmiştir. Ardından deney başlangıcından önce +4°C'ye konulmuş 1 L distile su alınmış ve büyük bir beherin içine konulmuştur. Bekleme süresi bitince lamalar sırayla distile suya sallanılarak yıkanmış ve kurumaları için karanlık odada bırakılmıştır.

3.2.10. DNA'nın boyanması ve cometlerin görüntülenmesi

Lamlar kuruduktan sonra karanlık odada floresan mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Her bir lamın üzerine 20 µl Etidyum Bromür eklenmiş ve iki tane lamel yan yana konularak Etidyum Bromürün yayılması sağlanmıştır. Ardından lamalar floresan mikroskobunda incelenmiş ve iki donör için her bir uygulanan doz başına 50 hücre görüntüsünü kaydedilmiştir. Her bir uygulanan doz için 2 bireyden elde edilen toplam 100

hücre görüntüsü Comet Assay IV programı kullanılarak incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda hücrelerin kuyruk yoğunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerlendirilmiştir.

3.2.11. İstatistiksel analiz

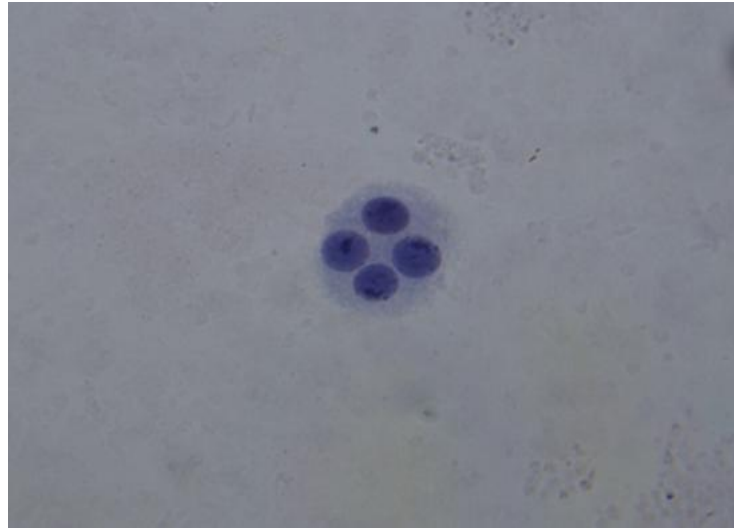
Comet yöntemi zamanı deneysel araştırmalarla bulunan veriler, SPSS programında Tukey testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen veriler negatif (spontan) ve pozitif kontrol grupları ile karşılaştırılarak anlamlılık ve ortalama değeri hesaplanmıştır.



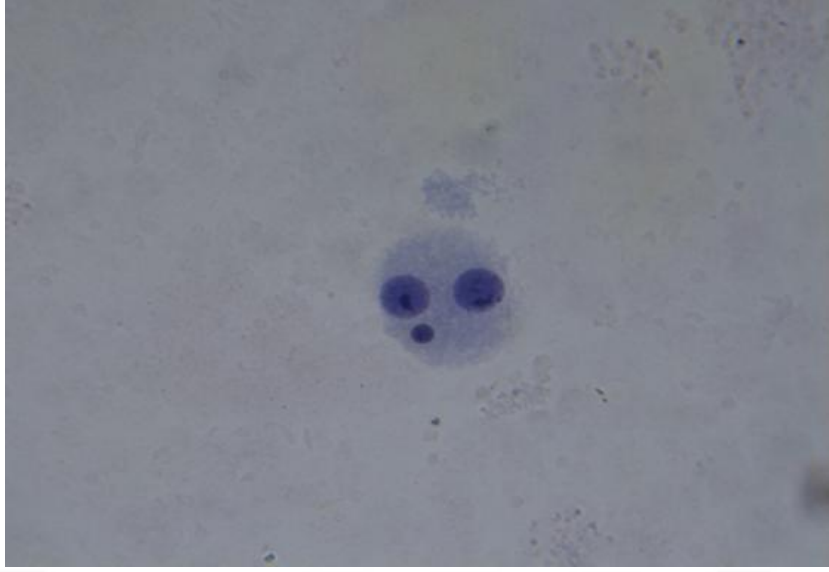
4. BULGULAR

Sigara içmeyen, alkol tüketmeyen, düzenli ilaç kullanmayan 2 bireyden steril koşullarda kan alınmış ve lenfosit izolasyonu yapılarak CBMN testi *in vitro* olarak uygulanmıştır. CBMN testi zamanı lenfosit hücrelerine Fluoksetin hidroklorür'ün 6, 8, 10 ve 12 µg/mL dozları 24 ve 48 saat maruz bırakılmıştır. Her bir doz için dozların insan lenfosit hücrelerini üzerindeki klastojenik etkileri Mikronükleus sayısında artış ile, sitotoksik etkileri ise hücre proliferasyon indeks (CPI) değeri ile değerlendirilmiştir. İki sağlıklı birey ile yapılan araştırmada, Fluoksetin hidroklorür'ün her bir dozu için 1000 tane hücre sayılmıştır, toplam 2000 hücre Olympus marka ışık mikroskobu yardımıyla incelenmiştir (*Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3*). Her bir grup için elde edilen mikronükleus sayıları ve hücre proliferasyon indeksi (CPI) değerleri arasında anlamlı farkın olup olmadığını belirlemek SPSS programında One Way ANOVA testi yapılmıştır. Ardından kontrol grubuna (spontan) göre anlamlı farklılık yaratan grubun veya grupların hangisi olduğunu belirlemek için Post Hoc testlerinden Tukey testi uygulanmıştır. Elde edilen veriler *Tablo 4.1*'de gösterilmiştir.

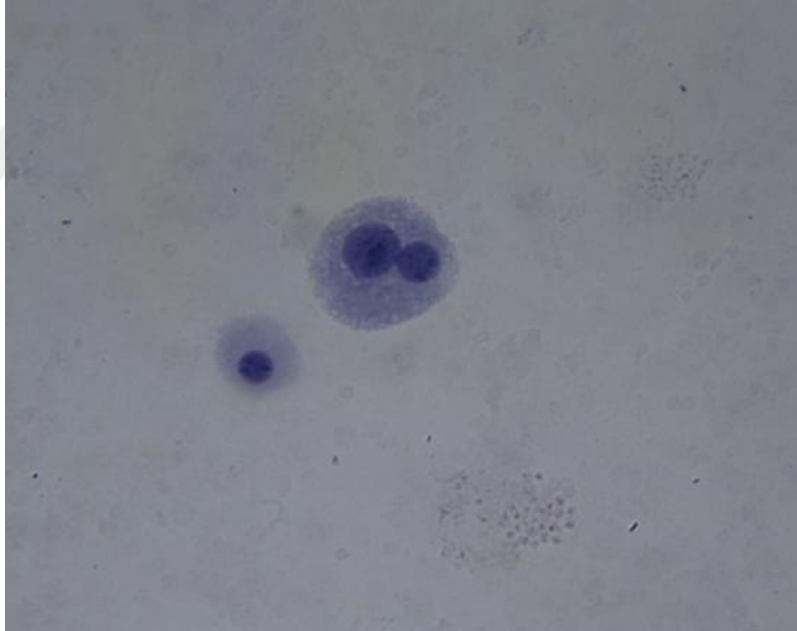
4.1. Fluoksetin Hidroklorür'ün Mikronükleus Oluşumu ve Hücre Proliferasyonu Değeri Üzerine Etkisinin İncelenmesi



Şekil 4.1. Dört çekirdekli lenfosit hücreleri (40X)



Şekil 4.2. Mikronükleuslu iki çekirdekli lenfosit hücre (40x)



Şekil 4.3. Tek çekirdekli ve çekirdek anomalili lenfosit hücresi (40X)

Tablo 4.1. Fluoksetin'in dozları ile 24 ve 48 saatlik muamele sonrası insan lenfosit hücrelerinde ortalama CPI değerleri ve MN sayıları

