

Sefalosporin Grubu Bir Antibiyotik Olan Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in Antibakteriyel ve Mutajenik Etkisinin Belirlenmesi

Nurcan ERBİL
Ardahan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Ardahan

Mehmet ARSLAN*

Geliş (Received) : 18.05.2016

Kabul (Accepted) : 27.06.2016

ÖZET: Bu çalışmada Sefalosporin grubu bir antibiyotik olan Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in çeşitli test bakterileri üzerindeki antibakteriyel etkisi ve organizma üzerindeki mutajenik etki potansiyeli araştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 ve *Enterobacter aerogenes*'e karşı oyuk agar metodu ile test edilmiştir. Potansiyel mutajenik aktivite ise Ames test yöntemi kullanılarak *Salmonella typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşları yardımı ile test edilmiştir. Antibakteriyel aktivite testi neticesinde Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in test bakterileri üzerinde 19,830±0,120 ile 20,775±0,285 mm arasında değişen inhibisyon zonu oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca; mutajen aktivite sonuçlarına göre Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in hiçbir dozunun çerçeve kayması ve baz çifti değişimi mutasyonlarına neden olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: sefuroksim aksetil (Aksef®), antibakteriyel etki, ames testi, mutajenite

Determination of Antibacterial and Mutagenic Activities of Cefuroxime axetil (Aksef®) which is a Cephalosporin Antibiotic

ABSTRACT: In this study, Cefuroxime axetil (Aksef®), a cephalosporin antibiotic, was tested for its antibacterial activity on test bacteria and its potencial mutagenic activity on organism. Antibacterial activity was tested against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Enterobacter aerogenes* with agar well diffusion method. Potential mutagenic activity of Cefuroxime axetil (Aksef®) were tested in TA 98 and TA 100 strains of *Salmonella typhimurium* using Ames test. Consequently, it was determined that Cefuroxime axetil (Aksef®) created inhibition zones on test bacteria between 19.830±0.120 and 20.775±0.285 mm. Additionally, according to mutagenic activity, it was also determined that any dose of the Cefuroxime axetil (Aksef®) did not cause the frame-shift mutations and base pair substitution mutations

Key Words: cefuroxime axetil (Aksef®), antibacterial, ames test, mutagenic effect

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardan biri antibiyotiklerdir. Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Bunlardan Sefalosporinler hücre duvarı sentezine engel olan Beta laktamlar içerisinde bulunmakta olup, Sefuroksim 2. kuşak Sefalosporin grubu antibiyotiklerden bir tanesidir (Bozhali ve ark., 1991). Sefuroksim aksetil ise Sefuroksim'in yağda çözünürlüğü artırılmış ve buna bağlı olarak daha iyi gastrointestinal emilimi olan bir esteridir. Sefuroksim aksetil'in yapısında bulunan metoksim grubu özellikle enterik Gr (-) basillerin oluşturdukları beta laktamlara karşı dayanıklılığı arttırmaktadır. Ayrıca; yapısında bulunan karbamat grubu ise metabolik stabilitesini sağlamaktadır (Çizelge 1) (Özsüt, 1990).

Kimyasal maddelerin birçoğu canlılar üzerinde genotoksik etkiye sahiptir. Bu nedenle bu maddelerin canlılar üzerinde mutajenik etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla insanların bu kimyasalların olası mutajenik etkilerinde korunabilmesi için bu tarz kimyasalların belirlenmesi ve mutajenik aktivite yönünden test edilmesi gerekmektedir (Levin ve Ames, 1986; Lawley, 1989; Hansch, 1991; Anders ve Dekont, 1994).

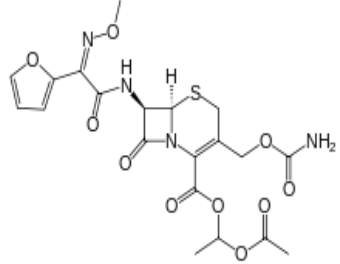
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni sentezlenmiş olan kimyasal maddelerin tıp, eczacılık ve kozmetik alanlarında kullanılmadan önce mutajenik etkilerinin var olup olmadığı konusunda test edilmesini zorunlu kılmıştır. Bu ürünlerin mutajenik aktiviteleri üretici firma tarafından yapılmasına karşın, analizlerin bağımsız kuruluşlar tarafından yapılması ekstra bir önem arz etmektedir. Bu çalışmada ise 2. kuşak Sefalosporin grubu bir antibiyotik olan ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan Aksef®'in çeşitli test bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitesinin ve Ames test yöntemi kullanılarak *S. typhimurium* TA 98 ve TA 100 suşları yardımı ile olası mutajenik aktivitesinin test edilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Test Maddesinin Hazırlanması

