



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2020년 8월
박사학위 논문

ESKAPE균에 의한 구강악안면
감염: 5년간의 후향적 임상 연구

조선대학교 대학원

치 의 학 과

이 혜 정

ESKAPE균에 의한 구강악안면 감염: 5년간의 후향적 임상 연구

ESKAPE PATHOGENS IN ORAL AND
MAXILLOFACIAL INFECTIONS: A 5-YEAR
RETROSPECTIVE CLINICAL STUDY

2020년 8월 28일

조선대학교 대학원

치의학과

이 혜 정

ESKAPE균에 의한 구강악안면 감염: 5년간의 후향적 임상 연구

지도교수 유 재 식

이 논문을 치의학 박사학위신청 논문으로 제출함.






2020년 5월

조선대학교 대학원

치의학과

이 혜 정

이혜정 의 박사학위 논문을 인준함

위원장	조선대학교	교수	<u>이 상 호</u> 
위 원	서울대학교	교수	<u>명 훈</u> 
위 원	조선대학교	교수	<u>유 지원</u> 
위 원	조선대학교	교수	<u>오 지 수</u> 
위 원	조선대학교	교수	<u>유 재 식</u> 

2020년 7월

조선대학교 대학원

목 차

목 차	i
표 목 차	ii
도 목 차	iii
ABSTRACT	iv
I. 서 론	1
II. 재료 및 방법	3
III. 결 과	5
IV. 고 찰	18
참 고 문 헌	25

표 목 차

Table 1. Sex distribution	5
Table 2. Age distribution	5
Table 3. Classification of medical history	6
Table 4. Distribution of infection sources	8
Table 5. Distribution of infection sites	9
Table 6. Distribution of treatment period	10
Table 7. Causative pathogens isolated from oral and maxillofacial infections	12
Table 8. Characteristics of patients with antibiotic change	15
Table 9. Antibiotic susceptibility of isolated microorganisms	16

도 목 차

Figure 1. Distribution of infection sources	7
Figure 2. Trends in the number of ESKAPE pathogens isolated from 2014 to 2018	13

ABSTRACT

ESKAPE PATHOGENS IN ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS: A 5-YEAR RETROSPECTIVE CLINICAL STUDY

Lee Hye Jung

Advisor: You Jae Seak, DDS, PhD

Department of Dentistry,

Graduate School of Chosun University

I. Introduction

Most cases of oral and maxillofacial infections are caused by bacteria of normal oral flora, and they are usually easily treated by proper diagnosis, elimination of causative factors, and antibiotic therapy. However, the emergence of multi-drug resistant bacteria and the increase of infections caused by these antibiotic-resistant bacteria make treatment challenging.

"ESKAPE" pathogens, consist of *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species, are the most common opportunistic organisms in nosocomial infections and have resistant to commonly used antibiotics. There are many medical reviews of ESKAPE pathogens, but few in oral and maxillofacial regions.

II. Purpose

This study focuses on oral and maxillofacial infection especially with ESKAPE pathogens. The purpose of this study is to prepare feasible data about tracing and treatment of infection related to pathogens that may be beneficial to clinicians.

III. Subjects and Methods

A total of 154 patients with oral and maxillofacial infections were reviewed by analyzing retrospectively hospitalized data in the Department of Oral and Maxillofacial surgery, Chosun University Hospital past 5 years from 2014 to 2018. The criteria included patients' age, sex, causative factor, site, medical history, duration and characteristics of treatment, and other clinical parameters. And based on the medical records and microbiological tests, the results were divided into two groups: infections with ESKAPE pathogens (ESKAPE group) and other bacteria (Non-ESKAPE group).

IV. Results

A total of 22 species were isolated from 154 patients. The proportion of ESKAPE pathogens among all bacterial isolates collected from infected patients was 39.6% (61/154). The main sites of infection were the mandibular molar area (47.5%) and the maxillary molar area (14.8%). Causative factors, especially in post-operative infection, showed a statistically significant correlation to ESKAPE infection. For the post-operative infections such as open surgery of oral and maxillofacial region and endodontic or periodontal treatment, ESKAPE groups accounted for 29 cases (59.2%), compared with 49 cases of all analyzed patients. And average of treatment period in ESKAPE group (2.15month) was longer than Non-ESKAPE groups (0.95month). Overall, *K.pneumoniae* (60.7%) was the most frequently isolated ESKAPE pathogen followed by *S.aureus* (24.6%), *Enterobacter spp.* (18.0%),

P.aeruginosa (3.3%), *A.baumannii* (1.6%). Of the 154 patients, 9 patients had to change antibiotics during their treatment time and 8 cases of them were ESKAPE groups. High antibiotic resistance rates had been detected in the ESKAPE during the five-year period. The most common resistance pattern in Gram-negative pathogens was resistance to amoxicillin-clavulanic acid and cephalosporins.

V. Conclusion

For clinicians, antimicrobial-resistant bacteria and ESKAPE pathogens should be distinctly considered. Infections with ESKAPE pathogens are now a problem that can no longer be overlooked in Dentistry. Based on results of this study, ESKAPE pathogens were highly associated with post-operative or opportunistic infections. Clinicians should be careful about these antibiotic resistant pathogens and use appropriate antibiotics to patients while having dental treatments.