24 Saat				
Madde	Doz	İncelenen Hücre Sayısı	Ort. MN ($\pm$ SD)	Ort. CPI ($\pm$ SD)
Spontan	-	2000	4,25 $\pm$ 0,95	1,4025 $\pm$ 0,00
MMC	0,3 μ g/mL	2000	2,5 $\pm$ 1,06*	1,3865 $\pm$ 0,00*
Fluoksetin hidroklorür	6 μ g/mL	2000	2,33 $\pm$ 0,74	1,4011 $\pm$ 0,00
	8 μ g/mL	2000	2,83 $\pm$ 0,81	1,4005 $\pm$ 0,00
	10 μ g/mL	2000	13,8 $\pm$ 1,34*	1,4 $\pm$ 0,00
	12 μ g/mL	2000	16,1 $\pm$ 1,06*	1,386 $\pm$ 0,00*
48 Saat				
Madde	Doz	İncelenen Hücre Sayısı	Ort. MN ($\pm$ SD)	Ort. CPI ($\pm$ SD)
Spontan	-	2000	3,5 $\pm$ 0,95	1,4033 $\pm$ 0,00
MMC	0,3 μ g/mL	2000	21,3 $\pm$ 1,49*	1,387 $\pm$ 0,00*
Fluoksetin hidroklorür	6 μ g/mL	2000	2,66 $\pm$ 0,94	1,402 $\pm$ 0,00
	8 μ g/mL	2000	3 $\pm$ 0,94	1,4016 $\pm$ 0,00
	10 μ g/mL	2000	15,3 $\pm$ 1,59*	1,398 $\pm$ 0,00*
	12 μ g/mL	2000	17,6 $\pm$ 1,69*	1,3868 $\pm$ 0,00*

MN: Mikronukleus, MMC: Mitomisin-C, CPI: Hücre Proliferasyon İndeksi

$\pm$ SS: Standart sapma değerleri, * $P \leq 0.05$ (Tukey testi)

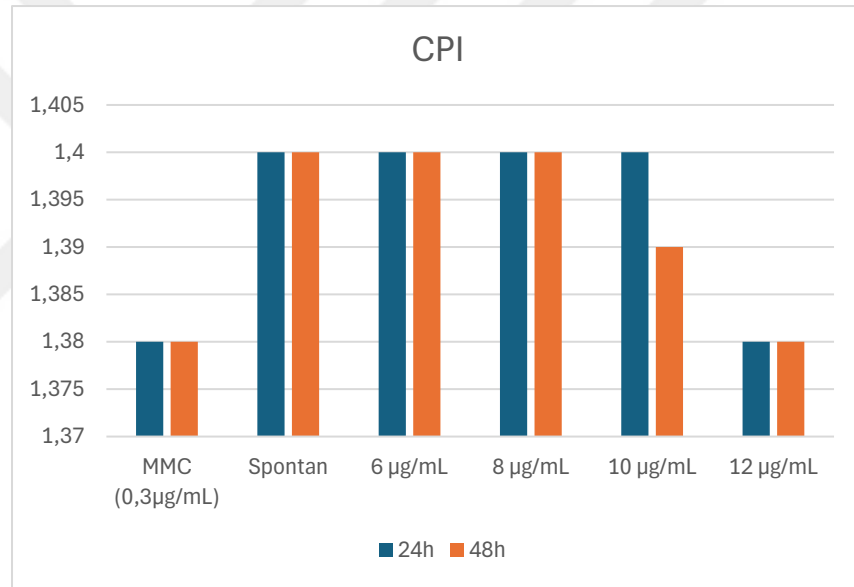
P: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

Tukey testi ile elde edilen istatistik veriler incelenmiş, 24 saatlik maruziyet zamanı Fluoksetin hidroklorür' ün doz miktarındaki artışa bağlı olarak MN oluşumunu artırdığı ve hücre proliferasyon indeksi (CPI) değerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. 24 saatlik maruziyet zamanı Fluoksetin hidroklorür'ün 6 μ g/mL ve 8 μ g/mL dozlarında MN değerleri ve CPI değerleri kontrol grubu bakımından anlamlı fark göstermemiştir. 24 saatlik maruziyet zamanı Fluoksetinin 10 μ g/mL ve 12 μ g/mL dozlarında MN miktarı değerleri kontrol grubuna göre * $P \leq 0.05$ anlamlılık değeri göstermiştir. CPI değeri

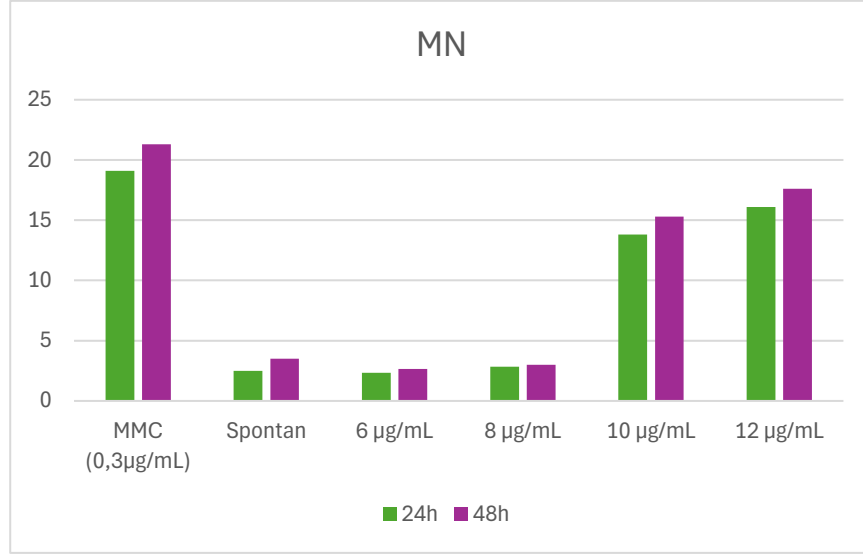
bakımında ise yalnız en yüksek doz olan 12 µg/mL kontrole göre anlamlı fark göstermiştir.

Fluoksetinin hidroklorür'ün 48 saatlik maruziyeti zamanı doz miktarında artışa bağlı olarak MN gelişiminin arttığı ve CPI değerinin azalttığı gözlemlenmiştir. 6 µg/mL ve 8 µg/mL dozlarında MN değerleri ve CPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün 10 µg/mL ve 12 µg/mL dozları kontrol grubuna göre hem MN değerleri hem de CPI değerleri bakımından anlamlı fark göstermiştir.

Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozlarının 24 ve 48 saatlik maruziyet sonrası CPI değeri grafiksel olarak *Şekil 4.4*'te, MN miktarı değerleri ise *Şekil 4.5*'te gösterilmiştir



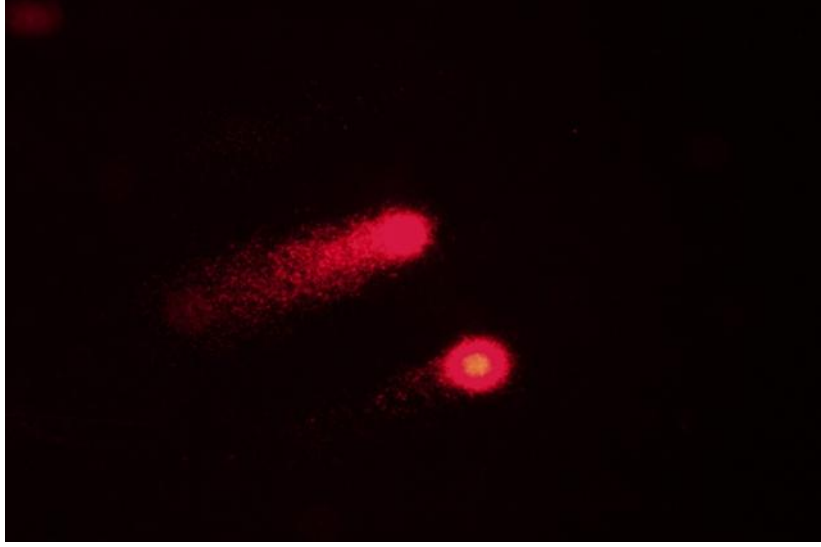
Şekil 4.4. Fluoksetin hidroklorür'ün 24 ve 48 saat maruziyet sonrası CPI değerleri



Şekil 4.5. Fluoksetin hidroklorür'ün 24 ve 48 saat maruziyet sonrası MN değerleri