Bu çalışmada ticari olarak satın alınan Aksef® kullanılmıştır. Çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmış ve antimikrobiyal aktivite için 300 mg Aksef® tablet 2 ml DMSO içerisinde çözülerek; mutajen aktivite için ise 300 mg Aksef® tablet 3 ml DMSO içerisinde çözdürülerek stok solüsyonlar hazırlanmıştır.

Çizelge 1. Sefuroksim aksetil'in kimyasal özellikleri (URL, 2016)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal Formülü	Moleküler Ağırlığı	Sistemik (IUPAC) Adı
	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₁₀ S	510,475 g mol ⁻¹	1-Acetoxyethyl (6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(2Z)-2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Antibakteriyel Aktivite Testi

Antibakteriyel aktivite testi oyuk agar metodu ile yapılmıştır (Özçelik, 1992). Çalışmalar esnasında test bakterisi olarak *S. aureus* ATCC 6538, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *B. megaterium* DSM 32, *P. aeruginosa* ATCC 9027 ve *E. aerogenes* kullanılmış olup, bu test için Mülller Hinton Agar besiyeri tercih edilmiştir. Besiyerine 100 µl yaklaşık 18 saatlik (1×10^8 cfu ml⁻¹) bakteri kültürlerinden eklenmiştir. Yaklaşık 11 mm çapında açılan her bir kuyucuğun içerisine 100 µl Aksef® stok solüsyonundan eklenmiştir. Pozitif kontrol olarak iki farklı standart antibiyotik diski, negatif kontrol olarak ise DMSO (100 µl) kullanılmıştır. Petriler 37 °C'de 48 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. Çalışmalar üç tekrar olarak yapılmış olup, zon çapları dijital kumpas ile mm olarak ölçülmüştür.

Ames/Salmonella/Mikrozom Testi

1. Test Suşları

Bu çalışmada mutajen aktivite testi için *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları kullanılmış ve S9 mix yokluğunda test edilmiştir. Bunlardan TA 98 suşu çerçeve kayması, TA 100 suşu ise baz çifti değişimi mutasyonlarına neden olan ajanlara karşı duyarlılık göstermektedir. Bu test suşları 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.

2. Sitotoksik Etkinin Belirlenmesi

Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerinde öldürücü olmayan dozlarının belirlenmesi amacıyla, 2 ml top agar içerisine 16 saat süre ile inkübe edilmiş olan bakteri kültürlerinin her birinden (yaklaşık 1×10^9 bakteri ml⁻¹) 100 µl ve Aksef®'in değişik derişimlerdeki çözeltisinden (0,1 µg plak⁻¹, 1 µg plak⁻¹, 10 µg plak⁻¹, 100 µg plak⁻¹, 1000 µg plak⁻¹ ve 10000 µg plak⁻¹) eklenmiştir. Bu karışım homojen bir hale getirildikten sonra minimal glukoz agar besiyeri içeren plaklara dökülerek 37 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra Aksef®'in değişik derişimlerini içeren plaklarda gelişen

koloni sayıları ile kontrol plaklarında gelişen koloni sayıları karşılaştırılmış ve böylece toksik özellik göstermediği gözlenen dört doz tespit edilmiştir (100 µg plak⁻¹, 10 µg plak⁻¹, 1 µg plak⁻¹ ve 0,1 µg plak⁻¹). Analizler bu dozlar ile yapılmıştır. Sitotoksik dozun LD₅₀ (bakterilerin yarısını öldüren doz)'nin altında olması gerekmektedir. Bu nedenle deneme plaklarındaki koloni sayısı kontrol plağındaki koloni sayısının yarısının altında olmaması durumunda, doz toksik olarak kabul edilmemektedir.

