

KATARZYNA MACIEJEWSKA<sup>1</sup>, ANNA KĘDZIA<sup>2</sup>, JÓZEF ZIENKIEWICZ<sup>1</sup>,  
WOJCIECH KIEWLICZ<sup>1</sup>, ADAM ZIEMLEWSKI<sup>1</sup>

**OCENA WRAŻLIWOŚCI DROBNOUSTROJÓW BEZTLENOWYCH  
IZOLOWANYCH Z KRWI CHORYCH LECZONYCH CHIRURGICZNIE  
W OBRĘBIE JAMY USTNEJ  
NA WYBRANE ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI**

**STUDY ON SUSCEPTIBILITY OF ANAEROBES ISOLATED FROM BLOOD  
OF PATIENTS SURGICALLY TREATED WITHIN ORAL CAVITY  
TO CERTAIN ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS**

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej AM w Gdańsku  
kierownik: dr hab. Józef Zienkiewicz, prof. AMG

<sup>2</sup> Zakład Mikrobiologii Jamy Ustnej AM w Gdańsku  
kierownik: dr hab. Anna Kędzia, prof. AMG

Celem tej pracy jest określenie wrażliwości wyhodowanych z krwi leczonych chirurgicznie pacjentów drobnoustrojów beztlenowych na wybrane antybiotyki i chemioterapeutyki. Wyizolowane z krwi chorych Gram-ujemne bakterie beztlenowe wykazały największą wrażliwość na piperacylinę z tazobaktamem, imipenem, metronidazol, tynidazol oraz amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a najniższą na erytromycynę i cefalosporyny. Natomiast Gram-dodatnie bakterie beztlenowe charakteryzowały się największą wrażliwością na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, piperacylinę z tazobaktamem, imipenem i klindamycynę, a najniższą na cefalosporyny.

W jamie ustnej występuje wiele różnych gatunków drobnoustrojów, które w trakcie zabiegów stomatologicznych, w tym chirurgicznych, przedostają się do krwiobiegu powodując, w warunkach prawidłowej wydolności immunologicznej organizmu, przemijające, krótkotrwałe zakażenie krwi. Wśród drobnoustrojów beztlenowych najczęściej izolowane są szczepy z rodzaju: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces* i *Propionibacterium* [11]. Stosowanie antybiotyków prowadzi do zniszczenia znajdujących się w krwiobiegu drobnoustrojów i do obniżenia ryzyka powikłań związanych z bakteriami [6]. Skuteczność terapii zależy od ustalenia drobnoustrojów przyczynowych i poznania ich wrażliwości na antybiotyki.

## MATERIAŁ I METODY

Oceniono wrażliwość na 13 antybiotyków bakterii beztlenowych, wyizolowanych z posiewów krwi 65 chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy ustnej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Akademii Medycznej w Gdańsku. Badanie przeprowadzono metodą seryjnych rozcieńczeń antybiotyku w agarze Brucella z dodatkiem 5% krwi baraniej. Stężenia antybiotyków wynosiły od 0,1 do 100 µg w 1 ml podłoża. Inoculum, które zawierało 10<sup>6</sup> CFU na kroplę, наносzono aparatem Steersa na powierzchnię agaru z dodatkiem antybiotyku lub bez antybiotyku (kontrola wzrostu szczepu). Inkubacje podłoży prowadzono w temp. 37 °C przez 48 godzin w anaerostatach w warunkach beztlenowych. Za MIC uznano takie najniższe stężenie antybiotyku, które hamowało wzrost bakterii.