4.2. Fluoksetin Hidroklorür 'ün DNA Hasarı Üzerine Etkisi

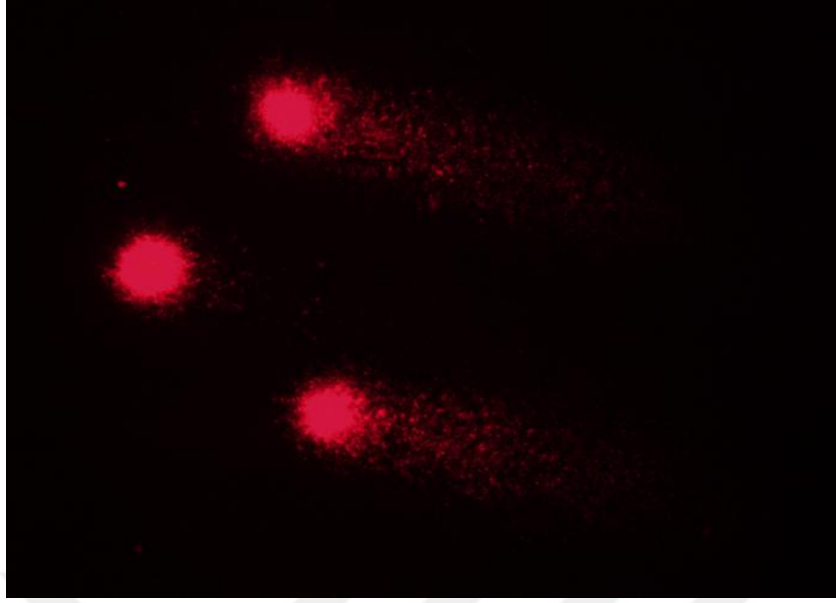
Sağlıklı sigara içmeyen, alkol tüketmeyen ve düzenli ilaç kullanmayan bir erkek bir kadın donörden alınmış kandan izole edilmiş periferik lenfosit hücrelerinde *in vitro* Comet testi ile, Fluoksetin hidroklorür'ün 6, 8, 10 ve 12 µg/mL dozları ile 2 saatlik maruziyet zamanı lenfosit hücrelerindeki DNA hasarı değerlendirilmiştir. İki sağlıklı birey ile yapılan çalışmada, her bir donör için 50 tane Fluoksetin hidroklorür'ün her bir dozu için toplam 100 tane hücre sayılmış, Olympus marka floresan mikroskobu yardımıyla fotoğrafları çekilmiştir (Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9). Alınan görüntülerde Comet Assay IV programı ile analiz edilmiş, her bir hücrenin kuyruk momenti, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerle SPSS programında One Way ANOVA testi kullanılarak gruplar arasında farkın olup olmadığı incelenmiştir. Tukey testi ile kontrol grubu bakımından anlamlı fark yaratan grup veya gruplar belirlenmiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilmiş insan lenfosit hücrelerinde kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğunun ortalama değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.



Görsel 4.1. 2 saat boyunca 10 µg/mL Fluoksetin hidroklorür dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X)



Görsel 4.2. 2 saat boyunca 12 µg/mL Fluoksetin hidroklorür dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X)



Görsel 4.3. 2 saat boyunca 50 µM H₂O₂ dozu ile muamele edilen insan periferik lenfosit hücreleri (40X)

Tablo 4.2. Fluoksetin'in dozları ile 2 saat muamele zamanı kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentleri verileri

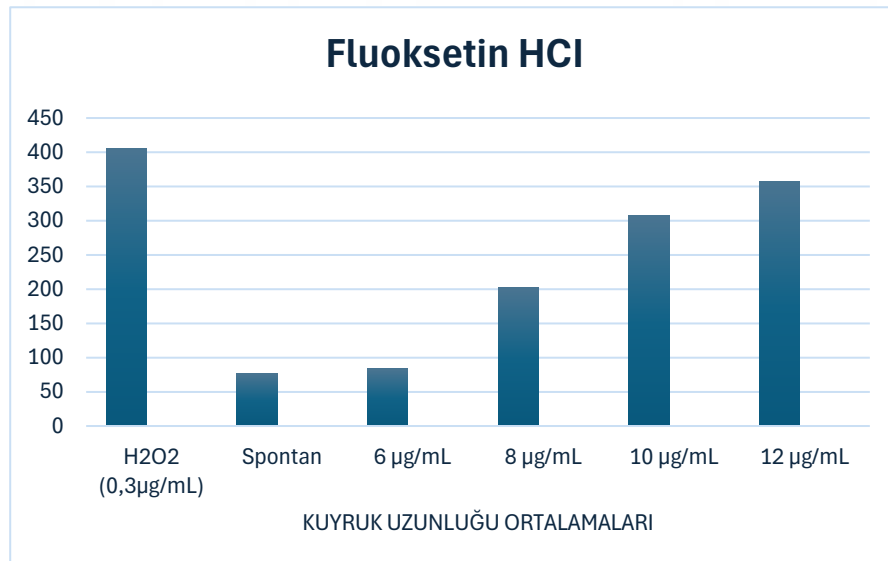
	Uygulama	Kuyruk Uzunluğu (µM)	Kuyruk Yoğunluğu (%)	Kuyruk Momenti
	Konsantrasyon (µg/mL)	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Spontan Kontrol		77,21±7,193	12,80±2,124	13,93±1,823
H₂O₂	50 µM	405,1±12,52*	62,31±2,425*	89,03±4,763*
Fluoksetin hidroklorür	6 µg/mL	83,4±9,322	15,7±1,552	16,6±2,554
	8 µg/mL	202,1±5,485*	37,01±5,796*	44,97±2,645*
	10 µg/mL	307,7±8,846*	50,87±4,844*	59,79±7,16*
	12 µg/mL	357,9±6,891*	56,01±4,115*	70,37±8,31*

±SD: Standart sapma değerleri, (One Way ANOVA-Tukey),

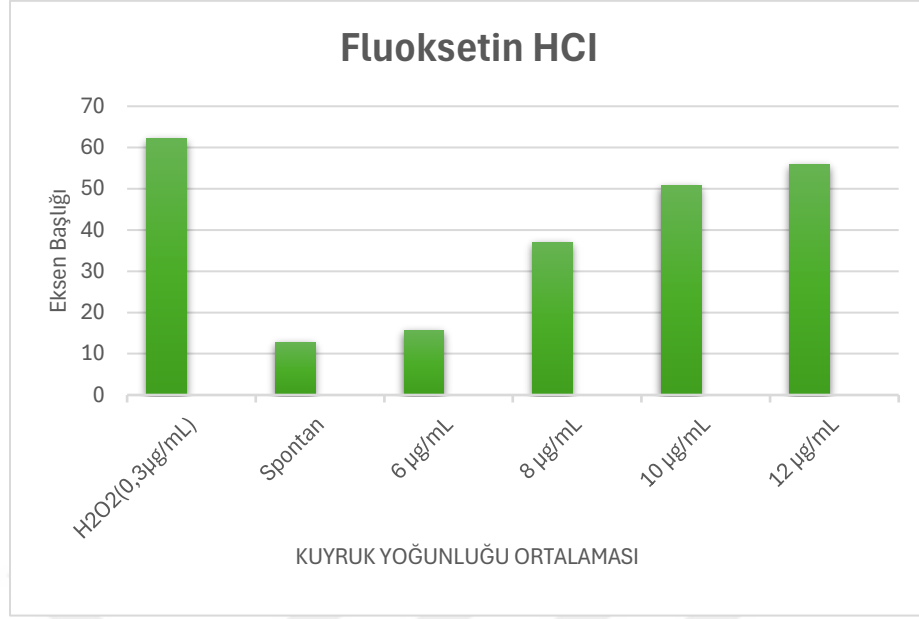
* P ≤ 0.05, P: İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

Comet testi zamanı istatistiksel analiz lenfosit hücrelerinin kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk uzunluğunu parametreleri ile yapılmıştır. İstatistiksel analiz zamanı H₂O₂ pozitif kontrol grubu, spontan ise negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. İstatistiksel verilere göre, kuyruk uzunluğu bakımından Fluoksetin hidroklorür'ün 6 µg/mL dozu kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün 8, 10 ve 12 µg/mL dozları ise kuyruk uzunluğu bakımından negatif kontrol grubuna göre * $P \leq 0.05$ anlamlılık değeri göstermiştir. Kuyruk yoğunluğu bakımından Fluoksetin hidroklorür'ün 6 µg/mL dozu kontrol grubu bakımından anlamlı fark göstermemiştir. Diğer 8, 10 ve 12 µg/mL dozları kuyruk yoğunluğu bakımından negatif kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir. Kuyruk momenti bakımından Fluoksetin hidroklorür'ün 6 µg/mL dozu kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün 8, 10 ve 12 µg/mL dozları ise kuyruk momenti bakımından kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir.