Key words : *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* species, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, Multi-drug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*

I. 서 론

구강악안면 감염은 대부분 구강 내 상주균에 의해 발생하는 경우가 많으며 적절한 진단, 원인 요소의 제거, 항생제 요법에 의해 쉽게 치료된다.^{1,2} 최근 질병에 대한 다양한 연구와 항생제의 발달로 구강악안면영역에서 감염이 감소하고 있지만 여전히 치과계의 심각한 질병의 원인이 되고 있으며 심한 감염의 경우 골수염, 간극 농양, 균혈증 등을 일으키고 생명을 위협하는 합병증으로 진행될 가능성도 있어 잠재적으로 치명적인 합병증 등에 대해서는 여전히 도전적 과제로 남아 있다.³⁻⁵ 치성 감염은 거의 다균성이며, 호기성, 통성 혐기성 그리고 혐기성 세균들이 섞여 발생한다. 많은 연구들을 통해 이러한 치성 감염과 관련된 세균으로는 *Streptococcus* species, *Peptostreptococcus* species, *Prevotella* species, *Fusobacterium* species 등의 혐기성균이 가장 흔하게 발견되는 것으로 알려져 있다.^{2,6-8}

다제 항생제 내성균(Multi-drug resistant bacteria)의 출현은 여러 감염질환의 치료 실패로 연결되고 현대 사회에서 의학적, 사회적으로 심각한 문제 중 하나가 되고 있다.⁹ 원내감염의 상당수를 차지하며 특히 문제가 되는 대표적인 다제 내성균으로 항생제 효과를 'escape'한다는 의미로 명명된 ESKAPE 균주가 있다.¹⁰⁻¹² 이는 *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Enterobacter* species를 포함한다. ESKAPE는 그람음성 균주 그룹(*K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*와 *Escherichia coli* 등)과 같이 병원 내 감염에서 가장 흔한 기회감염 원인균 중 하나이며 이러한 감

염은 효과적인 항생제 치료를 어렵게 하고 중증 감염 환자 치료에 악영향을 미친다.¹³⁻¹⁶

전 세계적으로 ESKAPE균의 감염과 치료, 최근 동향에 대한 연구가 진행되었으며 많은 논문들이 발표되었다.^{13,17-19} 기존의 치료법을 사용하기 어려운 내성균의 등장과 특히, 다양한 약물의 접근을 차단하는 이중막 구조를 갖는 ESKAPE균에 의한 감염의 증가로 이환율, 사망률이 높아졌으며 경제적인 치료비용 또한 증가되어 효과적인 치료 전략의 선택이 중요한 문제가 되었음을 보고하고 있다. 이러한 균들이 주로 폐렴, 요로감염, 복강감염 등의 원인이 되어 의료계에서 국내외 연구가 이루어졌으나 ESKAPE균에 의한 구강악안면 감염에 대한 체계적인 연구나 보고는 미흡한 실정이다. 구강악안면영역 치료에서 주로 경험적 항생제인 amoxicillin-clavulanic acid, metronidazole 그리고 erythromycin 등이 사용되는데 이전의 연구들에 따르면 치과 감염에서 amoxicillin에 대한 저항률이 9~54%까지 보고되고 있고, 항생제 내성균들이 점차 증가하는 것으로 나타났다.^{7,20-23}

본 연구는 최근 5년간(2014~2018) 조선대학교 치과병원 구강악안면 외과에 내원한 감염 환자들을 감염 원인균에 따라 분류하여 그 특성을 파악하고, 특히 일명 ‘ESKAPE’로 불리는 다제 항생제 내성균에 의한 감염과 치료에 대한 분석으로 향후 구강악안면 감염에서 정상 상주균 외 원인균의 진단, 치료계획 수립 및 예후 판단 등에 참고하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 조선대학교 치과병원의 임상윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 실시하였으며(CUDHIRB 1902 009), 2014년 1월부터 2018년 12월까지 5년간 조선대학교 치과병원에 구강악안면 감염으로 내원하여 미생물 배양검사를 실시한 환자 467명 중, 미생물 배양검사 결과 균이 분리된 환자 154명을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

연구 대상자 154명의 의무기록지와 미생물검사 결과지를 근거로 감염균, 성별, 연령, 전신질환, 감염 발생원인 및 감염 발생 부위별 발생빈도, 입원 유무 및 치료 기간 등 항목별로 조사하였다. 분리된 세균에 따라 ESKAPE균주가 원인균인 ESKAPE균과 이 외 다른 세균에 의해 감염된 비ESKAPE균으로 나누어 통계처리를 시행하였으며 ESKAPE균 감염 환자에 대해 중점적으로 분석하였다.

미생물 배양검사는 감염 부위에 무균 면봉(Transystem™ 108C, Copan Diagnostics Inc., Murrieta, CA, USA)으로 농양을 채취하는 방법이 주로 사용되었으며, 이러한 방법으로 미생물이 배양되지 않은 심각한 감염에 대해서는 조직 배양검사를 시행하였다. 무균 수술기구를 이용하여 감염 부

위의 조직을 채취하여 멸균 생리식염수가 담긴 conical tube (Falcon™ Tubes, Becton-Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA)에 넣어 실험실로 보내져 조직 내 포함된 세균에 대한 검사가 이루어졌다.

항생제 감수성 검사에는 Penicillin계 항생제로는 ampicillin, oxacillin, benzylpenicillin과 piperacillin이, β -lactam inhibitor가 포함된 항생제로 amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin-sulbactam, ticarcillin-clavulanic acid, 그리고 piperacillin-tazobactam이 사용되었다. Cephalosporin계로 cefazoline, cefuroxime, cefoxitin, ceftazidime, cefotaxime과 cefepime, Carbapenem계로 doripenem, ertapenem, imipenem과 meropenem, Aminoglycoside계 항생제는 amikacin, gentamicin 등이, Quinolone계로는 ciprofloxacin과 levofloxacin, Glycopeptide계는 teicoplanin과 vancomycin, Macrolide계에서 erythromycin 등, Lincosamide계는 clindamycin, Tetracycline계 minocycline, tetracycline 등, 그리고 기타 항생제 계열로는 설과제계통의 trimethoprim-sulfamethoxazole과 mupirocin, rifampin, colistin, fusidic acid등의 항생제가 사용되었다.