## WYNIKI I OMÓWIENIE

W tabeli I zebrano wyniki wrażliwości 127 szczepów drobnoustrojów beztlenowych na oceniane antybiotyki i chemioterapeutyki. Gram-ujemne beztlenowce wykazały największą wrażliwość na piperacylinę z tazobaktamem, imipenem, metronidazol, tynidazol (100% wrażliwości). Do najbardziej opornych należały szczepy z rodzaju *Bacteroides*. Były one wrażliwe w 100% jedynie na wymienione wyżej środki przeciwbakteryjne. Pałeczki te charakteryzowały się natomiast znaczną opornością na pozostałe antybiotyki (49–86% szczepów wrażliwych). Na klindamycynę okazały się wrażliwe wszystkie szczepy z rodzaju *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Leptotrichia*. Wszystkie Gram-ujemne pałeczki z rodzaju *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* i *Leptotrichia*, poza wymienionymi wcześniej lekami, wykazały także wrażliwość na amoksycylinę z kwasem klawulanowym i ampicylinę z sulbaktamem. Makrolidy były aktywne wobec 52% szczepów z rodzaju *Bacteroides*, 66% szczepów z rodzaju *Porphyromonas*, 84% szczepów z rodzaju *Prevotella*, 88% szczepów z rodzajów *Fusobacterium* i *Leptotrichia*. Badane Gram-ujemne bakterie charakteryzowały się najniższą wrażliwością na oceniane cefalosporyny (49–88% szczepów wrażliwych), poza cefoksytiną, na którą wrażliwość szczepów była wyższa i wynosiła od 83% do 100%. Bakterie beztlenowe, poza pałeczkami *Bacteroides* (76%), wykazały też dużą wrażliwość na doksycylinę (90–100% szczepów wrażliwych).

Wśród Gram-dodatnich bakterii beztlenowych badane ziarniaki wykazały największą wrażliwość na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, piperacylinę z tazobaktamem, imipenem, klindamycynę, doksycylinę, metronidazol, tynidazol (100% szczepów). Najniższą wrażliwość ziarniaki te wykazały wobec cefoksytiny, ceftriaksonu, ceftazydymu i erytromycyny (po 93% szczepów wrażliwych). Gram-dodatnie pałeczki najwyższą wrażliwość (100% szczepów) wykazały na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, piperacylinę i tazobaktam, imipenem, cefoksytinę, erytromycynę i klindamycynę. Najmniej wrażliwe okazały się wobec metronidazolu i tynidazolu (50% szczepów opornych).

Tab. I

Wrażliwość na antybiotyki i chemioterapeutyki 127 szczepów bakterii beztlenowych wyhodowanych z próbek krwi

The susceptibility of anaerobic bacteria isolated from blood samples to antibiotics and chemotherapeutic agents

| Antybiotyki<br>Antibiotics                                           | Odsetek szczepów wrażliwych<br>Percentage of susceptible strains |                                                      |                                                      |                                                                                                               |                                                  |                                            |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                      | Bakterie Gram-ujemne<br>Gram-negative bacteria                   |                                                      |                                                      |                                                                                                               | Bakterie Gram-dodatnie<br>Gram-positive bacteria |                                            |
|                                                                      | <i>Bacteroides</i> spp.<br>(29 szczepów / 29 strains)            | <i>Porphyromonas</i> spp.<br>(3 szczepy / 3 strains) | <i>Prevotella</i> spp.<br>(31 szczepów / 31 strains) | <i>Fusobacterium</i> spp.<br>(6 szczepów / 6 strains),<br><i>Leptotrichia</i> spp.<br>(2 szczepy / 2 strains) | Ziarniaki (30 szczepów)<br>Coccus (30 strains)   | Palczki (26 szczepów)<br>Rods (26 strains) |
| Amoksyacylina<br>(Kwas klawulanowy)<br>Amoxicillin (Clavulanic acid) | 97                                                               | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 100                                        |
| Ampicylina (Sulbaktam)<br>Ampicillin (Sulbactam)                     | 93                                                               | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 100                                        |
| Piperacylina (Tazobaktam)<br>Piperacillin (Tazobactam)               | 100                                                              | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 100                                        |
| Imipenem / Imipenem                                                  | 100                                                              | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 100                                        |
| Cefoksytyna / Cephoxitin                                             | 83                                                               | 100                                                  | 94                                                   | 88                                                                                                            | 93                                               | 100                                        |
| Cefuroksym / Cephuroxime                                             | 63                                                               | 66                                                   | 94                                                   | 88                                                                                                            | 97                                               | 89                                         |
| Ceftriaksone / Cephtriaxone                                          | 63                                                               | 66                                                   | 88                                                   | 88                                                                                                            | 93                                               | 89                                         |
| Ceftazydym / Cephtazidime                                            | 49                                                               | 66                                                   | 88                                                   | 88                                                                                                            | 93                                               | 92                                         |
| Erytromycyna / Erythromycin                                          | 52                                                               | 66                                                   | 84                                                   | 88                                                                                                            | 93                                               | 100                                        |
| Klindamycyna / Clindamycin                                           | 86                                                               | 100                                                  | 97                                                   | 100                                                                                                           | 100                                              | 100                                        |
| Doksycyklina / Doxycyclin                                            | 76                                                               | 100                                                  | 90                                                   | 100                                                                                                           | 100                                              | 93                                         |
| Metronidazol / Metronidazole                                         | 100                                                              | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 50                                         |
| Tynidazol / Tynidazole                                               | 100                                                              | 100                                                  | 100                                                  | 100                                                                                                           | 100                                              | 50                                         |