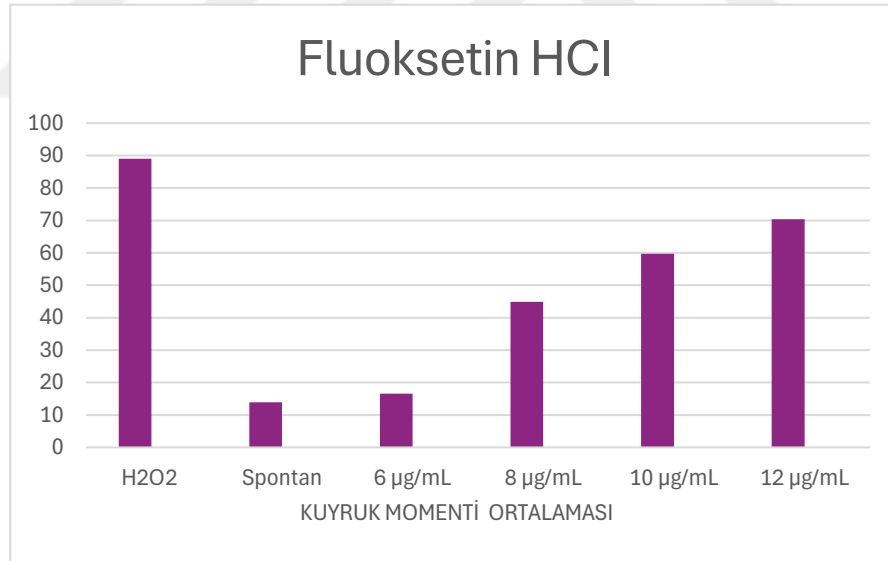
Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'te Fluoksetin hidroklorür'ün Comet testi zamanı insan periferik lenfosit hücrelerinde kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti ortalamaları gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk uzunluk değerleri



Şekil 4.7. Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk yoğunluk değerleri



Şekil 4.8. Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saat muamele edilen periferik lenfosit hücrelerindeki kuyruk momenti değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

SSGİ'ler diğer sınıf antidepresanlardan çok daha güvenlidir ve en az onlar kadar etkilidirler. SSGİ'ler sinaptik boşlukta serotonin geri alımını seçici olarak bloke ederek antidepresan etki gösterirler. Fluoksetin SSGİ'lerin ilk örneğidir ve ilk kez 1974 senesinde bir makalede tanımlanmıştır (Draz, 2009). Fluoksetin hidroklorür yetişkinlerde farklı psikolojik bozukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda Fluoksetin çocukların, ergenlerin ve yaşlıların tedavisinde sıkça reçete edilmektedir (Perez-Caballero, 2014). Fluoksetin hidroklorür dünyada yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olsada anksiyete, mide bulantısı, cinsel bozuklukları gibi yan etkilere sebep olabilir (Brambilla, 2005). Fluoksetin hidroklorür'ün farklı yan etkileri arasında genotoksik ve kanserojen etkiler en önemlileridir (Ahmadimanesh,2021).

Genotoksin bir bireyin genetik materyalinde istenmeyen değişikliklere sebep olan kimyasal veya başka bir maddelerdir (Phillips,2009). Genotoksisite ilaçların güvenlik değerlendirilmesinde üzerinde yeterince durulması gereken son derece önemli bir toksikolojik değerdir (Gonzalez, 2016). Geçtiğimiz yıllarda genotoksik etkiler gösterebilen kimyasalları belirlemek için çeşitli *in vitro* ve *in vivo* testler, teknolojiler ve yaklaşımlar tasarlanmıştır (Sponchiado, 2016). Genotoksisite testleri düşük dozlarda bile DNA molekülü ile etkileşime giren maddeleri belirlemek için kullanılıyor (Varanda, 2002). Genotoksik bir madde DNA molekülü ile etkileşime girdiğinde, bu etkileşim kromozomal aberasyonlara, rekombinasyona, DNA yapısında bozukluklara ve hücrelerde geri dönülmez değişikliklere sebep olabilir. DNA molekülünde oluşan bu bozukluklar kanser, hastalığa yatkınlık, kardiyovasküler hastalıklar, kısırlık ve kalıtsal özelliklerde değişikliklere sebep olabilir (Lezar, 2010). Dünya çapında yaygın olarak tüketilmesi nedeniyle, Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkilerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan SSGİ sınıf antidepresan olan Fluoksetin hidroklorür'ün 6, 8, 10 ve 12 µg/mL dozlarının periferik insan lenfositleri üzerindeki klastojenik etkileri *in vitro* Sitokinez bloklanmış mikronükleus (CBMN) yöntemi ile DNA üzerindeki genotoksik etkileri ise Tek hücreli jel elektroforez (Comet) yöntemi ile araştırılmıştır.

CBMN testi zamanı elde edilen MN değerleri ve CPI değerleri SPSS programında Tukey testi ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre Fluoksetin hidroklorür'ün 6,

8, 10 ve 12 µg/mL dozlarının 24 saatlik maruziyet zamanı 6 ve 8 µg/mL dozlarında MN sayısı ve CPI değeri kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. 10 µg/mL dozu MN miktarı bakımından kontrolle göre anlamlı fark göstermiştir. 12 µg/mL en yüksek dozu hem CPI değeri hem de MN sayısı bakımından kontrol grubuna göre * $P \leq 0.05$ anlamlılık değeri göstermiştir.

48 saatlik maruziyet zamanı Fluoksetin hidroklorür'ün 6 ve 8 µg/mL dozları kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. 10 ve 12 µg/mL dozları ise hem MN miktarı hem de CPI değeri bakımından kontrol grubuna göre * $P \leq 0.05$ anlamlılık değeri göstermiştir. 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri karşılaştırılmıştır. Fluoksetin hidroklorür'ün doz miktarı ve maruziyet süresi arttıkça hücre proliferizasyon değerinde (CPI) 24 saatlik maruziyete kıyasla 48 saatlik maruziyet süresine göre azalma gözlemlenmiş, MN miktarı değeri ise artmıştır. Fluoksetin hidroklorür'ün doz miktarında artışa ve maruziyet süresine bağlı olarak MN miktarı değerlerinin artması maddenin klastojenik, CPI değerinde azalma ise sitotoksik etki oluşturması bakımından değerlendirilmiştir.

Comet testi ile Fluoksetin hidroklorür'ün 6, 8, 10 ve 12 µg/mL dozları ile 2 saatlik muamele sonrası lenfosit hücrelerinin kuyruk uzunluğu, kuyruk momentı ve kuyruk yoğunluğu değerleri SPSS programında Tukey testi ile istatistiksel analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Fluoksetin hidroklorür'ün 6 µg/mL dozu DNA hasar parametrelerinden kuyruk uzunluğu, kuyruk momentı ve kuyruk yoğunluğu bakımından negatif kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemiştir. Fluoksetin hidroklorür'ün 8, 10 ve 12 µg/mL dozları DNA hasarı parametrelerinden kuyruk uzunluğu, kuyruk momentı ve kuyruk yoğunluğu bakımından negatif kontrol grubuna (spontan) göre * $P \leq 0.05$ anlamlılık değeri göstermiştir.

Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları ile 2 saatlik muamele zamanı insan periferik lenfosit hücrelerinin DNA hasar parametrelerinden kuyruk uzunluğu, kuyruk momentı ve kuyruk yoğunluğunda anlamlı bir artış görülmüştür. Bu parametrelerdeki artış Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozlarının negatif kontrol grubunu (spontan) ile karşılaştırıldığında doz miktarındaki artışa bağlı olarak DNA tek ve çift sarmal kırılmaları sonucunda oluşan DNA hasarını artırdığını göstermektedir. Fluoksetin hidroklorür'ün 6 µg/mL düşük dozunun DNA hasarını etkilemediği, ancak 8,10 ve 12 µg/mL yüksek dozlarının DNA zincirinde kırılmaları sonucunda oluşan DNA hasarını belirgin şekilde arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu artış Fluoksetin hidroklorür'ün doz miktarındaki artışa bağlı olduğu

şeklinde yorumlanmaktadır. Bu sonuçlar Fluoksetin hidroklorür'ün yüksek dozlarının genotoksik etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Literatüre de Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkisini üzerine yapılan çalışmalarda onun DNA molekülünde hasara yol açabileceğini göstermektedir. Örneğin, DüNDARÖZ ve arkadaşları 1999 senesinde Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkisini, depresyon tedavi zamanı Fluoksetin hidroklorür kullanan kadın hastaların kanından izole edilmiş periferik lenfositleri üzerinde incelemiştir. Bu çalışmada Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etki Kardeş Kromatid Değişim (KKD) testi ile incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, uzun süre ilaç kullanan kadınlarda Fluoksetin toksik etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Antidepresan kullanan kadınların periferik lenfositlerindeki Kardeş Kromatid Değişim sıklığı, sağlıklı bireylere göre belirgin bir artış göstermiştir.