3. 통계분석

본 연구의 통계 처리는 SPSS 20.0 (SPSS Software, Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하였다. 항목별로 빈도와 백분율을 산출하고 범주형 변수에 대해 Chi-square test를 시행하였으며 이를 다시 이분형 로지스틱 회귀분석(Binary logistic regression analysis)을 실시하여 각 항목에 대해 보정교차비를 구하였으며 유의수준 $p < 0.05$ 에서 검증, 분석하였다.

Ⅲ. 결 과

1) 성별 및 연령별 발생 빈도

전체 154명의 환자에서 남녀 비율은 1.52:1이었고 평균 연령은 58.5세로 나타났다. ESKAPE군과 비ESKAPE군 모두 남성 호발 경향을 보였으며 평균 연령은 각각 62.2세와 58.1세로 ESKAPE군이 높았으나 그룹 간에 성별($p=.778$)과 연령($p=.152$)에서 유의미한 차이는 없었다.(Tables 1,2)

Table 1. Sex distribution

Sex	ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)	All patients, n(%)
Male	36 (59.0%)	57 (61.2%)	93 (60.4%)
Female	25 (41.0%)	36 (38.8%)	61 (39.6%)
Total	61 (100%)	93 (100%)	154 (100%)

($p=.778$; Pearson's chi-square test)

Table 2. Age distribution

Age (years)	ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)	All patients, n(%)
0-9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10-19	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
20-29	4 (6.6%)	7 (7.5%)	11 (7.1%)
30-39	4 (6.6%)	7 (7.5%)	11 (7.1%)
40-49	5 (8.2%)	10 (10.7%)	15 (9.8%)
50-59	9 (14.7%)	25 (26.9%)	34 (22.1%)
60-69	12 (19.7%)	17 (18.3%)	29 (18.8%)
70-79	21 (34.4%)	18 (19.4%)	39 (25.3%)
80-89	6 (9.8%)	7 (7.5%)	13 (8.4%)
90-99	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Total	61 (100%)	93 (100%)	154 (100%)
Average	62.2	58.1	58.5

($p=.152$; Logistic regression test)

2) 전신질환별 발생빈도

총 154명 중 87명(56.5%)의 환자에서 전신 병력이 확인되었으며 ESKAPE군에서는 전신질환이 있는 환자가 35명, 전신질환이 없는 환자가 26명으로 나타났고, 비ESKAPE의 경우 각각 52명과 41명이었다. 고혈압 환자가 총 64명(41.6%)으로 가장 많았고 당뇨 환자는 40명(26.0%), 골다공증약 복용병력이 있는 경우가 26명(16.9%)이었다. 그 외에도 심장질환, 간 질환, 신 질환, 뇌신경과적 질환, 혈액 관련 질환 등을 가진 환자가 22명(14.2%) 존재했고 2가지 이상 질환을 함께 가진 환자는 전체 환자 중 44명으로 28.6%를 차지했다. 전신질환 유무나 질환별로 ESKAPE군과 비ESKAPE군의 감염빈도에 대한 통계학적 분석 결과, 유의미한 결과를 나타내지 않았다($p=.070$). (Table 3)

Table 3. Classification of medical history

Systemic disease	ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)	All patients, n(%)
Hypertension	25 (41.0%)	39 (41.9%)	64 (41.6%)
Diabetes mellitus	19 (31.1%)	21 (22.6%)	40 (26.0%)
Osteoporosis	15 (24.6%)	11 (11.8%)	26 (16.9%)
Heart disease	4 (6.6%)	4 (4.3%)	8 (5.2%)
Liver disease	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (1.3%)
Renal disease	1 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (1.9%)
Neurologic disease	3 (4.9%)	3 (3.2%)	6 (3.9%)
Others	1 (1.6%)	2 (2.2%)	3 (1.9%)
No medical problems	26 (42.6%)	41 (44.1%)	67 (43.5%)

($p=.070$; Pearson's chi-square test)

3) 감염 발생 원인별 발생 빈도

치아 우식증, 치근단 농양 등 치수 기원의 치성 감염이 58명, 치주염 등 치주 기원 치성 감염 원인이 43명으로 치성 감염 환자가 총 101명 (65.6%)으로 가장 많은 비율을 차지했다. 그 다음으로 약물 관련 악골 피사를 포함하여 발치나 낭종 적출술, 골절 후 정복술 등 구내 관혈적 수술 후 감염이 43명(27.9%), 이 외에 치주 처치나 근관 치료 등의 비관혈적 구내 처치를 받은 후 발생한 감염이 6명(3.9%), 기타 감염으로 비치성 병소와 denture 등 국소 자극 요인에 의해 발생한 감염 환자가 4명(2.6%) 순이었다.(Figure 1)

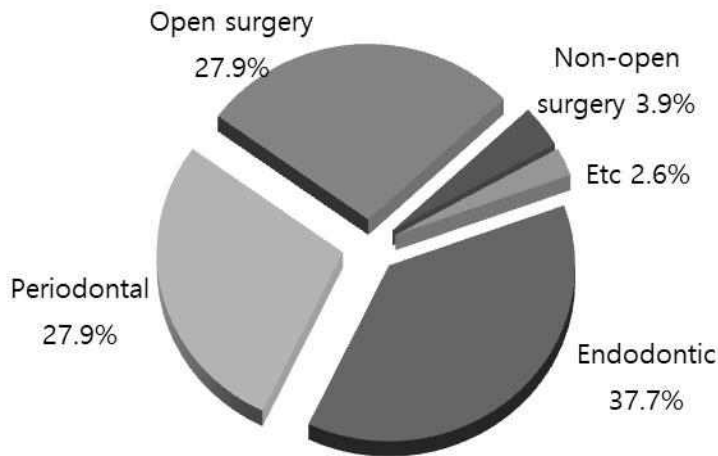


Figure 1. Distribution of infection sources. The most frequent causative factor was odontogenic infection with periodontal or endodontic origin (101 cases, 65.6%), followed by post-operative infection caused by open surgery or other non-open intra-oral treatment (49 cases, 31.8%).