3. Mutajenite Testi

Mutajenite testi Maron ve Ames (1983) tarafından önerilen metoda göre plak inkorporasyon tekniği ile yapılmıştır. Analizler esnasında, içerisinde histidin ve biyotin bulunan 2 ml top agar içerisine 16 saat süre ile inkübe edilmiş olan bakteri kültürlerinin (yaklaşık 1×10^9 bakteri ml⁻¹) her birinden 100 µl ve Sefuroksim aksetil (Aksef®)'in belirtilen dozlarından 100 µl eklendikten sonra homojen olarak karıştırılmış ve MGA besiyeri içeren plaklara dökülmüştür. Ayrıca pozitif kontrol olarak TA 98 suşu için 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD) (100 µg petri⁻¹), TA 100 suşu için ise sodyum azid (SA) (10 µg petri⁻¹), çözücü kontrol olarak ise DMSO (100 µl petri⁻¹) kullanılmıştır. Çalışmalar üç tekrarlı yapılarak petriler 37 °C'de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Analizler sonucunda Aksef®'in etkisiyle gelişen revertant koloniler sayılmıştır. Elde edilen değerler neticesinde, kontrol plakları ile Aksef®'in farklı dozlarının çalışıldığı plaklarda gelişen kolonilerin sayıları arasındaki farkın önemli olup olmadığı SPSS paket istatistik programında ANOVA (Dunnett Testi) test metodu kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca üç tekrar olarak yapılan antibakteriyel aktivite testi sonucunda elde edilen zon çaplarının ortalama değerleri ve standart sapmaları da yine SPSS 16.0 paket programı aracılığı ile hesaplanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sefuroksim 2. kuşak Sefalosporin grubu bir antibiyotiktir (Bozhaliil ve ark., 1991). Sefuroksim'in

içerisinde bulunduğu 2. kuşak Sefalosporinler hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca; 1. kuşağa göre gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri daha fazladır (Yıldız ve ark., 2014). Sefuroksimin bir esteri olan Sefuroksim aksetil ise enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde geniş yelpazede bir kullanıma sahiptir. Pediatrik bireylerde üst solunum yolu, otitis media, sinüzit, pnömoni, bronşit ve deri/yumuşak doku enfeksiyonlarında; erişkinlerde ise solunum sistemi, deri/yumuşak doku, üriner sistem enfeksiyonları ve komplike olmayan gonoreenin tedavisinde kullanılmaktadır (Özsüt, 1990).

Aksef® günümüzde bakteri temelli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sıklıkla reçete edilen antibiyotiklerden bir tanesidir. Ancak küresel bir problem olan antibiyotik dirençliliği nedeni ile patojen bakterilerin birçoğu, birçok antimikrobik ajana karşı artan oranda direnç geliştirmektedir. Bu çalışmada test bakterisi olarak *S. aureus* ATCC 6538, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *B. megaterium* DSM 32, *P. aeruginosa* ATCC 9027 ve *E. aerogenes* olmak üzere 4 Gr (-) ve 2 Gr (+) bakteri kullanılmıştır. Çalışma esnasında her bir

bakteriye karşı 100 µl Aksef® uygulanmış olup, 100 µl içindeki madde miktarı 15 mg'dır. Çalışma sonucunda 15 mg Aksef®'in kullanılan test bakterilerine karşı benzer oranlarda zon oluşturduğu tespit edilmiş ve 19,830±0,120 ile 20,775±0,285 mm arasında değişen inhibisyon zonları meydana getirdiği belirlenmiştir. Ayrıca; çalışmada negatif kontrol olarak kullanılan DMSO hiçbir test bakterisi üzerinde antibakteriyel aktivite oluşturmazken; pozitif kontrol olarak kullanılan penisilin test maddesinden daha düşük, eritromisin ise daha yüksek oranda antibakteriyel aktivite göstermiştir (Çizelge 2). Tel (2011) tarafından yapılan bir çalışmada intravajinal sünger uygulamaları sonrası vajinitis oluşan koyunlardan 18 (% 42,85) *E. coli*, 15 (% 35,71) *Bacillus* spp., 2 (% 4,76) *K. pneumoniae*, 4 (% 9,52) *Corynebacterium* spp., 1 (% 2,38) *P. aeruginosa* ve 2 (% 4,76) *S. aureus* izole ve identifiye edilmiştir. Bu bakterilerin duyarlılıkları, içerisinde Sefuroksim'in de bulunduğu farklı antibiyotiklere karşı test edilmiş ve belirtilen bakterilerin Sefuroksime karşı duyarlı oldukları belirlenmiştir.