Benzer şekilde, Alzahrani ve arkadaşları tarafından 2012 senesinde 9-12 haftalık erkek beyaz İsviçreli fareleri kullanarak *in vivo* farelerin kemik iliği hücrelerinde kardeş kromatit testi ve erkek farelerdeki sperm anormallikleri değerlendirilmiştir. Yapılan araştırma Fluoksetin hidroklorür'ün kromatit testi ve sperm anormalliklerini doza bağlı olarak indüklediğini göstermiştir. Bu çalışma sonuçları Fluoksetin hidroklorür'ün en yüksek dozu farelerin kemik iliği hücrelerinde kardeş kromatitleri iki kat ve sperm anormalliklerini ise dört kat artırdığını, hücresel proliferasyon ve mitotik indeksler en yüksek dozda hafifçe azaldığını ortaya koymuştur.

Ayrıca, Elmorsy ve arkadaşlarının 2017 senesinde yaptıkları başka bir çalışmada Fluoksetin ve birkaç başka antidepresanların sıçan birincil kan beyin bariyeri endotel hücreleri (BBB) üzerindeki sitogenetik etkisini araştırmışlar. Araştırmanın sonucu olarak fluoksetinin yüksek dozlarının BBB hücrelerinde sitotoksik olduğu, mitokondriyal fonksiyonu inhibe edebildiğini, hücresel ATP seviyelerini tüketebildiği, albuminin transselüler taşınmasını azaltıldığı ve proapoptotik kaspazlar-3, 8 ve 9'un aktivitesini artırdığı belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasının ve literatürde Fluoksetin hidroklorür'ün genotoksik etkisi üzerine yapılan diğer çalışmaların sonuçları göre Fluoksetin hidroklorür'ün maruziyet süresine ve doz miktarındaki artışa bağlı olarak sağlıklı insan hücreleri üzerinde sitotoksik ve klastojenik etkiler oluşturabileceği, DNA tek ve çift sarmal kırılmaları ile oluşan farklı mutajenik etkileri sonucunda genotoksik bir potansiyel taşıdığı belirlenmiştir. Bu sonuçların Fluoksetin hidroklorür'ün farklı dozları, maruz kalma süresi ve deney modeli

gibi bazı faktörleri değiştirmekle, farklı *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi ve doğrulanması önerilmektedir.



KAYNAKÇA

- Ahmadimanesh, M., Abbaszadegan, M. R., Hedayati, N., Yazdian-Robati, R., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). A systematic review on the genotoxic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders: Part II*, 115-124.
- Al-Obaidi, I. A., & Al-Shawi, N. N. (2021). Assessment the genotoxic potential of fluoxetine and amitriptyline at maximum therapeutic doses for four-week treatment in experimental male rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences (P-ISSN 1683-3597 E-ISSN 2521-3512)*, 30(1), 81-90.
- Altamura, A. C., Moro, A. R., & Percudani, M. (1994). Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clinical pharmacokinetics*, 26, 201-214.
- Alzahrani, H. A. (2012). Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated in vivo. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 16(15).
- Amsterdam, J. D. (2006). Monoamine oxidase inhibitor therapy in severe and resistant depression. *Psychiatric Annals*, 36(9), 607.
- Anderson, I. M., Delvai, N. A., Ashim, B., Ashim, S., Lewin, C., Singh, V., ... & Strickland, P. L. (2007). Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 190(6), 533-534.
- Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M., & Thomson Jr, J. A. (2015). Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 164-188.
- Anttila, S. A., & Leinonen, E. V. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS drug reviews*, 7(3), 249-264.
- Araldi, R. P., Oliveira, D. G. D., Silva, D. F. D., Mendes, T. B., & Souza, E. B. D. (2013). Análise do potencial mutagênico dos esteroides anabólicos androgênicos (EAA) e da l-carnitina mediante o teste do micronúcleo em eritrócitos policromáticos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 19, 448-451.
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., & Ernst, F. R. (2004). Annals of General Hospital Psychiatry. *Annals of General Hospital Psychiatry*, 3, 11.
- Avery, D., & Winokur, G. (1976). Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Archives of general psychiatry*,

33(9), 1029-1037.

- Baldaçara, L., Freitas, R., & de Carvalho Baldaçara, R. P. (2024). Tricyclic antidepressants: An update. *Research, Society and Development*, 13(4), e4413445539-e4413445539.
- Beasley, C. M., Masica, D. N., & Potvin, J. H. (1992). Fluoxetine: a review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology*, 107, 1-10
- Behravan, E., & Rezaee, M. A. (2015). Genotoxicity, teratogenicity and mutagenicity of sulfur mustard poisoning. *Basic and Clinical Toxicology of Mustard Compounds*, 317-347.
- Belmer, A., Quentin, E., Diaz, S. L., Guiard, B. P., Fernandez, S. P., Doly, S., ... & Maroteaux, L. (2018). Positive regulation of raphe serotonin neurons by serotonin 2B receptors. *Neuropsychopharmacology*, 43(7), 1623-1632
- Bendele, R. A., Adams, E. R., Hoffman, W. P., Gries, C. L., & Morton, D. M. (1992). Carcinogenicity studies of fluoxetine hydrochloride in rats and mice. *Cancer research*, 52(24), 6931-6935.
- Benfield, P., Heel, R. C., & Lewis, S. P. (1986). Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*, 32, 481-508.
- Benmansour, S., Owens, W. A., Cecchi, M., Morilak, D. A., & Frazer, A. (2002). Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter. *Journal of Neuroscience*, 22(15), 6766-6772.
- Blier, P., Pineyro, G., El Mansari, M., Bergeron, R., & De Montigny, C. (1998). Role of Somatodendritic 5-HT Autoreceptors in Modulating 5-HT Neurotransmission. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 861(1), 204-216.
- Bonassi, S., Fenech, M., Lando, C., Lin, Y. P., Ceppi, M., Chang, W. P., ... & Zijno, A. (2001). HUMAN MICRONUCLEUS PROJECT: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environmental and molecular mutagenesis*, 37(1), 31-45.
- Bouaziz, E., Emerit, M. B., Vodjdani, G., Gautheron, V., Hamon, M., Darmon, M., & Masson, J. (2014). Neuronal phenotype dependency of agonist-induced

- internalization of the 5-HT_{1A} serotonin receptor. *Journal of Neuroscience*, 34(1), 282-294.
- Brambilla, P., Cipriani, A., Hotopf, M., & Barbui, C. (2005). Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry*, 38(02), 69-77.
- Briner, K., & Dodel, R. C. (1998). New approaches to rapid onset antidepressants. *Current pharmaceutical design*, 4(4), 291-302.
- Brunello, N., & Racagni, G. (1998). Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 13(S1), S13-S19.
- Bschor, T. (2010). Therapy-resistant depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(1), 77-86.
- Bunin, M. A., & Wightman, R. M. (1999). Paracrine neurotransmission in the CNS: involvement of 5-HT. *Trends in neurosciences*, 22(9), 377-382.
- Butler, S. G., & Meegan, M. J. (2008). Recent developments in the design of anti-depressive therapies: targeting the serotonin transporter. *Current medicinal chemistry*, 15(17), 1737-1761.
- Carnesoltas Lázaro, D., Izquierdo López, Y., Frías Vázquez, A. I., Domínguez Odio, A., González, J. E., Sánchez, L. M., & García Delgado, N. (2010). Genotoxic assessment of aqueous extract of *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) by spermatozoa head assay. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 15(1), 0-0.
- Carrasco, J. L., & Sandner, C. (2005). Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *International journal of clinical practice*, 59(12), 1428-1434.
- Carter, S. B. (1967). Effects of cytochalasins on mammalian cells. *Nature*, 213(5073).
- Celikyurt, I. K., Mutlu, O., & Ulak, G. (2012). Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). In *Effects of Antidepressants*. IntechOpen.
- Cheung, M. (2011). Embryotoxicity of fluoxetine (Prozac®) to Japanese medaka (*Doctoral dissertation*).
- Collins, A. R. (2015). The comet assay: a heavenly method! *Mutagenesis*, 30(1), 1-4.
- Cooper, G. L. (1988). The safety of fluoxetine-an update. *The British Journal of Psychiatry*, 153(S3), 77-86.
- Countryman, P. I., & Heddle, J. A. (1976). The production of micronuclei from

- chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 41(2-3), 321-331.
- Courtney, N. A., & Ford, C. P. (2016). Mechanisms of 5-HT_{1A} receptor-mediated transmission in dorsal raphe serotonin neurons. *The Journal of physiology*, 594(4), 953-965.
- Coyle, J. T., & Duman, R. S. (2003). Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*, 38(2), 157-160.
- Crane, G. E. (1956). The psychiatric side-effects of iproniazid. *American journal of Psychiatry*, 112(7), 494-501.
- Culpepper, L. (2012). The use of monoamine oxidase inhibitors in primary care. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 14(Suppl 1: Editor Choice), 27503.
- De Boer, T. H. (1995). The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *International clinical psychopharmacology*, 10, 19-23.
- De Boer, T. H., Maura, G., Raiteri, M., De Vos, C. J., Wieringa, J., & Pinder, R. M. (1988). Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology*, 27(4), 399-408.
- De Méo, M., Laget, M., Castegnaro, M., & Dumenil, G. (1991). Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 260(3), 295-306.
- De Oliveira, M. R. (2016). Fluoxetine and the mitochondria: a review of the toxicological aspects. *Toxicology letters*, 258, 185-191.
- Degen, G. H., Gerber, M. M., Obrecht-Pflumio, S., & Dirheimer, G. (1997). Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell cultures. *Archives of toxicology*, 71, 365-371.
- Deligiannidis, K. M., Byatt, N., & Freeman, M. P. (2014). Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(2), 244-255.
- Dell'Osso, B., Palazzo, M. C., Oldani, L., & Altamura, A. C. (2011). The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS*

- neuroscience & therapeutics*, 17(6), 723-732.
- Dell'Osso, B., Buoli, M., Baldwin, D. S., & Altamura, A. C. (2010). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in anxiety disorders: a comprehensive review of their clinical efficacy. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(1), 17-29.
- Deodhar, M., Rihani, S. B. A., Darakjian, L., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Assessing the mechanism of fluoxetine-mediated CYP2D6 inhibition. *Pharmaceutics*, 13(2), 148.
- Dilbaz, N., Dundaroz, R., Degim, Z., Aydın, H. I., Denli, M., & Baltacı, V. (2001). Analysis of DNA damage using the comet assay in female patients treated with fluoxetine against depression. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2(1).
- Draz, E. I., Emara, A. M., Saad, K. M., & Badaway, A. (2009). Genotoxicity of some commonly used antidepressants (fluoxetine, sertraline and clomipramine). *Mansoura Journal of forensic medicine and clinical toxicology*, 17(2), 63-78.
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S., & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological psychiatry*, 48(8), 732-739.
- Dundaroz, R., Caliskaner, A. Z., Turkbay, T., Gok, F., Dilbaz, N., & Baltaci, V. (1999). Sister-Chromatid Exchange Analysis in Women Treated with Fluoxetine for Depression. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 6(4), 15-19.
- Duval, F., Lebowitz, B. D., & Macher, J. P. (2006). Treatments in depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(2), 191-206.
- Dw, F. (1995). The comet assay: a comprehensive review. *Mutat Res*, 339, 37-59
- Edinoff, A. N., Swinford, C. R., Odisho, A. S., Burroughs, C. R., Stark, C. W., Raslan, W. A., ... & Kaye, A. D. (2022). Clinically relevant drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *Health Psychology Research*, 10(4).
- El Mansari, M., Guiard, B. P., Chernoloz, O., Ghanbari, R., Katz, N., & Blier, P. (2010). Relevance of norepinephrine–dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), e1-e17.
- Elmorsy, E., Al-Ghafari, A., Almutairi, F. M., Aggour, A. M., & Carter, W. G. (2017). Antidepressants are cytotoxic to rat primary blood brain barrier endothelial cells at high therapeutic concentrations. *Toxicology in Vitro*, 44, 154-163.
- Ener, R. A., Meglathery, S. B., Decker, W. A. V., & Gallagher, R. M. (2003). Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain medicine*, 4(1), 63-74.

- Etievant, A., Haddjeri, N., & Lau, T. (2020). Antidepressants: Molecular Aspects of SSRIs. *NeuroPsychopharmacotherapy*, 1-19.
- Fabre, V., & Hamon, M. (2003). Mechanisms of action of antidepressants: new data from escitalopram. *L'encephale*, 29(3 Pt 1), 259-265.
- Fasipe, O. J. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 6(1), 81-94.
- Fenech, M. (2000). The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 81-95.
- Fenech, M. (2008). The micronucleus assay determination of chromosomal level DNA damage. In *Environmental genomics* (pp. 185-216). Totowa, NJ: Humana Press.
- Ferguson, J.M. (2001). SSRI antidepresan ilaçlar: yan etkiler ve tolere edilebilirlik. *Klinik psikiyatri dergisinin birincil bakım arkadaşı*, 3 (1), 22.
- Fjordside, L., Jeppesen, U., Eap, C. P., Powell, K., Baumann, P., & Brosen, K. (1998). The stereoselective metabolism of fluoxetine in poor and extensive metabolizers of sparteine. *Nordic Journal of Psychiatry*, 52(2), 113-114.
- Fulton, B., & McTavish, D. (1995). Fluoxetine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and review of its therapeutic efficacy in obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs*, 3, 305-322.
- Furman, A. C., & Nemeroff, C. B. (1996). Section Review: Central & Peripheral Nervous Systems: Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 5(1), 101-108.
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Van Rhoads, R. S. (2010). American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 167(Suppl 10), 9-118
- Glassman, A. H., Roose, S. P., & Bigger, J. T. (1993). The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered. *Jama*, 269(20), 2673-2675.
- Goldberg, R. J. (1995). Diagnostic dilemmas presented by patients with anxiety and depression. *The American journal of medicine*, 98(3), 278-284.
- Goldman, L. S., Nielsen, N. H., Champion, H. C., & Council on Scientific Affairs,

- American Medical Association. (1999). Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *Journal of general internal medicine*, 14(9), 569-580.
- Gonzalez, L., & Kirsch-Volders, M. (2016). Biomonitoring of genotoxic effects for human exposure to nanomaterials: the challenge ahead. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2016 768, 14-26
- Gutman, D. A., & Owens, M. J. (2006). Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. *Essential Psychopharmacology*, 7(1), 35-41.
- Hajós, M., Fleishaker, J. C., Filipiak-Reisner, J. K., Brown, M. T., & Wong, E. H. (2004). The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS drug reviews*, 10(1), 23-44.
- Hameed, U., Schwartz, T. L., Malhotra, K., West, R. L., & Bertone, F. (2005). Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(2), 77-81.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in cognitive sciences*, 10(4), 182-191.
- Harris, M. G., & Benfield, P. (1995). Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in older patients with depressive illness. *Drugs & Aging*, 6, 64-84.
- Harvey, A. T., Rudolph, R. L., & Preskorn, S. H. (2000). Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry*, 57(5), 503-509.
- Healy, D. (2003). Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychotherapy and psychosomatics*, 72(2), 71-79.
- Hiemke, C., & Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*, 85(1), 11-28.
- Hirschfeld, R. M., & Russell, J. M. (1997). Assessment and treatment of suicidal patients. *New England Journal of Medicine*, 337(13), 910-915.
- Holtzheimer III, P. E., & Nemeroff, C. B. (2006). Advances in the treatment of depression. *NeuroRx*, 3(1), 42-56.
- Horst, W. D., & Preskorn, S. H. (1998). Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal of affective disorders*, 51(3), 237-254.
- Hunkeler, E. M., Ming, E., Lee, J. Y., Fireman, B., & Markson, L. E. (2004). Incidence