두 그룹 간의 감염 원인별 발생 빈도는 유의미한 차이를 보였으며 ($p=.010$), 원인 항목들 중 술 후 감염 외 모든 항목에서 비ESKAPE균의 비율이 높았으나 술 후 감염에서는 ESKAPE균이 관혈적 술식 시 43명 중 24명, 비관혈적 술식 시 6명 중 5명으로 나타났다. 이는 술 후 감염 환자 전체 49명 중 29명(59.2%)의 환자가 ESKAPE균에 의한 감염으로 두 그룹 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.(Table 4)

Table 4. Distribution of infection sources

Causative factor		ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)	All patients, n(%)
Odonto-genic	Endodontic	17 (27.9%)	41 (44.1%)	58 (37.7%)
	Periodontal	14 (23.0%)	29 (31.2%)	43 (27.9%)
Post-operative	Open surgery	24 (39.3%)	19 (20.4%)	43 (27.9%)
	Non-open surgery	5 (8.2%)	1 (1.1%)	6 (3.9%)
Etc.		1 (1.6%)	3 (3.2%)	4 (2.6%)
Total		61 (100%)	93 (100%)	154 (100%)

($p=.010^*$; Pearson's chi-square test)

4) 감염 발생 부위별 발생 빈도

감염 발생 부위를 상악과 하악으로 구분하고 각각 전치부, 소구치부, 대구치부로 나누어 각각의 발생 빈도를 조사하였다. 감염 양상은 접종양상 (inoculation)과 국소적 치은 부종 혹은 농양(vestibular cellulitis or abscess), 근막간극 농양(fascial space abscess), 그리고 골수염 등을 보였다. 상악 전치부와 상악소구치부 감염은 대부분 접종단계 혹은 국소적인 종창이었으며 근막간극 농양과 골수염은 대체로 상악 구치부와 하악에서 많이 발생했다.

ESKAPE군과 비ESKAPE군 모두 하악에서 분리된 경우가 각각 37명 (60.7%)과 67명 (72%)으로 상악이 감염된 경우에 비해 많았고 전반적으로 구치부(ESKPAE군 62.3%, 비ESKAPE군 68.8%)에서 높은 비율로 나타났다.(Table 5) 그러나 두 그룹 간의 부위별 발생 빈도 차이는 유의미한 결과를 보이지 않았다($p=.682$).

Table 5. Distribution of infection sites

Site		All patients, n(%)	ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)
Mandible	Anterior area	9 (5.8%)	2 (3.3%)	7 (7.5%)
	Premolar area	16 (10.4%)	6 (9.8%)	10 (10.7%)
	Molar area	79 (51.3%)	29 (47.5%)	50 (53.8%)
Maxilla	Anterior area	15 (9.7%)	8 (13.1%)	7 (7.5%)
	Premolar area	12 (7.8%)	7 (11.5%)	5 (5.4%)
	Molar area	23 (15.0%)	9 (14.8%)	14 (15.1%)
Total		154	61	93

($p=.682$; Pearson's chi-square test)

5) 치료경과 및 입원유무

대상 환자들의 치료 경과 기간을 조선대학교 치과병원에 감염증상으로 내원한 날로부터 추적검사를 종료하거나 회복단계에 들어선 날까지로 정하여 조사하였다. 회복단계는 감염으로 골수염이 생긴 환자의 경우 골과 괴가 멈추고 신생골 형성 양상이 관찰된 때, 농양이 배출된 환자의 경우 fistula가 막히는 시점 등으로 정하여 데이터를 정리하고 분석하였다.

전체 154명의 치료 기간은 약 1주부터 12개월까지 다양했으며 추적관찰이 소실된 환자가 10명이었다. ESKAPE군은 추적관찰이 소실된 2명을 제외하고 평균 치료 기간이 2.15개월로 비ESKAPE군의 0.95개월보다 더 길었고 두 그룹 간 유의한 차이를 보였다($p=.001$). (Table 6) 그러나 입원 치료를 받은 환자는 ESKAPE군이 22명, 비ESKAPE군이 21명으로 입원 유무에 따른 두 그룹간의 유의미한 차이는 없었다($p=.068$).

Table 6. Distribution of Treatment period

Treatment period	All patients, n(%)	ESKAPE, n(%)	Non-ESKAPE, n(%)
1 week	58 (37.7%)	16 (26.2%)	42 (45.1%)
2 week	30 (19.5%)	5 (8.2%)	25 (26.9%)
3 week	4 (2.6%)	3 (4.9%)	1 (1.1%)
1 month	13 (8.4%)	7 (11.5%)	6 (6.4%)
2 months	9 (5.8%)	8 (13.1%)	1 (1.1%)
3 months	9 (5.8%)	8 (13.1%)	1 (1.1%)
4 months	10 (6.5%)	5 (8.2%)	5 (5.4%)
5~11 months	10 (6.5%)	6 (9.8%)	4 (4.3%)
12 months	1 (0.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)
Follow up loss	10 (6.5%)	2 (3.3%)	8 (8.6%)
Total	154 (100%)	61 (100%)	93 (100%)
Average (month)	1.44	2.15	0.95

($p=.001^*$; Logistic regression test)

6) 미생물 배양 검사 결과

154명의 환자에서 총 22종의 세균이 확인되었고 그 중 *Streptococcus* species가 79명의 환자에서 검출되어 전체의 51.3%를 차지하여 가장 많았다.