## DYSKUSJA

Badania wrażliwości wyhodowanych bakterii beztlenowych na antybiotyki wykazały, że wszystkie oceniane drobnoustroje były najbardziej wrażliwe na amoksyacylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, piperacylinę z tazobaktamem i imipenem (100% szczepów wrażliwych). Tak wysoką wrażliwość bakterii beztlenowych na wymienione leki

potwierdzają wyniki badań Goldstein i wsp. [7, 8], Aldridge'a i wsp. [3], Carrasco i wsp. [4], Schaumanna i wsp. [13], Kuriyamy i wsp. [10], Finegolda i wsp. [5], McGowana [12] oraz Wexler i wsp. [15]. Wysoką aktywność wobec wszystkich badanych bakterii, z wyjątkiem pałeczek z rodzaju *Bacteroides* (86% szczepów wrażliwych), wykazała także klindamycyna (97–100% szczepów wrażliwych). Wyniki te są zgodne z otrzymanymi przez innych autorów [5, 7, 8, 12, 13, 14, 15]. Na wyższą, w porównaniu z wykazaną przez nas, oporność szczepów *Bacteroides fragilis* na klindamycynę wskazują dane Aldridge'a i wsp. (77,2% szczepów wrażliwych) [3], Goldstein i wsp. ( $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$ ) [7], Aldridge'a i wsp. ( $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$ ) [3], Aldridge'a i wsp. (77% szczepów wrażliwych) [2] i Hechta i wsp. (83% szczepów wrażliwych) [9]. Wysoką wrażliwością charakteryzowały się także badane szczepy beztlenowców na metronidazol i tyndazol (100% szczepów wrażliwych, z wyjątkiem Gram-dodatnich pałeczek – 50% szczepów wrażliwych). Wyniki te są zgodne z danymi przedstawianymi w piśmiennictwie [2, 4, 7, 8, 12, 13, 15]. Na wysoką oporność Gram-dodatnich pałeczek beztlenowych wskazują wyniki MacGowana i wsp. ( $MIC_{90} > 128 \mu\text{g/ml}$ ) [12], Goldstein i wsp.: [7] ( $MIC_{90} \geq 32 \mu\text{g/ml}$ ), [8] ( $MIC_{90} \geq 32 \mu\text{g/ml}$ ) i Finegolda i wsp. (50–69% szczepów wrażliwych) [5].

Wysoką aktywność wykazała też, wobec badanych bakterii, doksycyklina (90–100% szczepów wrażliwych), z wyjątkiem szczepów *Bacteroides* (76% szczepów wrażliwych). Dane te są podobne do prezentowanych przez Finegolda i wsp. [5], Starka i wsp. [14], Carrasco i wsp. [4], Schumanna i wsp. [13] i Wexler i wsp. [15]. W badaniach Wexler i wsp. [15] wykazali niższą wrażliwość pałeczek *Prevotella* na minocyklinę (70–84% szczepów wrażliwych) i jeszcze niższą na tetracyklinę (50–60% szczepów wrażliwych). Podobnie niską wrażliwość wykazały badane przez wymienionych autorów, szczepy z rodzaju *Porphyromonas* (50–60% szczepów wrażliwych). Badając wrażliwość szczepów z gatunku *Bacteroides fragilis* i innych bakteroidów, Wexler i wsp. [15] wykazali ich wysoką oporność na tetracyklinę (50–69% szczepów wrażliwych) i na minocyklinę (85–95% szczepów wrażliwych). Podobnie szczepy z gatunku *Fusobacterium mortiferum* i *Fusobacterium varium*, wyodrębnione przez wymienionych badaczy, charakteryzowały się opornością na tetracyklinę (70–84% szczepów wrażliwych). Wyhodowane przez nas szczepy wrzecionowców okazały się w 100% wrażliwe na doksycylinę. W naszych badaniach poza Gram-dodatnimi pałeczkami (100% szczepów wrażliwych) i beztlenowymi ziarniakami (93% szczepów wrażliwych) pozostałe bakterie beztlenowe wykazały oporność na erytromycynę (52–88% szczepów wrażliwych). Do najbardziej opornych należały pałeczki z rodzaju *Bacteroides* (48% szczepów opornych). Wyniki innych autorów także wskazują na oporność niektórych bakterii beztlenowych na makrolidy. Z danych Goldstein i wsp. [7] wynika, że szczepy z rodzaju *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* i niektóre gatunki z rodzaju *Prevotella* i *Veillonella* charakteryzowały się znaczną opornością ( $MIC_{90} 32 \mu\text{g/ml}$ ). Zbliżone dane zostały przedstawione przez Ackermanna i wsp. [1] ( $MIC_{90} 16- > 32 \mu\text{g/ml}$ ). Wyniki badań wrażliwości bakterii beztlenowych na erytromycynę i inne makrolidy przedstawione w publikacji przez Wexler i wsp. [15] są zbliżone do uzyskanych przez nas (< 50–53% szczepów opornych). Dane Schaumanna i wsp. [13] także wskazują na oporność bakterii beztlenowych na erytromycynę (37% szczepów opornych).