Çizelge 2. Aksef®'in antibakteriyel aktivite sonuçları

	Sefuroksim aksetil (Aksef®) (mm)	DMSO (mm)	PEN	ERY
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,735±0,045	-	9±0,0	21,33±1,856
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	20,775±0,285	-	8,33±0,333	23,33±0,333
<i>Escherichia coli</i>	20,730±0,270	-	8,33±0,667	23,67±0,333
<i>Enterobacter aerogenes</i>	20,245±0,285	-	10,33±0,333	25,33±0,333
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	20,495±0,015	-	12,33±0,333	26±0,577
<i>Bacillus megaterium</i> DSM 32	19,830±0,120	-	8,67±0,333	25,67±0,333

Dünyada antibiyotikler sadece hekimler tarafından reçete edilmemektedir. Tıp alanında kullanımının yanı sıra günümüzde tarımda, özellikle de hayvan çiftliklerinde, mandıralarda, tavuk üretim çiftliklerinde tıpta kullanıldığından daha fazla tüketilmektedir (Davey ve ark., 2013; Hollis ve Ahmad, 2013). Verimi arttırmak amacı ile antibiyotiklerin hayvanlarda bu kadar yoğun bir şekilde kullanılması, hayvan dışkıları ile birlikte çevreye bırakılan olası mutasyonlara uğramış dirençli *Clostridium* suşlarında artışa neden olmaktadır. İnsanların makro ve mikro çevresi yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak daha tehlikeli bir hale gelmektedir. Düzensiz ve aşırı antibiyotik kullanımları ile duyarlı olan bakteriler azalırken veya ortadan kalkarken, dirençli suşların oranı artmaktadır (Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2009).

Bu çalışmada mutajen aktivite testi sonucunda TA 98 ve TA 100 suşlarında Sefuroksim Aksef®'in hiçbir dozunun reversiyon mutasyonlarını kontrol ve çözücü kontrole göre önemli seviyede artırmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Çizelge 3). Çizelge incelendiğinde

revertant koloni sayısının kontrole göre hem TA 98 hem de TA 100 suşlarında azaldığı görülmektedir. Ancak; bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir. DMSO çözücü kontrole göre (c1) ise TA 100 suşlarında en yüksek 3 dozda meydana gelen azalmalar anlamlı bulunmuştur. Bu da bu antibiyotiğin bu dozlarda antitumör etkili olabileceğini göstermektedir. Muameleli gruplardaki revertant koloni sayısı ise pozitif kontrol ile muamele edilen gruplara nazaran önemli derecede düşük çıkmış (b3), bu da non-mutajenik kimyasallar için beklenen bir sonuçtur.

Chaudhary ve Payasi (2013), yaptıkları bir çalışmada bir β-laktam fonksiyonel grubu (seftriakson), bir glikopeptid (vankomisin) ve L-arjinin'den oluşan ve CVA1020 olarak adlandırılan yeni bir antibiyotiğin potansiyel mutajenik aktivitesini Ames test yöntemi ile S9 varlığında ve yokluğunda çalışmışlardır. Çalışmalar esnasında *S. typhimurium*'un TA 98, TA 100, TA 1535 ve TA 1537 suşları ile *E. coli* [WP2 (uvrA)] mutasyonuna sahip] kullanılmıştır. Çalışma sonunda CVA1020'nin mutajenik özellik göstermediği tespit edilmiştir.

Çizelge 3. Aksef®'in farklı dozlarının *S. typhimurium*'un TA 98 ve TA 100 suşları üzerindeki mutajenik etki sonuçları

Test Maddesi	Konsantrasyon	TA 98	TA 100
		Revertant koloni±SS ⁽⁵⁾	Revertant koloni±SS
Kontrol		19,33 ± 5,46	199,0 ± 22,1
Çözücü Kontrol (DMSO) ⁽¹⁾	100 µl petri ⁻¹	15,667 ± 0,882	207,3 ± 13,1
4-NPD ⁽²⁾	100 µg petri ⁻¹	2633 ± 170 ^{a3}	-
SA ⁽³⁾	10 µg petri ⁻¹	-	3070 ± 197 ^{a3}
Sefuroksim aksetil ⁽⁴⁾	100 µg petri ⁻¹	14,33 ± 3,18 ^{b3}	180,67 ± 2,33 ^{b3}
Sefuroksim aksetil	10 µg petri ⁻¹	9,67 ± 1,76 ^{b3}	132,7 ± 10,5 ^{b3c1}
Sefuroksim aksetil	1 µg petri ⁻¹	15,67 ± 2,33 ^{b3}	156,67 ± 8,09 ^{b3c1}
Sefuroksim aksetil	0.1 µg petri ⁻¹	15,00 ± 3,61 ^{b3}	156,7 ± 15,6 ^{b3c1}