검출된 세균에는 *Streptococcus* species (79명), *K.pneumoniae* (37명), *S.aureus* (15명), *Enterobacter* species (11명), *K.oxytoca* (5명), *Serratia marcescens* (4명), *Candida albicans* (3명), *P.aeruginosa* (2명), *Neisseria sicca* (2명), *Escherichia coli* (2명), *Citrobacter freundii* (2명) 등이 발견되었고 *A.Baumannii*, *S.capitis*, *S.epidermidis*, *Morganella morganii*, *Kocuria rosea*, *Eikenella corrodens*, *Actinomyces naeslundii*, *Granulicatella elegans*, *Granulicatella adiacens*, *Prevotella melaninogenica*, *Propionibacterium acnes*도 각각 검출되었다. 이들 중 42명의 환자가 2가지 이상의 세균에 의한 감염이었다.(Table 7)

ESKAPE균주에서는 *K.pneumoniae*가 37명으로 가장 많았으며, 다음으로 *S.aureus*가 15명, *Enterobacter spp.* 11명, *P.aeruginosa* 2명, *A.baumannii* 1명 순으로 발견되었고 *E.faecium*는 검출되지 않았다. ESKAPE균에 속하는 원인균이 2가지 이상 함께 감염된 경우는 *S.aureus*와 *Enterobacter* species가 함께 감염된 경우 2명, *K.pneumoniae*와 *A.baumannii*, *K.pneumoniae*와 *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*와 *Enterobacter spp.*가 함께 검출된 경우로 각각 1명이었다.

Table 7. Causative pathogens isolated from oral and maxillofacial infections

	Group	Organism	Number of patients
Aerobic	Gram (+) cocci		
	Gram (+) rods		
	Gram (-) cocci	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
		<i>Neisseria sicca</i>	2
	Gram (-) rods	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Facultative anaerobic		<i>Staphylococcus aureus</i>	15
		<i>Staphylococcus capitis</i>	1
	Gram (+) cocci	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
		<i>Streptococcus</i> species	79
	Gram (+) rods	<i>Actinomyces naeslundii</i>	1
	Gram (-) cocci	<i>Citrobacter freundii</i>	2
		<i>Eikenella corrodens</i>	1
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
		<i>Enterobacter cloacae</i>	8
		<i>Escherichia coli</i>	2
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	5
	Gram (-) rods	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37
		<i>Morganella morganii</i>	1
	<i>Serratia marcescens</i>	4	
Anaerobic		<i>Granulicatella adiacens</i>	1
	Gram (+) cocci	<i>Granulicatella elegans</i>	1
		<i>Kocuria rosea</i>	1
	Gram (+) rods	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
	Gram (-) cocci		
	Gram (-) rods	<i>Prevotella melaninogenica</i>	1
Fungus		<i>Candida albicans</i>	3

균이 검출된 전체 환자 수는 2014년부터 2018년까지 5년간 3례, 27례, 33례, 34례, 그리고 57례로 증가하였다. ESKAPE균의 경우에 0례, 5례, 10례, 10례, 36례로 증가하는 경향을 나타냈다.(Figure 2)

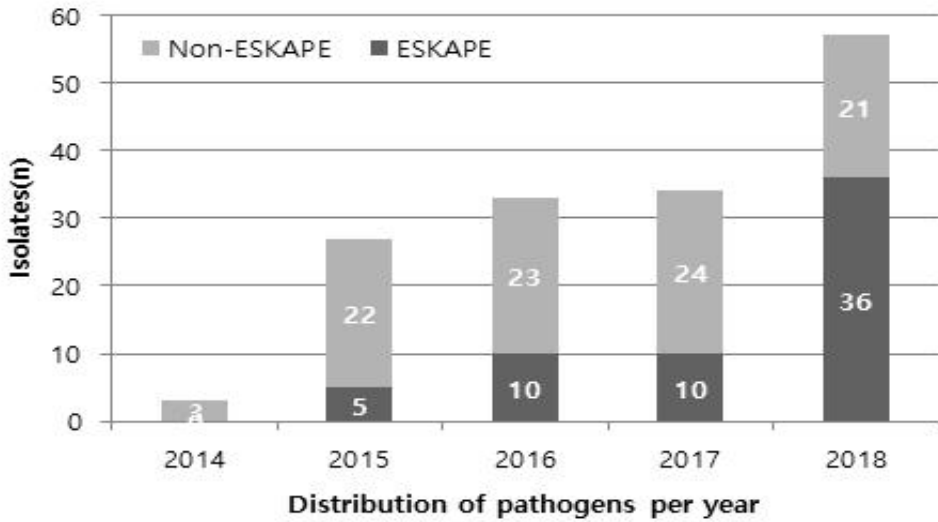


Figure 2. Trends in the number of ESKAPE pathogens isolated from 2014 to 2018. The total number of oral and maxillofacial infections increased between 2014 and 2018. Also, the ESKAPE pathogens increased dramatically from 0 to 36.

7) 항생제 감수성 검사 결과

조선대학교 치과병원에서 1차적으로 amoxicillin-clavulanic acid가 경구 또는 정주 항생제로 사용되었고 penicillin 알리지 환자에 대해서는 clindamycin이 선택되었다. 본 병원에서 시행한 항생제 감수성 검사 결과 1차 항생제인 amoxicillin-clavulanic acid에 내성을 보인 경우는 ESKAPE군이 14례 (*K.pneumoniae* 3례, *Enterobacter spp.* 11례), 비ESKAPE군에서 8례 (*S.marcescens*, *C.freundii*와 *K.oxytoca* 각 2례, *M.morganii*와 *E.coli* 각 1례)였으나 154명 중 9명을 제외한 나머지 환자들은 외과적 처치와 1차 선택 항생제에 의해 증상이 호전된 것으로 나타났다. 감수성 결과 내성을 보이더라도 증상이 완화된 환자의 경우 항생제를 변경하지 않았다. 9명의 환자들은 증상이 호전되지 않았으며 감염내과 협진 후 항생제가 변경되었는데 9명의 환자 중 8명이 ESKAPE군에 속했다. 비ESKAPE군에서 항생제 변경이 요구된 1명의 환자는 *S.marcescens*, *S.epidermidis*에 의한 감염 환자였다.(Table 8)

조선대학교 치과병원에서 미생물 배양 및 감수성 검사에 사용된 각 항생제들에 대한 ESKAPE군주의 감수성 검사 결과는 Table 9에 요약되어 있다. Penicillin은 *K.pneumoniae*에 90.7%, *Enterobacter spp.*에 100% 내성을 보였으며 ($p<.05$) Cephalosporin과 β -lactam inhibitor를 포함하는 항생제는 *K.pneumoniae*에, Quinolone계열 항생제는 *S.aureus*와 *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* 그리고 *Enterobacter spp.*에 유의미하게 감수성을 나타냈다 ($p<.05$). 그러나 검사에 포함된 다른 항생제들은 유의미한 결과치를 보이지 않았다.