- and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*, 65, 959-65.
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078.
- Karimipour, M., Ahmadi, A., Javanmard, M. Z., Jafari, A., Mohebi, M., & Hosseinalipour, E. (2020). The effects of exposure to fluoxetine during lactation on testicular tissue and sperm parameters in mice offspring. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 11, No. 1, p. 35). *Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*.
- Kasper, S. (1995). Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *International clinical psychopharmacology*, 10, 25-35.
- Kasper, S., Praschak-Rieder, N., Tauscher, J., & Wolf, R. (1997). A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug safety*, 17, 251-264.
- Keck, M. E. (2010). Depression. *Switzerland: Lundbeck (Schweiz) AG*.
- Kent, J. M. (2000). SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *The Lancet*, 355(9207), 911-918.
- Khing, T. M., Po, W. W., & Sohn, U. D. (2019). Fluoxetine enhances anti-tumor activity of paclitaxel in gastric adenocarcinoma cells by triggering apoptosis and necroptosis. *Anticancer research*, 39(11), 6155-6163
- Koch, S., Hemrick-Luecke, S. K., Thompson, L. K., Evans, D. C., Threlkeld, P. G., Nelson, D. L., ... & Bymaster, F. P. (2003). Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology*, 45(7), 935-944.
- Kristal, B. S., Conway, A. D., Brown, A. M., Jain, J. C., Ulluci, P. A., Li, S. W., & Burke, W. J. (2001). Selective dopaminergic vulnerability: 3, 4-dihydroxyphenylacetaldehyde targets mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(8), 924-931.
- Kumar, M., Cyriac, K. S., & Murulidhara, Y. L. (2020). Genotoxicity and its mechanism of antidepressant and antipsychotic drugs: a review. *Journal of Advanced Scientific Research*, 11(03), 79-83.
- Kumaravel, T. S., Vilhar, B., Faux, S. P., & Jha, A. N. (2009). Comet assay

- measurements: a perspective. *Cell biology and toxicology*, 25, 53-64.
- Kusakawa, S., Yamauchi, J., Miyamoto, Y., Sanbe, A., & Tanoue, A. (2008). Estimation of embryotoxic effect of fluoxetine using embryonic stem cell differentiation system. *Life sciences*, 83(25-26), 871-877.
- Laux, G. (2021). Serotonin reuptake inhibitors: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. In *NeuroPsychopharmacotherapy* (pp. 1-13). Cham: Springer International Publishing.
- Lefebvre, G. (2023). Sex-specific effects of a Mediterranean-based diet on behavioural and serotonin-related colonic and hippocampal changes in a mouse model of prenatal stress (*Doctoral dissertation, Université d'Ottawa/University of Ottawa*).
- Lerer, B., Gillon, D., Lichtenberg, P., Gorfine, M., Gelfin, Y., & Shapira, B. (1996). Interrelationship of age, depression, and central serotonergic function: evidence from fenfluramine challenge studies. *International psychogeriatrics*, 8(1), 83-102.
- Libby, A. M., Brent, D. A., Morrato, E. H., Orton, H. D., Allen, R., & Valuck, R. J. (2007). Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 884-891.
- Lieberman, J. A. (2003). History of the use of antidepressants in primary care. *J Clin Psychiatry*, 5(Suppl 7), 6-10.
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*, 15(14), 1563-1586.
- López-Muñoz, F., & Álamo, C. (2016). History of the discovery of antidepressant drugs. Melatonin, *Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*, 365-383.
- Lupu, D., Pop, A., FIZEȘAN, I., Kiss, B., & Loghin, F. (2017). In vitro effects of fluoxetine and norfluoxetine on breast cancer proliferation. *Far macia*, 4, 532-536.
- M Abo-Ouf, A. (2018). Effect of fluoxetine hydrochloride on the histological structure of the cerebellar cortex of albino rat offspring of treated mothers. *Al-Azhar Medical Journal*, 47(3), 603-634.
- Magni, S., Parolini, M., Della Torre, C., de Oliveira, L. F., Catani, M., Guzzinati, R., ... & Binelli, A. (2017). Multi-biomarker investigation to assess toxicity induced by two antidepressants on *Dreissena polymorpha*. *Science of the Total Environment*, 578, 452-459.
- Maj, J. (1981). Serotonergic mechanisms of antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry*,

14(01), 35-39.

- Mandrioli, R., Forti, G. C., & Raggi, M. A. (2006). Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. *Current drug metabolism*, 7(2), 127-133.
- Martindale, W., & Sweetman, S. C. (1999). Martindale: the complete drug reference. London: pharmaceutical press.
- Masunaga, S. I., Ono, K., & Abe, M. (1991). A Method for the Selective Measurement of the Radiosensitivity of Quiescent Cells in Solid Tumors: Combination of Immunofluorescence Staining to BrdU and Micronucleus Assay. *Radiation research*, 125(3), 243-247.
- Matthäus, F., Haddjeri, N., Sánchez, C., Martí, Y., Bahri, S., Rovera, R., ... & Lau, T. (2016). The allosteric citalopram binding site differentially interferes with neuronal firing rate and SERT trafficking in serotonergic neurons. *European Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1806-1817.
- Michelson, D., Allgulander, C., Dantendorfer, K., Knezevic, A., Maierhofer, D., Micev, V., ... & Pemberton, S. C. (2001). Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 179(6), 514-518.
- Montgomery, S. A. (2008). Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS spectrums*, 13(S11), 27-33.
- Nash, J., & Nutt, D. (2007). Antidepressants. *Psychiatry*, 6(7), 289-294.
- Nelson, J. C. (1991). Current status of tricyclic antidepressants in psychiatry: their pharmacology and clinical applications. *The Journal of clinical psychiatry*, 52(4), 193-200.
- Nersesyan, A., Fenech, M., Bolognesi, C., Mišík, M., Setayesh, T., Wultsch, G., ... & Knasmüller, S. (2016). Use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay in occupational biomonitoring of genome damage caused by in vivo exposure to chemical genotoxins: Past, present and future. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 770, 1-11.
- Nutt, D. J., Forshall, S., Bell, C., Rich, A., Sandford, J., Nash, J., & Argyropoulos, S. (1999). Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European neuropsychopharmacology*, 9, S81-S86.

- Oberlander, T., Gingrich, J. A., & Ansorge, M. S. (2009). Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86(6), 672-677.
- Odagiri, Y., Takemoto, K., & Fenech, M. (1994). Micronucleus induction in cytokinesis-blocked mouse bone marrow cells in vitro following in vivo exposure to x-irradiation and cyclophosphamide. *Environmental and molecular mutagenesis*, 24(1), 61-67.
- Olive, P. L. (2002). The comet assay: An overview of techniques. *In Situ Detection of DNA Damage: Methods and Protocols*, 179-194.
- Olive, P. L., Banáth, J. P., & Durand, R. E. (1990). Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the "comet" assay. *Radiation research*, 122(1), 86-94.
- Ostling, G., & Johanson, K. J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 123(1), 291-298.
- Outfitters, C. M. E., Rockville, M., BioPharma, C., Lundbeck, M., & Organon, P. (2007). Revisiting monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 68(8), 35-41.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Öz, S., Sarıkaya, Z. N., Larçın, Ö., & Sarıkaya, R. (2024). Investigation of the Genotoxic Effect of Fluoxetine Hydrochloride in *Drosophila melanogaster*. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 27(2), 316-324.
- Özden, S., Yüzbaşıoğlu, D., Özdamar, G., & Ünal, F. (2022). Determination of possible genotoxic damage by comet assay in patients under treatment due to depression and anxiety disorders. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(2), 594-607.
- Panwar, R., Sivakumar, M., Menon, V., & Vairappan, B. (2020). Changes in the levels of comet parameters before and after fluoxetine therapy in major depression patients. *Anatomy & Cell Biology*, 53(2), 194-200.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2014). Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert opinion on drug discovery*, 9(5), 567-578
- Phillips, D. H., & Arlt, V. M. (2009). Genotoxicity: damage to DNA and its consequences.