(1): dimetil sülfoksit; (2): 4-nitrophenylene daimine; (3): Sodyum azid; (4): Sefuroksim aksetil (Aksef®); (5): Standart sapma; a: kontrol ile aradaki fark önemli; b: pozitif kontrol ile aradaki fark önemli; c: çözücü kontrol ile aradaki fark önemli; a1b1c1 p≤0.05; a2b2c2: p≤0.01; a3b3c3: p≤0.001

Chaudhary ve Payasi (2014) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bir β-laktam fonksiyonel grubu, bir β-laktamaz inhibitörü ve EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit)'dan oluşan ve CSE1034 olarak adlandırılan yeni bir antibiyotik potansiyel mutajenik aktivitesini Ames test yöntemi ile S9 varlığında ve yokluğunda çalışmışlardır. Çalışmalar esnasında *S. typhimurium*'un TA 98, TA 100, TA 1535 ve TA 1537 suşları ile *E. coli* [WP2 (uvrA) mutasyonuna sahip] kullanılmıştır. Çalışma sonunda CSE1034'nin mutajenik özellik göstermediği tespit edilmiştir.

Beta-laktam grubu antibiyotikler ile yapılan diğer bazı araştırmalarda ise; Benzathine penisillin G (BPG)'nin genotoksik etkileri insan periferik kan lenfositlerinde KKD testi ile araştırılmıştır (Köseoğlu ve ark., 2004). Tüm muameleli gruplar karşılaştırıldığında KKD frekansları arasında bir değişiklik kaydedilmemiştir. Ayrıca BPG hiçbir muameleli grupta KKD frekansında doza bağlı bir artışa neden olmamıştır. Smith ve ark. (2002) laktam 1 adlı antibiyotik tümör hücrelerinde apoptozu uyarma etkilerini çalışmışlar ve araştırmacılar selektif olarak insan lösemi Jurkat T hücrelerinde apoptozu uyarılmasından dolayı, bir kurşunlu bileşik olan laktam 1'in yeni bir antikanser ilacı olabileceğini bildirmişlerdir. Kazi ve ark. (2004) laktam 12 adlı antibiyotik insan lösemi Jurkat T hücrelerinde apoptozu daha baskın bir şekilde indüklediğini ve laktam 1 gibi insan prostat kanser hücrelerinde koloni oluşumunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Piperacillin antibiyotiklerinin üretim ve depolama aşamalarında meydana gelen başlıca bozulma ürünü piperacillin impurity-A'nın genotoksitesitesi Ames testi ve kromozomal aberasyon testinde araştırılmıştır (Vijayan ve ark. 2007). *S. typhimurium* suşlarının kullanıldığı Ames testinde mutajenik olmadığı, sitotoksitesinin göstergesi olan bakteriyel bölünmede de 5 mg/plak dozda inhibisyon görülmemiştir. Benzer şekilde, Çin hamster'i hücrelerinin kullanıldığı kromozomal aberasyon testinde de 5 mg/ml dozda önemli bir değişim saptanmamıştır. Elde edilen

sonuçlara göre Piperacillin impurity-A Ames ve kromozomal aberasyon testlerinde mutajenik ya da klastojenik bulunmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada da yukarıda bahsi geçen beta-Laktam grubu antibiyotiklerle yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstererek Aksef®'in denenen hiçbir dozu mutajenik etki göstermemiştir.

Bir maddeye mutajen denilebilmesi için *Salmonella* reversiyon testinde histidin prototroflarının sayısının, kendiliğinden geriye dönen koloni sayısından en az iki kat fazla olması gerekmektedir. Bununla birlikte bu sayı kendiliğinden geri dönen koloni sayısının iki katından az olup, doza bağlı artış söz konusu olursa, bu durumda da bu maddeye mutajen denilebilmektedir (Maron ve Ames, 1983; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