Table 8. Characteristics of patients with antibiotic change

Pt.	Sex	Age	Medical problem	Causative factor	Duration of treatment (month)	Bacteriology	Group	Changed antibiotics
1	M	68	HTN DM	Odonto- genic	0.75	<i>K.pneumoniae</i>	ESKAPE	Sultamicillin (Penicillin)
2	M	58	None	Odonto- genic	12	<i>S.aureus</i> <i>E.aerogenes</i> <i>Streptococci</i>	ESKAPE	Piperacillin (Penicillin) Tazobactam
3	M	80	None	Odonto- genic	24	<i>S.aureus</i> <i>Streptococci</i>	ESKAPE	Ceftriaxone (Cephalosporin)
4	M	74	HTN	Post- operative	12	<i>K.pneumoniae</i> <i>Streptococci</i>	ESKAPE	Moxifloxacin (New-quinolone)
5	F	78	HTN DM OP	Post- operative	6	<i>K.pneumoniae</i> <i>C.freundii</i> <i>Streptococci</i>	ESKAPE	Ciprofloxacin (New-quinolone)
6	F	69	None	Odonto- genic	1	<i>K.pneumoniae</i> <i>A.baumannii</i>	ESKAPE	Imipenem (Carbapenem) Moxifloxacin (New-quinolone)
7	F	76	HTN OP	Post- operative	5	<i>E.cloacae</i> <i>S.marscens</i>	ESKAPE	Moxifloxacin (New-quinolone)
8	M	41	None	Post- operative	6	<i>S.aureus</i>	ESKAPE	Vancomycin
9	M	57	HTN	Post- operative	2	<i>S.marscens</i> <i>S.epidermidis</i>	Non -ESKAPE	Imipenem (Carbapenem)

(M, Male; F, Female; DM, diabetes mellitus; HTN, Hypertension; OP, Osteoporosis; Pt., Patient)

Table 9. Antibiotic susceptibility of isolated microorganisms

ESKAPE, n(%)		<i>S.aureus</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>A.baumannii</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
Sensitivity		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Antibiotics											
β-lactam	Penicillin (<i>p</i> <.05 [*])	11 (78.6%)	3 (21.4%)	4 (9.3%)	39 (90.7%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)
	Cephalosporin (<i>p</i> <.05 [*])	-	-	184 (93.9%)	12 (6.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (100%)	0 (0%)	30 (54.5%)	25 (45.5%)
	Monobactam	-	-	36 (92.3%)	3 (7.7%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	10 (90.9%)	1 (9.1%)
	Carbapenem	-	-	82 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	22 (100%)	0 (0%)
	+β-lactam inhibitor (<i>p</i> <.05 [*])	-	-	80 (96.4%)	3 (3.6%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	10 (45.5%)	12 (54.4%)
Non β-lactam	Aminoglycoside	12 (85.7%)	2 (14.3%)	74 (91.4%)	7 (8.6%)	0 (0%)	1 (100%)	6 (100%)	0 (0%)	21 (95.5%)	1 (4.5%)
	Quinolone (<i>p</i> <.05 [*])	5 (71.4%)	2 (28.6%)	41 (97.6%)	1 (2.4%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	10 (90.9%)	1 (9.1%)

ESKAPE, n(%)		<i>S.aureus</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>A.baumannii</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>Enterobacter spp.,</i>	
Sensitivity		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Antibiotics											
Non β- lac tam	Glycopeptide	14 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Macrolide	12 (92.3%)	1 (7.7%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lincosamide	7 (100%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tetracycline	14 (100%)	0 (0%)	42 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	-	-	11 (100%)	0 (0%)
	Trimethoprim -Sulfamethoxazole	5 (71.4%)	2 (28.6%)	38 (97.4%)	1 (2.6%)	1 (100%)	0 (0%)	-	-	11 (100%)	0 (0%)
	기타	37 (90.2%)	4 (9.8%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	-	-

(S, Sensitive; R, Resistant; p -value < 0.05 is statistically significant; Pearson's chi-square test)

IV. 고 찰

항생제 내성은 전 세계적으로 개개인의 건강, 경제 및 사회 복지를 위협하는 심각한 이슈가 되고 있다.²⁴ 특히 ESKAPE균은 항생물질의 비활성화, 작용점 변형, 세포막 기능 억제, 항생제 배출 그리고 기계적인 방어 등을 포함하는 광범위한 항생제 내성 메커니즘으로 감염의 위험성과 그 심각성은 점점 커지고 있다.^{10,13} 기존의 항생제에 대한 광범위한 내성은 감염 방지와 새로운 항생제, 치료 방법 등의 개발을 필요로 한다. 이 연구는 구강악안면영역에서 항생제 내성균, 특히 ESKAPE균 감염의 위험성과 감염 시 사용할 수 있는 항생제에 대한 평가를 위해 수행되었다.

