

Procjena efikasnosti antibiotika kod akutne odontogene infekcije

The Assessment of Antibiotic Efficiency in Therapy of Acute Odontogenic Infections

Davor Katanec

Zavod za oralnu kirurgiju,
Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Komplikacije koje se mogu javiti kao posljedica odontogene infekcije čine antibiotike važnom potporom kirurškoj terapiji. Promptnost njihove primjene iziskuje odabir empirijske preliminarnog terapije ne čekajući rezultate antibiograma.

Ovim radom željela se utvrditi efikasnost nekih antibiotika u preliminarnog terapiji odontogenih infekcija.

Mikrobiološki su obrađena 63 uzorka uzeta punkcijom iz akutnih odontogenih apscesa koji prethodno nisu bili tretirani medikamentozno.

Određivanje antibiograma izvršeno je za najčešće izolirane bakterije iz ispitivanih uzoraka. Antibiogrami su određivani metodom disk difuzije. Korišteni su diskovi impregnirani penicilinom G/V, ampicilinom, amoksicilinom, cefaleksinom, eritromicinom i linkocinom.

Pokazalo se da svi ispitivani antibiotici imaju sličan antimikrobni spektar te da mogu poslužiti kao potpora kirurškoj terapiji u liječenju odontogenih infekcija.

Ako pri odabiru antibiotika uzmemo u obzir i dodatne parametre kao što su štetne popratne pojave, mehanizam djelovanja i kemijska struktura antibiotskog sredstva, tada benzilpenicilin (penicilin G) iz grupe penicilina uskog spektra djelovanja ostaje lijek izbora.

Eritromicin predstavlja dobru zamjenu za penicilin kod bolesnika preosjetljivih na penicilin, kojih prema novijim istraživanjima ima znatno manje nego se u praksi misli.

Ključne riječi: *antibiotici, odontogena infekcija*

Acta Stomatologica Croatica
1992; 26: 117-122

IZVORNI
ZNANSTVENI RAD

Primljeno: 11. ožujka 1992.

Uvod

Antibiotici predstavljaju najmoćnije i najčešće korištene lijekove današnjice. Njihova primjena potpuno je izmijenila tok i ishod mnogih zaraznih bolesti i infekcija u najširem smislu te riječi, pa tako i odontogenih infekcija. Međutim, kao i svaka druga kemoterapija, tako i antibiotska uz prednosti ima i nedostatke. Oni naročito dolaze do izražaja pri stihijskoj i neadekvatnoj primjeni tih kemoterapeutika.

Opasnost od mogućih komplikacija odontogene upale, koje mogu završiti i letalnim ishodom, čine antibiotike važnom potporom kirurškoj terapiji.

Promptnost njihove primjene iziskuje od terapeuta odabir empirijske preliminarne terapije na temelju iskustva i kliničke dijagnoze, ne čekajući rezultate mikrobiološke obrade i antibiograma. Za rezultate tih pretraga potrebna su tri dana za preliminarne, a osam do deset dana za finalne, što predstavlja gubitak dragocjenog vremena (1, 2).

Greške vezane uz empirijski izbor antibiotika javljaju se uz nekoliko osnovnih problema. To su ponajprije štetne popratne pojave antibiotskog sredstva koje mogu biti teže od same bolesti, zatim rezistencija uzročnika vezana uz davanje neadekvatnog antibiotika, te sve učestalija pojava nespecifičnih infekcija orofacijalne regije, čiji su uzročnici primarno manje osjetljivi na klasična antimikrobna sredstva (3, 4, 5).

Polazeći od pretpostavke da su uzročnici odontogenih infekcija manje-više uvijek jednako osjetljivi na određene antibiotike, ovim radom željelo se stomatologu praktičaru pomoći pri odabiru najprikladnijeg antibiotika koji se koristi u preliminarnoj terapiji težih odontogenih infekcija, te na taj način smanjiti mogućnost pogrešne upotrebe i abuzusa antibiotika na najmanju moguću mjeru.

Materijal i metoda rada

U radu su obrađena 63 bolesnika s akutnim odontogenim apscesima koji prethodno nisu bili tretirani ni kirurški ni medikamentozno. Uzorci za mikrobiološku obradu uzimani su punkcijom apscesa, te aspiracijom gnojnog sadržaja u količini od 0,5–1 ccm³. Dobiveni materijal inokuliran je na transportnu hranjivu podlo-

gu *PORT-A-CUL UNIVERSAL* tvrtke *BECTON and DICKINSON*. U roku od dva sata uzorci su transportirani u mikrobiološki laboratorij i nasadiivani na pogodna hranilišta za aerobne i anaerobne mikroorganizme.

