

PAPER DETAILS

TITLE: Penisilin Grubu Bir Antibiyotik Olan Amoksisilin-Klavulanik Asit (Amoklavin®)'in Antibakteriyel Aktivitesi ve Mutajenik Etkisinin Belirlenmesi

AUTHORS: Nurcan ERBİL,Mehmet ARSLAN

PAGES: 242-246

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/272886>

Penisilin Grubu Bir Antibiyotik Olan Amoksisilin-Klavulanik Asit (Amoklavin®)'in Antibakteriyel Aktivitesi ve Mutajenik Etkisinin Belirlenmesi

Nurcan ERBİL

Mehmet ARSLAN✉

Ardahan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Ardahan
✉ : mehmetarslan@ardahan.edu.tr

Geliş (Received): 11.10.2016

Kabul (Accepted): 12.12.2016

ÖZET: Bu çalışmada Penisilin grubu bir antibiyotik olan Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®)'in birçoğu patojen özellikteki test bakterileri üzerinde antibakteriyel aktiviteye ve organizma üzerinde mutajenik etkiye sahip olup olmadığı araştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite testleri esnasında test bakterisi olarak *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 ve *Bacillus megaterium* DSM 32 kullanılmıştır. Mutajen etki çalışmalarında ise Ames Testi tercih edilmiş olup, *Salmonella typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşları kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®)'in test bakterileri üzerinde 31.40-42.31 mm arasında inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ayrıca; Ames testi sonucunda denenen dozlardan 80-11.4 µg petri⁻¹ ve 0.8-0.114 µg petri⁻¹'nin çerçeve kayması mutasyonuna, 8-1.14 µg petri⁻¹ dozunun ise baz çifti değişimi mutasyonuna sebep olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®), antibakteriyel etki, mutajen, Ames testi

Determining of Antibacterial and Mutagenic Effects of Amoxicillin-Clavulanic acid (Amoklavin®)

ABSTRACT: In this study, antibacterial activity of Amoxicillin-clavulanic acid (Amoklavin®), a Penicillin antibiotic, against test bacteria and its potential mutagenic activity on organism was examined. Antibacterial activities were tested against *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, and *Bacillus megaterium* DSM 32. Potential mutagenic activity of Amoxicillin-clavulanic acid (Amoklavin®) were tested in TA 98 and TA 100 strains of *Salmonella typhimurium* using Ames test. It was observed that Amoxicillin-clavulanic acid (Amoklavin®) was caused inhibition zones on test bacteria among 31.40-42.31 mm. Additionally, 80-11.4 µg petri⁻¹ and 0.8-0.114 µg petri⁻¹ doses of the Amoxicillin-clavulanic acid (Amoklavin®) caused frame-shift mutations and 8-1.14 µg petri⁻¹ dose caused base pair substitution mutations.

Keywords: Amoxicillin-clavulanic acid (Amoklavin®), antibacterial, mutagen, Ames tests

GİRİŞ

Penisilin tıp biliminde kullanılan en eski antibiyotiklerden biridir. Penisilinler, birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan, bakterisid etkili, çok iyi bir farmakokinetik özelliğe sahip, toksisitesi az, ucuz ve bakteriyel enfeksiyonlarına karşı etkili antibiyotiklerdir. Penisilin grubu antibiyotiklerin genel olarak dokulara çok iyi penetre olabilme özelliğinde oldukları görülmektedir. Bu gruba dahil olan antibiyotiklerin etkileri birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Bunun başlıca sebebi ise moleküler yapılarındaki ve proteine bağlanma oranlarındaki farklılıklardır. Penisilinler sahip oldukları moleküler farklılıklardan dolayı doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler, aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ve beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler olmak üzere 6 gruba ayrılmaktadırlar. Bunlardan beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler diğer penisilinlere göre daha geniş spektrumlu olup, toplumda kazanılmış enfeksiyon hastalıklarının birçoğunda ve hemen her yaş grubunda kullanılabilir. Bu grupta bulunan antibiyotiklerden biri ise Amoksisilin-klavulanik asit'tir (Öncül, 2002).