이전의 구강악안면 감염에 대한 연구결과에 따르면 Takai²⁵ 등의 연구에서 *Streptococcus viridans*가 51.4%, Rega²⁶ 등의 연구에서 Gram positive cocci가 57.7%, Fating¹ 등의 연구에서 *Streptococcus viridans*가 41.37% 검출됨을 보고하였는데 이번 연구에서 *Streptococcus species*가 51.3%를 차지하여 이전 연구들과 비슷한 수치의 결과를 나타냈다. 이 외에도 이번 연구 결과 다양한 균이 발견되었는데 5년간 총 154명의 감염 환자에서 ESKAPE균은 39.6%에 해당하는 61명에서 발견되었다. 이와 같은 수치는 ESKAPE균이 구강악안면 영역에서 무시할 수 없는 감염원이라는 사실을 나타낸다.

연도별로 전체 감염 환자의 증가와 더불어 ESKAPE균 감염 환자 또한 늘어나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 단순히 전체 감염 환자 수의 증가보다는 과거 미생물 배양검사에 대한 중요성이 간과되었던 반면 최근 미생물 배양 검사 시행횟수가 증가하였으며 검사의 정확도 또한 향상되었기 때문인 것으로 생각된다. ESKAPE균주 감염의 전반적인 증가추세는 항생제 내성 발생의

가장 중요한 위험 인자로 알려진 항생제 오남용으로 인한 것일 수 있다. 본 연구에서 5년간 미생물 배양검사를 시행한 467명의 환자 중, 154명에서만 세균이 검출되었는데 미생물 배양검사 시 검체 표본 수집과 실험실까지 전달과정, 배양 방법의 문제로 사료되며 임상가가 관여할 수 있는 검체 수집 과정에서 세균총의 오염 없이 검체를 얻어낼 수 있도록 노력해야 할 것이다.

ESKAPE균의 감염 발생빈도는 성별, 전신질환의 유무와 감염 부위별 발생 빈도 항목에서 비ESKAPE균과 유의미한 차이는 없었으며 전체 조사된 환자의 결과는 이전의 연구와 비슷한 경향을 보였다.^{25,27-34} 평균 연령의 경우 비ESKAPE균에 비해 ESKAPE균이 비교적 높은 연령에서의 분포가 높게 나타났다. 그러나 연령별 분포는 유의미한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 고령에서 기회감염의 빈도가 높고 ESKAPE균이 기회감염의 원인균 중 하나라는 점은 이번 결과를 뒷받침해준다.

구강악안면영역 감염 발생원인에서 이전의 논문들과 같이 치성 감염이 가장 높은 원인 인자였으며 ESKAPE균에서도 동일하게 나타났다.³⁴⁻³⁷ 감염원인 중 다른 항목과 비교할 때 술 후 감염은 비ESKAPE균에 비해 ESKAPE균에서 높은 비율을 차지하고 있으며 유의미한 차이를 보였다($p=.010$). 이는 관혈적 수술을 포함한 구강 내에서 이루어지는 다양한 처치가 구강 내 상주균 외의 균이 구내로 침투할 수 있는 기회를 제공하고 이런 원인 인자에 의한 ESKAPE균의 감염빈도를 높인다고 분석할 수 있다. 이러한 결과는 ESKAPE균이 원내감염 및 기회감염의 원인균 중 하나라는 사실을 뒷받침하고 치료 처치 시 감염에 보다 주의해야 한다는 점을 상기시킨다.

본 연구의 결과 마찬가지로 이전의 ESKAPE균 감염 환자에 대한 연구 논문들에서도 ESKAPE균의 감염이 치료 기간의 연장, 높은 치사율과 관련이 있는 것으로 보고하고 있다.³⁸⁻⁴¹ 이번 연구에서는 치사율은 나타나지 않았으나

ESKAPE군에 감염된 경우 적절히 치료되지 않거나 치료가 늦어질 경우 합병증 발생 비율이 높을 것으로 사료되며 구강약안면 감염에서 감염환자의 증상이 완화되지 않거나 치료가 길어지는 경우 원인균에 대해 다시 검토해보아야 할 필요가 있을 것이다.

항생제가 변경된 환자 9명의 치료 기간은 평균 3.33개월로 전체 환자의 치료 기간의 평균(1.93개월)에 비해 상당히 긴 것을 확인할 수 있었다. 9명의 환자 중 8명이 ESKAPE군에 해당했으며 비ESKAPE군에서는 항생제가 변경된 환자의 경우는 *S.marcescens*, *S.epidermidis* 감염으로 이는 그람 음성 혐기성 간균에 해당한다. 현재 연구된 항생제 내성균들은 ESKAPE군 외에도 그람 음성균이 많은 비율을 차지하고 있다.⁴² 그람 음성 혐기성 간균의 β -lactamase 활성은 그 자체로서 독성인자로 생각되지는 않지만 치과에서 가장 널리 사용되는 penicillin의 효과를 방해하고 임상적 치료 실패를 야기한다.¹ 항생제 내성균 감염의 효과적인 치료를 위해서는 조기 진단이 성공적으로 진행되어야 한다.⁴³ 이 연구의 결과에서도 다른 연구와 마찬가지로 항생제 내성균에 의한 감염으로 치료 기간과 비용의 증가를 확인하였다. 감염 원인균을 빠르게 검출하고 그에 맞는 적절한 항생제를 선택하는 것이 감염 환자의 치료에 필수적이다.^{40,44-46}

ESKAPE군에 대한 항생제 감수성 검사 결과, *S.aureus*는 quinolone (28.6%), trimethoprim-sulfamethoxazole (28.6%), penicillin (21.4%), aminoglycoside (14.3%)에 10% 이상의 내성을 나타냈다. 연구결과, β -lactam계 항생제에 비해 비 β -lactam계 항생제에 대한 감수성이 높은 것을 확인되었으며 현재 발표된 논문들에서도 β -lactamase 생성 *Staphylococcus* species의 증가를 확인할 수 있으며 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 또한 출현율이 높아지고 있어 주의를 요한다.⁴⁷⁻⁴⁹ *S.aureus* 감염에서 MRSA를 배제할 수

없으며 비교적 내성이 낮고 β -lactamase에 안정적인 oxacillin을 사용하거나 감수성 검사를 통해 효과적인 항생제를 선택하고 MRSA에 대해서는 결과에 따라 vancomycin을 사용할 수 있다.