SONUÇ

Bu konu, günümüzde birçok enfeksiyon hastalığının tedavisi için sıklıkla reçete edilen Aksef®'in etken maddesi olan Sefuroksim aksetil'e ait olan ve özellikle mutajenik etkisi ile alakalı bir çalışmaya rastlanılmamış olmasından dolayı tercih edilmiştir. Günümüzde artan antibiyotik dirençliliğinden dolayı, reçete edilen bu antibiyotik test bakterilerine karşı etkisinin ve canlılar üzerinde mutajenik etkiye sahip olup olmadığının bağımsız bir kuruluş tarafından ortaya koyulması önemlidir. Sonuç olarak, Aksef®'in kullanılan test bakterilerine karşı orta düzeyde bir antibakteriyel etki gösterdiği ve herhangi bir mutajenik aktiviteye sahip olmadığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Anders, M.W., Dekont, W. 1994. Conjugation-Dependent Carcinogenicity and Toxicity of Foreign Compounds. *Advance in Pharmacology*, 27: 511-519.
- Bozhallil, S., Sungur, F., Koşan, C., Energin, M. 1991. Antibakteriyel İlaçlar. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 23(4): 405-415.
- Chaudhary, M., Payasi, A. 2013. Evaluation of Genotoxicity of CVA1020 through Ames and *in*

- in vitro* Chromosomal Aberration Tests. British Journal of Pharmacology and Toxicology, 4(3): 95-100.
- Chaudhary, M., Payasi, A. 2014. Evaluation of Genotoxicity of CSE1034 by Ames and *in vitro* Chromosomal Aberration Tests. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 13(4): 527-532.
- Davey, P., Brown, E., Charani, E., Fenelon, L., Gould, I.M., Holmes, A., Ramsay, CR., Wiffen, P.J., Wilcox, M. 2013. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4: CD003543. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub3
- Hansch, C. 1991. Structure-Activity Relationships of Chemical Mutagens and Carcinogens. The Science of The Total Environment, 109: 17-29.
- Hollis, A., Ahmad, Z. 2013. Preserving antibiotics, rationally. N Engl J Med, 369:2474-2476. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1311479>.
- Kazi, A., Hill, R., Long, T. E., Kuhn, D. J., Turos, E., Dou, Q. P. 2004. Novel N-thiolated β -lactam antibiotics selectively induce apoptosis in human tumor and transformed, but not normal or nontransformed, cells. Biochem. Pharmacol., 67:365-374.
- Köseoğlu, V., Kısmet, E., Soysal, Y., Ulucan, H., Dündaröz, R., İmirzahoğlu N., Gökçay, E. 2004. Investigation of DNA Damage in Lymphocytes Exposed To Benzathine Penicillin G. Pediatrics International, 46:415-418.
- Lawley, P.D. 1989. Mutagens as Carcinogens: Development of Current Concepts. Mutation Research, 213: 3-25.
- Levin, D.E., Ames, B.N. 1986. Classifying Mutagens as to Their Specificity in Causing the Six Positive Transitions, Transversions A Simple Analysis Using The Mutagenicity Assay. Environmental Mutagenesis, 8: 9-28.
- Maron, D., Ames, B. 1983. Revised Methods for the Salmonella Mutagenicity Test. Mutation Res, 113: 173-215.
- Mortelmans, K., Zeiger, E.E. 2000. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. Mutation Res, 455(1-2): 29-60.
- Özçelik, S. 1992. Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuvar Kılavuzu. F.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 1, Elazığ, 135s.
- Özsüt, H. 1990. Sefuroksim Aksetil ve Klinik Kullanımı. Klinik Derg, 3(3): 108-111.
- Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2009. Reflection Paper on the Use of Third And Fourth Generations Cephalosporins in Food Producing Animals in the European Union: Development of Resistance and Impact on Human and Animal Health. J Vet Pharmacol Therap, 32(6) : 515-533.
- Smith, D. M., Kazi, A., Smith, L., Long, T. E., Heldreth, B., Turos, E., Dou, Q. P. 2002. A Novel β -Lactam Antibiotic Activates Tumor Cell Apoptotic Program by Inducing DNA Damage. Mol. Pharmacol., 61:1348-1358.
- Tel, O.Y. 2011. Koyunlarda Intravajinal Sünger Uygulamasına Bağlı Vajinitis Olgularından İzole Edilen Aerobik Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Etlik Vet Mikrobiyal Derg, 22: 7-10. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Cefuroxime_axetil, (Erişim Tarihi:10.05.2016).
- Vijayan, M., Decaraman, M., Pudupalayam, K. T. 2007. In Vitro Genotoxicity of Piperacillin Impurity-A. African Journal of Biotechnology, 6(18): 2074-2077.
- Yıldız, İ., Varkal, M. A., Ünüvar, E. 2014. Günümüzde Sefalosporinler ve Antibiyotik Direnci. Çocuk Dergisi, 14(1): 22-27.