Kimyasal ajanların büyük bir çoğunluğu organizma üzerinde genotoksik bir etkiye sahiptirler. Bundan dolayıdır

ki bu tarz kimyasalların potansiyel bir mutajen etki faktörü olabilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle bu maddelerin kullanılmadan önce mutajenik etki yönünden test edilmesi oldukça önem arz etmektedir (Levin ve Ames, 1986; Lawley, 1989; Hansch, 1991; Anders ve Dekont, 1994). Mutajenik aktivitenin üretici firmanın yanı sıra bağımsız kuruluşlar tarafından da test edilmesi objektifliğin korunması açısından oldukça önemli bir durumdur.

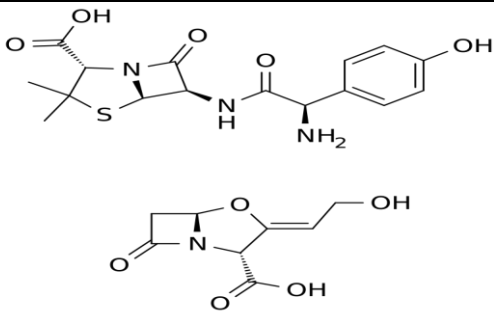
Bu çalışmada Beta-Laktamaz inhibitörlü penisilinlerden biri olan ve sahip olduğu geniş spektrumdan dolayı birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®)'in çoğu patojen olan test bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitesinin ve Ames test yöntemi kullanılarak *S. typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşları yardımı ile potansiyel mutajenik aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Test Maddesinin Hazırlanması

Bu çalışmada ticari olarak satın alınan Amoklavin® kullanılmıştır (Çizelge 1). İlaç, propektüste belirtildiği şekilde ve oranda steril distile suda çözündürülmüş ve stok solüsyon olarak kullanılmıştır.

Çizelge 1. Amoksisilin-klavulanik asit'in kimyasal özellikleri (Anonim, 2016a)

Kimyasal Yapısı	Bileşimi
	<u>Amoksisilin</u> : Penisilin grubu bir antibiyotik <u>Klavulanik asit</u> : Beta-laktamaz inhibitörü

Antibakteriyel Aktivite Testi

Antibakteriyel aktivite testi oyuk agar metodu ile çalışılmış olup (Özçelik, 1992); test bakterisi olarak *E. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027 ve *B. megaterium* DSM 32 kullanılmıştır. Steril edilmiş olan Müllner Hinton Agar içerisine 18 saatlik (1×10^8 cfu ml⁻¹) bakteri kültürlerinin her birinden 100 µl ekilmiştir ve tam olarak katılaşmış olduğundan emin olunan plaklara aseptik koşullarda korkbor yardımı ile 11 mm çapında açılan her bir kuyucuğun içerisine 100 µl (8-1.14 mg) Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®) stok solüsyonundan eklenmiştir. Negatif kontrol olarak distile su (100 µl) kullanılmıştır. Her bir Petri plağı 37 °C'de 48 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. Çalışmalar üç tekrarlı yapılarak zon çapları dijital kumpas ile mm olarak ölçülmüştür.

Ames/Salmonella/Mikrozom Testi

Test Suşları

Mutajenik aktivitenin ölçülebilmesi için Ames testi kullanılmış olup, uygulamalarda S9 mix yokluğunda *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları kullanılmıştır. Bu suşlardan *S. typhimurium* TA 98 çerçeve kayması, *S. typhimurium* TA 100 ise baz çifti değişimi mutasyonlarına neden olan ajanlara karşı duyarlılık göstermektedir. Bu suşlar düzenli olarak Rfa mutasyonu, R faktör varlığı, kristal viyole duyarlılığı, histidin ihtiyacı, UVr B mutasyonu, ampisiline dirençlilik ve spontan geri dönüş oranları için Maron ve Ames (1983) tarafından önerilen metoda göre kontrol edilmiştir.

Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi

Amoklavin®'in *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerinde öldürücü olmayan dozlarının belirlenmesi amacıyla, 16 saat inkübe edilmiş olan bakteri kültürlerinin her birinden (yaklaşık 1×10^9 bakteri ml⁻¹) 100 µl ve Amoklavin®'in değişik derişimlerdeki çözeltisinden [8000-1140 µg plak⁻¹, 800-114 µg plak⁻¹, 80-11.4 µg plak⁻¹, 8-1.14 µg plak⁻¹, 0.8-0.114 µg plak⁻¹ ve 0.08-0.0114 µg plak⁻¹ (Amoksisilin-klavulanik asit)] alınarak, 2 ml top agar içerisine eklenmiştir. Bu karışım homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra minimal glukoz agar besiyeri (MGA) içeren plaklara ince bir

tabaka halinde dökülerek 37 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra Amoklavin®'in değişik derişimlerini içeren plaklarda gelişen koloni sayıları ile kontrol plaklarında gelişen koloni sayıları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde Amoklavin®'in 8000-1140 µg plak⁻¹ ve 800-114 µg plak⁻¹ dozlarının toksik özellik gösterdiği belirlenmiş ve toksik özellik göstermediği gözlenen dört doz (80-11.4 µg plak⁻¹, 8-1.14 µg plak⁻¹, 0.8-0.114 µg plak⁻¹ ve 0.08-0.0114 µg plak⁻¹) mutajenite testlerinde kullanılmıştır. Sitotoksik dozun LD₅₀ (ortalama öldürücü doz)'nin altında olması gerekmektedir. Bu nedenle deneme plaklarındaki koloni sayısı kontrol plağındaki koloni sayısının yarısının altında olmaması durumunda, doz toksik olarak kabul edilmemektedir.

Mutajenite Testi

Mutajenite testi plak inkorporasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır (Maron ve Ames, 1983). Analizler esnasında, içerisine histidin ve biyotin eklenmiş olan 2 ml top agar içerisine 16 saatlik bakteri kültürlerinin (yaklaşık 1×10^9 bakteri ml⁻¹) her birinden 100 µl ve Amoklavin®'in toksik olmadığı belirlenen dozlarının her birinden 100 µl eklendikten sonra homojen bir şekilde karıştırılmış ve MGA besiyeri içeren plaklara ince bir tabaka halinde dökülmüştür. Pozitif kontrol olarak TA 98 suşu için 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD) (100 µg petri⁻¹), TA 100 suşu için sodyum azid (SA) (10 µg petri⁻¹) kullanılmıştır. Çalışmalar üç tekrar şeklinde yapılmış olup, petriler 37 °C'de 48-72 saat inkübe edilmiştir. Analizler sonucunda kontrol ve test plaklarında gelişen revertant koloniler sayıları belirlenmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Kontrol plakları ile Amoklavin®'in farklı dozlarının çalışıldığı plaklarda gelişen kolonilerin sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olup olmadığının tespiti için SPSS paket istatistik programının ANOVA (Dunnnett Testi) test metodu kullanılmıştır. Ayrıca üç tekrar halinde çalışılmış olan antibakteriyel aktivite çalışmalarından elde edilen zon çaplarının ortalama değerleri ve standart sapmaları SPSS 16.0 paket programı aracılığı ile hesaplanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Penisilinler ve sefalosporinler bakterisid etki gösterirler (Abbasoğlu ve Çevikbaş, 2011). Klavulanik asit, Beta-laktamazları inhibe eden bir maddedir. Amoksisilin ile kombine edildiğinde Amoksisilin'in bakterisid etkisi üzerine herhangi bir olumsuz etki yapmamakla birlikte Beta-laktamaz üreten bakteriler üzerine de etki yarattığından etki spektrumu daha da genişlemektedir (Uğur, 2006). Bu nedenle Amoksisilin-klavulanik asit, günümüzde üst solunum yolu enfeksiyonları (faranjit, otitis media, sinüzit, tonsillit), alt solunum yolu enfeksiyonları (akut ve kronik bronşit, pnömoni, ampiyem, akciğer abseleri), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (sellülit, abse, yara enfeksiyonları, intra-abdominal sepsis) ve üriner sistem enfeksiyonları (sistit, üretrit, piyelonefrit, puerperal enfeksiyonlar, septik abortus) gibi birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Anonim, 2016b).