- Molecular, *Clinical and Environmental Toxicology: Volume 1: Molecular Toxicology*, 87-110.
- Price, L., Briley, J., Haliwanger, S., & Hitching, R. (2021). A meta-analysis of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of depression. *Journal of psychiatric research*, 135, 119-134.
- Probst-Schendzielorz, K., Viviani, R., & Stingl, J. C. (2015). Effect of Cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(8), 1219-1232.
- Quick, M. W. (2003). Regulating the conducting states of a mammalian serotonin transporter. *Neuron*, 40(3), 537-549.
- Rahola, J. G. (2001). Antidepressants: pharmacological profile and clinical consequences. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 5(1), 19-28.
- Rc, K. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 593-602.
- Rickels, K., Chung, H. R., Csanalosi, I. B., Hurowitz, A. M., London, J., Wiseman, K., ... & Amsterdam, J. D. (1987). Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. *Archives of general psychiatry*, 44(10), 862-866.
- Ring, B. J., Eckstein, J. A., Gillespie, J. S., Binkley, S. N., VandenBranden, M., & Wrighton, S. A. (2001). Identification of the human cytochromes p450 responsible for in vitro formation of R-and S-norfluoxetine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(3), 1044-1050.
- Risley, D. S., & Bopp, R. J. (1990). Fluoxetine. In *Analytical profiles of drug substances* (Vol. 19, pp. 193-219). Academic Press.
- Roth, A., & Fonagy, P. (2006). What works for whom?: a critical review of psychotherapy research.
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in clinical neuroscience*, 11(3-4), 37.
- Scates, A. C., & Doraiswamy, P. M. (2000). Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(11), 1302-1312.
- Schatzberg, A. F. (2000). New indications for antidepressants. *Journal of Clinical*

Psychiatry, 61, 9-17.

- Schechter, L. E., Ring, R. H., Beyer, C. E., Hughes, Z. A., Khawaja, X., Malberg, J. E., & Rosenzweig-Lipson, S. (2005). Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. *NeuroRx*, 2(4), 590-611.
- Schloss, P., & Henn, F. A. (2004). New insights into the mechanisms of antidepressant therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 102(1), 47-60.
- Scordo, M. G., Spina, E., Dahl, M. L., Gatti, G., & Perucca, E. (2005). Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 97(5), 296-301.
- Sghendo, L., & Mifsud, J. (2012). Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(3), 317-325.
- Shams, T., Firwana, B., Habib, F., Alshahrani, A., AlNouh, B., Murad, M. H., & Ferwana, M. (2014). SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of general internal medicine*, 29, 204-213.
- Spinks, D., & Spinks, G. (2002). Serotonin reuptake inhibition: an update on current research strategies. *Current medicinal chemistry*, 9(8), 799-810.
- Sponchiado, G., Adam, M. L., Silva, C. D., Soley, B. S., de Mello-Sampayo, C., Cabrini, D. A., ... & Otuki, M. F. (2016). Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review. *Journal of ethnopharmacology*, 178, 289-296.
- Stahl, S. M., & Stahl, S. M. (2000). Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. *Cambridge university press*.
- Stark, P., Fuller, R. W., & Wong, D. T. (1985). The pharmacologic profile of fluoxetine. *The Journal of clinical psychiatry*, 46(3 Pt 2), 7-13.
- Steffens, D. C., Krishnan, K. R. R., & Helms, M. J. (1997). Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 6(1), 10-18.
- Stewart, J. W., McGrath, P. J., Rabkin, J. G., & Quitkin, F. M. (1993). Atypical depression: a valid clinical entity? *Psychiatric Clinics*, 16(3), 479-495.
- Stokes, P. E. (1998). Ten years of fluoxetine. *Depression & Anxiety* (1091-4269), 8.
- Tannock, C., & Katona, C. (1995). Minor depression in the aged: concepts, prevalence

- and optimal management. *Drugs & Aging*, 6, 278-292.
- Tavoulari, S., Forrest, L. R., & Rudnick, G. (2009). Fluoxetine (Prozac) binding to serotonin transporter is modulated by chloride and conformational changes. *Journal of Neuroscience*, 29(30), 9635-9643.
- Taylor, C., Fricker, A. D., Devi, L. A., & Gomes, I. (2005). Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cellular signalling*, 17(5), 549-557.
- Üstüner, D. (2010). Fluoksetin'in Sitogenetik Olarak Analizi. *TÜBAY Bilim Dergisi*, 3(3), 276-281
- Varanda, E. A., Pozetti, G. L., Lourenço, M. V., Vilegas, W., & Raddi, M. S. G. (2002). Genotoxicity of *Brosimum gaudichaudii* measured by the Salmonella/microsome assay and chromosomal aberrations in CHO cells. *Journal of ethnopharmacology*, 81(2), 257-264.
- Vidal, R., Valdizán, E. M., Mostany, R., Pazos, A., & Castro, E. (2009). Long-term treatment with fluoxetine induces desensitization of 5-HT₄ receptor-dependent signalling and functionality in rat brain. *Journal of neurochemistry*, 110(3), 1120-1127.
- Vijitkul, P., Kongsema, M., Toommakorn, T., & Bullangpoti, V. (2022). Investigation of genotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity in erythrocytes of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) after fluoxetine exposure. *Toxicology Reports*, 9, 588-596.
- Vodicka, P., Musak, L., Fiorito, G., Vymetalkova, V., Vodickova, L., & Naccarati, A. (2016). DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anaesthetic gases assessed by the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. A critical review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 770, 26-34.
- Wang, P., Yan, F., Dong, J., Wang, S., Shi, Y., Zhu, M., ... & Song, X. (2023). A multiple-step screening protocol to identify norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors for depression. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25(12), 8341-8354.
- Wenthur, C. J., Bennett, M. R., & Lindsley, C. W. (2014). Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (Prozac). *ACS chemical neuroscience*, 5(1), 14-23.
- Wernicke, J. F. (2004). Safety and side effect profile of fluoxetine. *Expert Opinion on*

- Drug Safety*, 3(5), 495-504.
- Westanmo, A. D., Gayken, J., & Haight, R. (2005). Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine-and serotonin-reuptake inhibitor. *American journal of health-system pharmacy*, 62(23), 2481-2490.
- Wienkers, L. C., Allievi, C., Hauer, M. J., & Wynalda, M. A. (1999). Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*, 27(11), 1334-1340.
- Wilens, T. E., Hammerness, P. G., Biederman, J., Kwon, A., Spencer, T. J., Clark, S., ... & Moore, H. (2005). Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychiatry*, 66(2), 253-259.
- Wimbiscus, M., Kostenko, O., & Malone, D. (2010). MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 77(12), 859-882.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... & Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
- Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, F. P., Hauser, K. L., & Molloy, B. B. (1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life sciences*, 15(3), 471-479.
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature reviews Drug discovery*, 4(9), 764-774.
- Woody, C. A., Ferrari, A. J., Siskind, D. J., Whiteford, H. A., & Harris, M. G. (2017). A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *Journal of affective disorders*, 219, 86-92.
- Wren, P., Frizzell, L. A., Keltner, N. L., & Wright, A. V. (2003). Biological perspectives: Three potentially fatal adverse effects of psychotropic medications. *Perspectives in Psychiatric Care*, 39(2), 75
- Yancey, J., & Hydrick, E. N. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia. *American Family Physician*, 94(7), 548-549.
- Yang, H. Y., & Neff, N. H. (1974). The monoamine oxidases of brain: selective inhibition

- with drugs and the consequences for the metabolism of the biogenic amines. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 189(3), 733-740.
- Youdim, M. B. (1972). Multiple forms of monoamine oxidase and their properties. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 5, 67-77.
- Youdim, M. B., & Bakhle, Y. S. (2006). Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British journal of pharmacology*, 147(S1), S287-S296.
- Youdim, M. B., Edmondson, D., & Tipton, K. F. (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature reviews neuroscience*, 7(4), 295-309.
- Zohar, J., & Westenberg, H. G. M. (2000). Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 39-49.
- Лымарев, И. А. (2019). ЧТО ТАКОЕ ДЕПРЕССИЯ? ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАУЧНОГО ПОТЕНЦИАЛА, 67.

ÖZGEÇMİŞ

ORCID NO: 0009-0004-9871-389X

Adı Soyadı : Sabina GULİYEVA

Yabancı Dil : İngilizce, Rusça

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2017-2021, Bakü Devlet Üniversitesi, Biyoloji.
- 2019, Stajyer, Azerbaycan Milli Bilimler Akademisi Merkezi Botanik Bahçesi
- 2020, Stajyer, GEM Parazitoloji Laboratuvarı
- 2021-2025, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji Bilim Dalı