Za određivanje antibiograma primijenjena je metoda disk difuzije. Pošlo se od pretpostavke da je ispitivana bakterija terapijski pristupačna kada je podložna inhibitorom djelovanju koncentracije ispitivanog antibiotika koja se nalazi u krvi pacijenta nakon uobičajene doze antibiotika, tj. doze koju preporučuje proizvođač a smatra se netoksičnom i pogodnom za dnevnu ambulantnu primjenu (6).

Prema veličini promjera zone inhibicije određivana je kategorija pristupačnosti soja terapiji. Oznake su bile: +++ dobro pristupačan terapiji, ++ pristupačan terapiji, ali primjenom većih doza od uobičajenih, + slabo pristupačan terapiji.

Upotrebljavani su standardizirani diskovi jer oni sadrže u svojim uputama oznaku kategorije pristupačnosti u odnosu na veličinu zone inhibicije.

Antibiogrami su rađeni za najčešće izolirane gram-pozitivne i gram-negativne bakterije aerobnog i anaerobnog tipa u ispitivanim apscesima. Korišteni su diskovi impregnirani antibioticima koji su po anketi obavljenoj s liječnicima stomatologije u pet DZ na području grada Zagreba najčešće korišteni u medikamentoznoj terapiji akutnih odontogenih infekcija. Ti antibiotici međusobno se razlikuju po svojim osobinama. Jedni su bakteriostatski, drugi su baktericidni, jedni imaju više, a drugi manje štetnih popratnih pojava, a i cijena im uvelike varira, što se također nebi smjelo zanemariti.

Stoga su u odabiru najprikladnijeg antibiotika i ti faktori uzeti u obzir.

Korišteni su diskovi: penicilin G (benzilpenicilin), penicilin V (fenoksimetilpenicilin), ampicilin, amoksisicilin, cefaleksin i eritromicin te linkomicin.

Rezultati

U 43 ispitivana uzorka (68%) izolirane su miješane aerobno-anaerobne kulture. Čiste aerobne kulture izolirane su iz 18 (28%) ispitivanih uzoraka, a čiste anaerobne iz 2 (4%) uzorka (tablica 1).

Tablica 1. Broj miješanih aerobnih i anaerobnih kultura u ispitivanim uzorcima

Table 1. Number of mixed aerobic and anaerobic cultures in examined samples

| Vrste kulture | Ukupno | % |
|-------------------|--------|-----|
| Aerobno-anaerobna | 43 | 68 |
| Aerobna | 18 | 28 |
| Anaerobna | 2 | 4 |
| Ukupno | 63 | 100 |

Kod aerobnih vrsta dominiraju gram-pozitivni koki i to serološki negrupirani streptokoki (alfa hemolitički streptokoki) i stafilokoki (*S. aureus*). Spektar anaerobnih vrsta pokazuje izrazitu dominaciju gram-negativnih štapića iz roda *Bacteroides* i *Fusobacterium* (tablica 2 i 3).

Tablica 2. Spektar aerobnih mikroorganizama izoliranih iz ispitivanih uzoraka

Table 2. Spectrum of aerobic microorganisms isolated from examined samples

| Vrste aerobnih mikroorganizama | | Ukupno | |
|--------------------------------|---|------------------------------|----|
| GRAM-POZITIVNI KOKI | stafilokoki | <i>S. aureus</i> | 25 |
| | streptokoki serološki negrupirani | Alfa hemolitički streptokoki | 47 |
| | | Beta hemolitički streptokoki | 4 |
| | streptokoki serološki grupirani | streptokoki A | 2 |
| | | streptokoki C | 8 |
| | | streptokoki D | 6 |
| | Gram-negat. koki | <i>Neisserae Spp.</i> | 5 |
| Gram-pozit. štapići | <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> | 1 | |
| Gram-negat. štapići | <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 | |
| Ukupno aeroba | | 83 | |

Rezultati dobivenih antibiograma prikazani su na tablici 4.

Penicilini uskog spektra djelovanja (penicilini G/V) pokazali su veliku efikasnost na ispitivane gram-pozitivne koke aerobnog i anaerobnog tipa, dok je zona inhibicije bila manja za *Bacteroides melaninogenicus*.

Ispitivani penicilini proširenog spektra djelovanja (ampicilin i amoksisilin) pokazali su gotovo identičan antimikrobni spektar.