Bu çalışmada antibakteriyel aktivite testi için birçoğu patojen özellikte olan 4 Gr (-) (*E. aerogenes*, *E. coli*, *K.*

pneumoniae ve *P. aeruginosa* ATCC 9027) ve 2 Gr (+) (*S. aureus* ATCC 6538 ve *B. megaterium* DSM 32) test bakterisi kullanılmış olup, elde edilen sonuçlar Çizelge 2'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde oluşan inhibisyon zonlarının 31.40-42.31 mm arasında değiştiği görülmektedir. Genel olarak bakıldığında, Amoksisilin-klavulanik asit kompleksinin test bakterileri üzerinde oldukça etkili olduğu gözlenmektedir. Test bakterileri içerisinde en duyarlı olanın *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 olduğu tespit edilirken, en az duyarlı olanın ise *Escherichia coli* olduğu belirlenmiştir. Literatürde kronik sinüzitlere, aralarında *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın da bulunduğu bazı bakteri ve mantarların sebep olduğu bildirilmektedir (Seçmeer ve Devrim, 2006). Bu çalışmada test bakterisi olarak kullanılan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027'a karşı Amoksisilin-klavulanik asit'in güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (sırasıyla 31.62 ve 42.31 mm).

Çizelge 2. (Amoklavin®)'e ait antibakteriyel aktivite sonuçları

Bakteri Türü	Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®) mm	Distile su (negatif kontrol) mm
<i>Enterobacter aerogenes</i>	36.87±0.94	-
<i>Escherichia coli</i>	31.40±0.53	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33.02±0.39	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	31.62±0.62	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	42.31±1.06	-
<i>Bacillus megaterium</i> DSM 32	32.17±0.26	-

Çizelge 3. Amoklavin®'in farklı dozlarının *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerindeki mutajenik etkisi

Test Maddesi	Konsantrasyon	TA 98 Revertant koloni±SS ⁽⁴⁾	TA 100 Revertant koloni±SS
Kontrol		9.667 ± 0.333	123.3 ± 35.8
4-NPD ⁽¹⁾	100 µg petri ⁻¹	463.7 ± 45.5	-
SA ⁽²⁾	10 µg petri ⁻¹	-	5733.3 ± 24.3
Amoksisilin-klavulanik asit ⁽³⁾	80-11.4 µg petri ⁻¹	728.7 ± 66.7 *	516 ± 201
Amoksisilin-klavulanik asit	8-1.14 µg petri ⁻¹	153.67 ± 4.41	733 ± 175 *
Amoksisilin-klavulanik asit	0.8-0.114 µg petri ⁻¹	409.3 ± 81.2 *	528.7 ± 64.1
Amoksisilin-klavulanik asit	0.08-0.0114 µg petri ⁻¹	12.667 ± 0.882	486 ± 136

⁽¹⁾: 4-nitrophenylene daimine; ⁽²⁾: Sodyum azid; ⁽³⁾: Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®); ⁽⁴⁾: Standart sapma; *: Aynı sütun içinde diğer tüm gruplara göre $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel ayrım bulunmaktadır. Revertant kolonilerin tespitinde her bir grup için toplam üç petri kutusunda sayım yapılmıştır.