Oceniane szczepy bakterii beztlenowych charakteryzowały się znaczną opornością na badane cefalosporyny. Najczęściej wrażliwość wykazywały one wobec cefoksytyny (83–100% szczepów wrażliwych). Pozostałe oceniane cefalosporyny były mniej aktywne wobec tych bakterii (49–93% szczepów wrażliwych). Najwięcej opornych szczepów było wśród Gram-ujemnych pałeczek beztlenowych (12–51% szczepów opornych), a najmniej wśród ziarniaków (3–7%

szczepów opornych) i Gram-dodatnich pałeczek (8–11% szczepów opornych). Wysoką oporność potwierdzają także Wexler i wsp. (53%). Ponad połowa szczepów z rodzaju *Bacteroides* była oporna na ceftriakson i ceftazydym. Wśród Gram-ujemnych pałeczek 15 - < 5% szczepów z rodzaju *Prevotella* było opornych na ceftriakson i cefoksytynę, a < 5% szczepów z rodzaju *Porphyromonas* na ceftriakson i cefoksytynę. Ponadto 16–30% szczepów wrzecionowców wykazało oporność na ceftazydym i < 5% na cefoksytynę i ceftriakson [15]. Wyniki Goldstein i wsp. [8] potwierdzają oporność szczepów z rodzaju *Bacteroides* i *Fusobacterium* na ceftriakson i cefoksytynę ( $MIC_{90} > 128 \mu\text{g/ml}$ ). W badaniach Hechta i wsp. [9] 6–21% pałeczek z rodzaju *Bacteroides* i 18% szczepów wrzecionowców było opornych na cefoksytynę. Wysoką oporność szczepów z rodzaju *Bacteroides* na cefoksytynę, ceftazydym i ceftriakson (31–50% szczepów opornych) wykazali Finegold i wsp. [5]. Dane te są zbieżne z wynikami naszych badań. Wyizolowane przez nas z próbek krwi szczepy z rodzaju *Prevotella* w niewysokim odsetku były oporne na ceftazydym (12%). Pałeczki *Prevotella* oceniane przez Kuriyamę i wsp. [10] wykazały oporność od 3 do 22%. Ponadto w naszych badaniach 34% z rodzaju *Porphyromonas* wykazało oporność na cefuroksym. Natomiast wszystkie pałeczki *Porphyromonas* (100%) oceniane przez Kuriyamę i wsp. [10] były na ten antybiotyk wrażliwe.

MacGowan i wsp. [12] wykazali oporność 17% Gram-dodatnich pałeczek na cefoksytynę. W naszych badaniach pałeczki te były wrażliwe na ten antybiotyk.

W badaniach Hechta i wsp. [9], Aldridge'a i wsp. [2] szczepy z rodzaju *Prevotella* i ziarniaki były w 100% wrażliwe na cefoksytynę. Dane te są zbieżne z naszymi wynikami (94–100% szczepów wrażliwych). W zbliżonych do uzyskanych przez nas odsetkach (7% szczepów opornych) wykazali wrażliwość szczepów z rodzaju *Peptostreptococcus* na ceftazydym (3% szczepów opornych) Kuriyama i wsp. [10].