Tablica 3. Spektar anaerobnih vrsta mikroorganizama izoliranih iz ispitivanih uzoraka

Table 3. Spectrum of anaerobic microorganisms isolated from examined samples

| Vrste anaerobnih mikroorganizama | | Ukupno |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Gram-pozitivni koki | <i>Streptococcus intermedius</i> | 8 |
| | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 6 |
| Gram-negat. koki | <i>Veillonella</i> | 2 |
| Gram-pozit. štapići | <i>Eubacterium lentum</i> | 1 |
| Gram-negativni štapići | <i>Bacteroides melaninogenicus</i> | 5 |
| | <i>Bacteroides fragilis</i> | 2 |
| | <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 6 |
| Ukupno anaeroba | | 30 |

Cefaleksin iz grupe cefalosporina pokazao je slabije djelovanje na gram-pozitivne koke, a dobru efikasnost na gram-negativne štapiće.

Eritromicin i linkocin iz grupe makrolida, in vitro, pokazali su veliku efikasnost na sve ispitivane bakterije (tablica 4).

Diskusija

Kako se antibiotici međusobno razlikuju po kemijskoj strukturi, mehanizmu djelovanja i štetnim popratnim pojavama, potrebno je i te parametre uzeti u obzir u odabiru antibiotskog sredstva.

Penicilin i njegovi derivati generalno su prihvaćeni kao terapijsko sredstvo kod odontogenih infekcija.

Studija provedena u Engleskoj i Škotskoj pokazala je da se i danas najveći broj stomatologa (46–62%) koristi penicilinskim preparatima u terapiji infekcija orofacijalne regije (7).

Štetne popratne pojave mogu varirati od blagih sistemskih formi hipersenzibiliteta pa do teških alergijskih manifestacija kao anafilaktički šok. Valja istaknuti da su novija istraživanja pokazala da je učestalost tih pojava mnogo rjeđa nego što se u praksi misli (8,9). Penicilin G ostaje lijek izbora za teže infekcije orofacijalne regije koje nisu uzrokovane rezistentnim sojevima, kao što su npr. pojedini tipovi stafilokoka

Tablica 4. Antibiotička osjetljivost gram-pozitivnih i gram-negativnih aeroba i anaeroba najzastupljenijih u ispitivanim uzorcima

Table 4. Antibiotic sensitivity of gram-positive and gram-negative aerobes and anaerobes most frequently present in examined samples

| Vrsta mikroorganizma | Penicilin G/V | Ampicilin | Amoksicilin | Cefaleksin | Eritromicin | Linkomicin |
|-------------------------------|---------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|
| Streptococcus viridans | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Staphylococcus aureus | +++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Peptostreptococcus anaerobius | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ |
| Bacteroides melaninogenicus | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | ++ |
| Fusobacterium nucleatum | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ |

ili bakteroida. Oni proizvode beta-laktamaz, enzim koji razgrađuje beta-laktamski prsten molekule penicilina, te ga na taj način inaktivira.

U praksi se sve češće susrećemo s pojavom nespecifičnih infekcija orofacijalne regije čiji su uzročnici manje osjetljivi na klasična antimikrobna sredstva (8, 9). Zato se često upotrebljavaju i kombinacije antibiotika. Tako se želi postići sinergističko djelovanje antibiotika.

Istraživanja su pokazala da samo kombinacija baktericidnih sredstava može djelovati sinergistički, dok kombinacija dvaju bakteriostatika ima samo aditivno djelovanje (10).

Kombinacija koja se u kliničkoj praksi pokazala vrlo djelotvornom u terapiji miješanih aerobno-anaerobnih odontogenih infekcija, koje čine gotovo 70% ispitivanih uzoraka, jest kombinacija parenteralne (im.) primjene penicilina G i metronidazola. Ovakvom kombinacijom svaka od komponenata ima samo djelomičan baktericidni učinak, a kombinacijom se postiže totalna sterilizacija.

Od ispitivanih penicilina proširenog spektra djelovanja amoksicilin je lijek nešto boljih farmakokinetičkih svojstava od ampicilina. Zbog dobre resorpcije iz gastrointestinalnog trakta rjeđe izaziva gastrointestinalne smetnje.

Cefaleksin je baktericidni antibiotik iz grupe cefalosporina, širokog spektra djelovanja. Ima

veću otpornost na djelovanje penicilinaze. U liječenju odontogene infekcije nema prednost pred penicilinima napose ako se uzme u obzir da je 10–20% osjetljivih na penicilin osjetljivo i na cefalosporine (11).

Eritromicin je makrolid relativno niske toksičnosti. Antibiotik je bakteriostatskog djelovanja. Pokazao se djelotvornim za većinu ispitivanih bakterija uključujući i anaerobe. Većina sojeva osjetljivih na eritromicin stvara znatan broj mutanata koji se mogu pojaviti u roku od 8–10 dana njegove primjene (12).