Literatürde Amoksisilin-klavulanik asit kompleksinin pyojenik dental enfeksiyonlarda da etkili olduğu ve odontojenik enfeksiyonlardan izole edilen anaerobik bakterilere karşı da yeterli bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Uğur, 2006).

Mutajenik aktivite testinde ön denemeler sonucunda toksik olmadığı belirlenen dört farklı doz kullanılmış olup, elde edilen sonuçlar Çizelge 3'te sunulmuştur.

Sonuçlar incelendiğinde Amoklavin®'e ait dozlardan 80-11.4 µg petri⁻¹ ve 0.8-0.114 µg petri⁻¹'nin çerçeve kayması mutasyonuna, 8-1.14 µg petri⁻¹ dozunun ise baz çifti değişimi mutasyonuna sebep olduğu belirlenmiştir.

Amoksisilinin insan periferik kan lenfositlerinde eksojen metabolik aktivatörün varlığında ve yokluğunda KKD (Kardeş Kromatid Değişimi)'yi ve KA (Kromozom Anormalliği)'yi uyarmadığı, PI

(Proliferasyon İndeksi) ve MI (Mitotik İndeks)'yi düşürmediği ve genotoksik risk taşımadığı bildirilmiştir (İstifli ve Topaktaş, 2010). Arabski ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada comet testinde amoxicillin insan periferel kan lenfositleri ve mide mukoza hücrelerinde DNA zincir kırıkları ve baz modifikasyonunu indükleyebildiği ve DNA hasarının indüklenmesinde ilacın hücrel aktivasyonunun gerekli olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 5 mM'nin altındaki konsantrasyonlarda amoksisilin'in insan periferel kan lenfositlerinde genotoksik olmadığı bildirilmiştir (Li ve ark., 2007).

Amoksisilin-klavulanik asit dünya genelinde çok sayıda endikasyonda kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal bir ajandır; ancak aynı zamanda ilaç ilişkili hepatotoksisite ile en sık ilişkilendirilmiş antibiyotiktir (Andrade ve ark., 2005; Lucena ve ark., 2006). Amoksisilin klavulanik asitle kombine edilmesinin, amoksisilin tek başına verilmesine göre hepatotoksisite riskini 5-9 kat artırdığı bildirilmiştir (Larrey ve ark., 1992; Salvo ve ark., 2007). Yine benzer bir çalışmada 62 yaşında kronik hepatit B tanısı olan ve Amoksisilin-klavulanik asit tedavisi sonrası toksik hepatit gelişen bir hastada, Amoksisilin-klavulanik asit kesildikten sonra hastada semptomların gerilediği ve karaciğer enzimlerinin normale yakın düzeldiği bildirilmiştir (Kurtgöz ve ark., 2016). Amoksisilin, deniz midyesi NRRT testinde denenen tüm doz ve sürelerde sitotoksik etki göstermiştir (Sauza ve ark., 2016). Bu çalışmada da Amoksisilin-klavulanik asit'in test edilen bazı dozlarının Ames testine göre mutajenik olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarından üriner sistem enfeksiyonlarına kadar birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılan ve hemen her yaş grubu için reçete edilebilen bir antibiyotik olan Amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavin®) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde bu test maddesinin çoğu patojen özellikte olan ve içerisinde Gr (-) ve (+) bakterilerin yer aldığı test bakterilerine karşı güçlü antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Buna karşın, mutajenik aktivite testinde kullanılan bazı dozların organizma üzerinde mutajen etki oluşturabildiği gözlenmiştir. Bu mutajen etki sonucu DNA üzerinde mutasyonlar meydana gelebilir ve bu mutasyonlar sonucu insanlarda başta kanser olmak üzere pek çok hastalık oluşabilir. Bu nedenle bu antibiyotiğin kullanılmasına çok dikkat edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abbasoğlu U, Çevikbaş A 2011. Farmasötik Mikrobiyoloji. Elif Yayınları, Ankara, 600s.
Anders MW, Dekont W 1994. Conjugation-Dependent Carcinogenicity and Toxicity of Foreign Compounds. Advance in Pharmacology, 27: 511-519.
Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B,