## WNIOSKI

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań można powiedzieć, że Gram-ujemne bakterie beztlenowe wykazały największą wrażliwość na piperacylinę z tazobaktamem, imipenem, metronidazol, tynidazol oraz amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a najniższą na erytromycynę i cefalosporyny. Natomiast Gram-dodatnie bakterie beztlenowe charakteryzowały się największą wrażliwością na amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem, piperacylinę z tazobaktamem, imipenem i klindamycynę, najniższą zaś na cefalosporyny, metronidazol i tynidazol.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ackermann G., Schaumann R., Pless B., Claros M. C., Rodloff A. C.: In vitro activity of telitromycin (HMR 3647) and seven other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, 46, 1, 115. – 2. Aldridge K. E., O'Brien M.: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 11, 4349. – 3. Aldridge K. E., Ashcraft D., Cambre K., Pierson C. L., Jenkins S. G., Rosenblatt J. E.: Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 4, 1238. – 4. Carrasco E., Martinez M., Calbacho M.,

Wilckens M.: In vitro activity of amoxicillin, tetracyclines, azitromycin, ofloxacin and metronidazole against *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum* strains. *Anaerobe* 1999, 5, 3/4, 443. – 5. Finegold S. M., Wexler H. M.: Present study of therapy for anaerobic infections. *Clin. Infect. Dis.* 1996, 23, suppl. 1, 9. – 6. Francis L. E., de Vries J., Lang D.: An oral antiseptic for the control of post-extraction bacteraemia. *J. Can. Dent. Assoc.* 1973, 39, 1, 55. – 7. Goldstein E. J., Citron D. M., Vreni Merriam C., Tyrrell K., Warren Y.: Activities of gemifloxacin (SB 265805, LB 20304) compared to those of other oral antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 11, 2726. – 8. Goldstein E. J., Citron D. M., Vreni Merriam C., Warren Y., Tyrrell K. L.: Comparative in vitro activities of ertapenem (MK- 0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 9, 2389. – 9. Hecht D., Vedantam G., Osmolski J. R.: Antibiotic resistance among anaerobes. What does it mean? *Anaerobe* 1999, 5, 3, 421. – 10. Kuriyama T., Karasawa T., Nakagawa K., Nakamura S., Yamamoto E.: Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11  $\beta$ -lactam antibiotics. *Oral Microbiol. Immunol.* 2002, 17, 5, 285.

11. Lockhart P. B.: An analysis of bacteremias during dental extractions. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, 5, 513. – 12. MacFarlane T. W., Ferguson M. M., Mulgrew C. J.: Post-extraction bacteraemia: role of antiseptics and antibiotics. *Br. Dent. J.* 1984, 156, 5, 179. – 13. McGowan D. A.: A dental view of controversies in the prophylaxis of infective endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987, suppl. A, 105. – 14. Schaumann R., Ackermann G., Pless B., Claros M. C., Goldstein E. J., Rodloff A. C.: In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000, 16, 3, 225. – 15. Wexler H. M., Finegold S. M.: Current susceptibility patterns of anaerobic bacteria. *Yonsei. Med. J.* 1998, 39, 6, 495.

K. Maciejewska, A. Kędzia, J. Zienkiewicz, W. Kiewlicz, A. Ziemlewski

#### EVALUATION OF SUSCEPTIBILITY OF ANAEROBES ISOLATED FROM BLOOD OF PATIENTS SURGICALLY TREATED WITHIN ORAL CAVITY TO CERTAIN ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

##### Summary

The susceptibility of 127 anaerobic strains, isolated from venous blood of 65 patients who underwent oral surgical interventions, to the following antibiotics and chemotherapeutic agents was examined: amoxicillin with clavulanic acid, ampicillin with sulbactam, piperacillin with tazobactam, imipenem, cephoxitin, cephuroxime, cephtriaxone, cephtazidime, erythromycin, clindamycin, doxycycline, metronidazole and tinidazole. Gram-negative anaerobes showed the highest susceptibility to piperacillin with tazobactam, imipenem, metronidazole, tinidazole and amoxicillin with clavulanic acid. They showed the lowest susceptibility to erythromycin and cephalosporines. Gram-positive anaerobes were characterized by the highest susceptibility to amoxicillin with clavulanic acid, ampicillin with sulbactam, piperacillin with tazobactam, imipenem and clindamycin and were much less susceptible to cephalosporines.

Autor: dr Katarzyna Maciejewska

Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej AMG

ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk

e-mail: maciejewska.kasia@wp.pl