Linkomicin zbog male molekule dobro prodire u kost. Djelotvoran je na anaerobe rezistentne na penicilin G, što je i najvažnija indikacija za njegovu primjenu u terapiji odontogene infekcije. Problem su popratne pojave u obliku pseudomembranoznog enterokolitisa, zbog čega treba pažljivo procijeniti potrebu njegove primjene. Rutinska zamjena penicilina linkomicinom neopravdana je i opasna (13, 9).

Zaključak

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da svi korišteni antibiotici in vitro imaju sličan antimikrobni spektar, te da mogu poslužiti kao potpora kirurškoj terapiji u liječenju odontogene infekcije.

Uzmemo li u obzir dodatne parametre, kao što su štetne popratne pojave, te mehanizam i spektar njihova djelovanja, pa i cijenu koštanja, tada penicilini uskog spektra djelovanja, kao što je penicilin G (benzilpenicilin) predstavljaju lijek izbora u terapiji odontogene infekcije.

Budući da se sve češće susrećemo s nespecifičnim odontogenim upalama u kojima prevladavaju miješane aerobno-anaerobne kulture, preporučuje se u preliminarnoj antibiotskoj te-

rapiji težih oblika odontogene upale kombinacija dvaju baktericidnih antimikrobnih sredstava kao što su kombinacije penicilina G i eflorana.

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, eritromicin je lijek izbora. Kod težih oblika odontogene infekcije antibiotike treba ordinirati na osnovi precizno određenog antibiograma te ih koristiti samo kao potporu kirurškoj terapiji koja je *conditio sine qua non* u liječenju akutnih odontogenih infekcija.

THE ASSESMENT OF ANTIBIOTIC EFFICIENCY IN THERAPY OF ACUTE ODONTOGENIC INFECTIONS

Summary

Complications that may occur consequentially to odontogenic infection make antibiotics an important back-up of surgical therapy. Promptness of their use requires preliminary empiric therapy to allow them to be readily chosen, not awaiting for antibiogram results.

In this study, isolation of most frequent agents causing odontogenic infection in the samples examined and determination of antibiograms for antibiotics most commonly used in Croatia, were used to find the most appropriate antibiotic for odontogenic infection therapy.

All antibiotics under study were found to have similar antimicrobial spectrum. When some additional parameters, such as side-effects, mechanism of action and chemical structure, were also considered in choosing the antibiotic, Benzilpenicillin (penicillin G) was found to be the drug of choice. In patients sensitive to penicillin G, Erythromycin was observed to be a quite acceptable exchange.

Key words: *antibiotics, odontogenic infection*

Adresa za korespondenciju:
Address for correspondence:

Dr. Davor Katanec
Crnčićeva 16
41000 Zagreb, Hrvatska

Literatura

1. LOESCHE W J, EKLUND S A, MEHLISCH D F, BURT B. Possible effect of medically administered antibiotics on the mutans streptococci: implications for reduction in decay. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4:77-81.
2. GILL Y, SCULLY C. Orofacial odontogenic infections: Review of microbiology and current treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 70:155-8.
3. HILKKA H, KAI F, HAKKARAINEN K. Oral mucosal soft tissue necrosis caused by superinfection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:543-8.
4. MOENING J E et al. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47:976-85.
5. FLEMING P, FEIGAL R J, KAPLAN E L, LILJEMARK W F. The development of penicillin-resistant oral streptococci after repeated penicillin prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:440-4.
6. LEWIS M, MEECHON C, MAC FARLANE W. Presentation and antimicrobial treatment of acute orofacial infections in general dental practice. *Br Dent J* 1989; Jan 21:41-5.
7. MOENING J E et al. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47:976-85.
8. KOGA H. High-performance liquid chromatography measurement of antimicrobial concentrations in polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 76(1):56-9.
9. SABATH L D. Action of antibiotics in patients. Vienna: Hans Hubert Publishers, 1982.
10. MORRIS G, et al. Novel modes of action of aminoglycoside antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1988; 18:1359-61.
11. ALAINS A, WEINSTEIN A J. Adverse reaction associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. *Med Clin North Am* 1976; 113-20.
12. SPRUNT K, LEIDY G, REDMAN W. Cross resistance between Lincomycin and Erythromycin in viridans streptococci. *Am J Hosp Pharm* 1980; 1199:205.
13. HEAD T W, BENTLEY K C, MILLAR E P, DE VRIES J A. A comparative study of the effectiveness of Metronidazole, Lincomycin and Penicillin V in eliminating anaerobes from postextraction bacteremias. *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 58:152-5.