- González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R 2005. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry over a 10-Year Period. Gastroenterology, 129: 512-521.
Anonim 2016a. Amoxicillin/clavulanic acid. https://en.wikipedia.org/wiki/Amoxicillin/clavulanic_acid, (Erişim tarihi: 07.10.2016)
Anonim 2016b. Deva. Amoklavin Kısa Ürün Bilgisi. <http://www.deva.com.tr/assets/images/products/pdf/04072013111753.pdf>, (Erişim tarihi: 07.10.2016)
Arabski M, Kazmierczak P, Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Klupinska G, Chojnacki J, Drzewoski J, Blasiak J 2005. Interaction of Amoxicillin with DNA in Human Lymphocytes and *H. pylori* Infected and Non-Infected Gastric Mucosa Cells. Chemico-Biological Interactions, 152: 13-24.
Hansch C 1991. Structure-Activity Relationships of Chemical Mutagens and Carcinogens. The Science of the Total Environment, 109: 17-29.
İstifli ES, Topaktaş M 2010. Cytogenetic Genotoxicity of Amoxicillin. Environmental and Molecular Mutagenesis, 51(3): 222-228.
Kurtgöz PÖ, Tünay H, Kurban F, Kurtgöz S, Demir K, Acartürk K 2016. Kronik Viral Hepatit B Tanısı Olan Hastada Amoksisilin-Klavulanik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Toksik Hepatit: Olgu Sunumu. Bakırköy Tıp Dergisi, 12: 96-99.
Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, Benhamou JP 1992. Hepatitis Associated with Amoxycillin-Clavulanic Acid Combination Report of 15 Cases. Gut, 33: 368-371.
Lawley PD 1989. Mutagens as Carcinogens: Development of Current Concepts. Mutation Research, 213: 3-25.
Levin DE, Ames BN 1986. Classifying Mutagens as to Their Specificity in Causing The Six Possible Transitions, Transversions A Simple Analysis Using The Mutagenicity Assay. Environmental Mutagenesis, 8: 9-28.
Li PY, Chang YC, Tzang BS, Chen CC, Liu, YC 2007. Antibiotic Amoxicillin Induces DNA Lesions in Mammalian Cells Possibly via the Reactive Oxygen Species. Mutation Research, 629:133-139.
Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Pelaez G, Durán JA, Villar M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Planas R, Barriocanal A, Costa J, Guarner C, Blanco S, Navarro JM, Pons F, Castiella A, Avila S 2006. Determinants of the Clinical Expression of Amoxicillin-Clavulanate Hepatotoxicity: Aprospective Series from Spain. Hepatology, 44: 850-866.
Maron D, Ames B 1983. Revised Methods for the Salmonella Mutagenicity Test. Mutation Research, 113: 173-215.

- Öncül O 2002. Antibiyotikler I. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, Yayın No: 31, İstanbul, 270s.
- Özçelik S 1992. Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuar Kılavuzu. F.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 1, Elazığ, 135s.
- Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, Motola D, Dusi G, Caputi AP 2007. Adverse Drug Reactions Related to Amoxicillin Alone and in Association with Clavulanic Acid: Data from Spontaneous Reporting in Italy. The Journal of antimicrobial Chemotherapy, 60: 121-126.
- Seçmeer G, Devrim İ 2006. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Medikal Tedavideki Yenilikler. Hacettepe Tıp Dergisi, 37: 194-201.
- Souza A, Moreno BB, Almeida JE, Rogero SO, Pereira CDS, Rogero JR 2016. Cytotoxicity Evaluation of Amoxicillin and Potassium Clavulanate in Perna Perna Mussels. Ecotoxicology and Environmental Contamination, 11(1): 21-26.
- Uğur G 2006. Endodontide Farmakoloji. EÜ. Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi ABD, Bitirme Tezi, 50s.