*K.pneumoniae*의 경우 이전의 다른 연구에 따르면 ceftazidime을 포함한 cephalosporin에 대한 56~75% 내성률과 piperacillin, amikacin에 대한 높은 감수성이 보고되고 있다.^{47,50,51} 본 연구의 결과 carbapenem계 항생제와 chloramphenicol, colistin, tetracycline에 100% 감수성을 보였고 aminoglycoside (7.4%), cephalosporin (6.1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (2.5%), β -lactamase inhibitor (2.4%), quinolone (2.4%)에서 10% 이하의 다소 낮은 저항성을 보였으나 penicillin에 83.7%의 내성을 나타냈다.

*Enterobacter spp.*에 대한 이전 연구에 따르면 penicillin, clindamycin, gentamicin, fluoroquinolone계열 항생제에 비교적 높은 저항성을 보이며 시간 경과에 따라 저항률이 높아지는 것으로 나타났고 carbapenem과 piperacillin-tazobactam, amikacin이 이에 감수성이 높은 것으로 보고되었다.^{52,53} 이번 연구의 항생제 감수성 검사 결과, 구강악안면영역에서 주로 사용되는 penicillin과 carbapenem 항생제에 100% 내성을 보였고 β -lactam inhibitor (54.5%), cephalosporin (45.5%)에서도 다소 높은 내성을 보였다. 반면 aminoglycoside, quinolone, tetracycline 그리고 trimethoprim-sulfamethoxazole에는 높은 감수성을 나타내는 것을 확인하였다. *K.pneumoniae*와 *Enterobacter spp.*는 이번 연구결과에 따르면 경험적 항생제로 사용되는 penicillin에 상당히 높은 내성을 보이는 것으로 나타났다. 감염이 발생한 경우 미생물검사가 필수적이며 감염이 지속되어 심각한 합병증으로 이어지지 않도록 항생제 감수성 검사 결과를 토대로 적절한 항생제를 고려하여야 할 것이다.

다음으로 *P.aeruginosa*는 Ramsamy¹⁸의 연구에서는 amikacin, tobramycin,

piperacillin-tazobactam, meropenem, colistin 등 항생제에 감수성을 보였는데 본 연구에서 감수성 검사에 사용된 모든 항생제에 100% 민감도를 나타냈다. *A.baumannii*는 monobactam계열의 aztreonam, aminoglycoside계열, quinolone계열 항생제에 100% 내성을 보였으나 이 연구에서 *A.baumannii*와 *P.aeruginosa*의 경우 각각 1례, 2례 밖에 확인되지 않아 결과의 신뢰성은 떨어진다. 다른 연구를 살펴보면 Jones⁵⁴의 연구에서 *A.baumannii*의 경우 colistin (99.2%)과 tetracycline (95.0%)에서만 민감도를 나타냈다고 보고하고 있으며 Jellison⁵⁵과 Oliveira⁵⁶에 따르면 sulbactam, β -lactamase inhibitor가 carbapenem이나 polymyxin에 비해 *A.baumannii*에 대해 효과적인 것으로 나타났다.

많은 연구를 통해 다양한 감염균과 항생제 내성균에서 효과적으로 사용 가능한 항생제가 파악되었으나 국내의 연구는 부족하며 환경적, 유전적, 그리고 사회적인 차이로 인해 국외 연구 결과를 국내의 연구에서 그대로 적용하기는 어렵다. 또한 감염 부위마다 그 발생빈도가 다르게 나타나고 있어 비교적 많이 연구된 요로감염, 혈중감염, 호흡기계 감염, 사지 감염 부위의 결과를 구강악안면영역에 적용하는 것도 어려움이 있을 수 있다.

통상적인 구강악안면 감염은 보통 간단한 처치로 치료되나, 제대로 치료되지 않은 경우 빠르게 근막 간극을 통해 퍼져 중증의 감염을 일으킨다. 심한 경우 목숨을 위태롭게 하는 후인두 간극 감염, 괴사성 근막염, 종격동염, 해면정맥동 혈전증, 뇌농양 등과 같은 심각하고 치명적인 합병증을 유발할 수 있어 진단과 치료가 초기에 이루어지지 않으면 치사율이 20-50% 정도로 높게 보고되고 있다.^{26, 57} 따라서 치료 기간의 연장과 심각한 합병증을 줄이기 위해 다방면에서 많은 노력이 필요하며 의료인, 의료기관, 보건 단체와 보건의료 정책부서 등 포괄적이고 적극적인 노력이 뒷받침되어야 한다. 의료인은 감염 환자에서 원인균 파악의 임상적 중요성을 인지하여야 하고 우선

적으로 미생물 배양검사 등을 통한 진단과 적절한 항생제 치료를 시행해야 한다. 또한 ESKAPE균의 높은 술 후 감염 비율을 볼 때, 에어로졸 등으로 인해 감염의 확산이 쉬운 치과 진료 환경에서 무엇보다 병원 감염관리에 대한 적극적인 노력이 필수적이며 술 후 감염 및 기회감염에 유의하여야 할 것이다.

본 연구는 한국 내 구강악안면영역에서의 ESKAPE균 감염에 초점을 맞춘 첫 연구로 의의가 있다. ESKAPE균을 비롯한 잘 알려지지 않은 다양한 내성 균주들에 의한 감염의 실태를 조사하고 그 대책을 수립하는데 기초자료가 되리라 생각된다.

이 연구는 구강악안면 감염 환자들에서, 항생제 내성균의 유병률과 적절한 항생제 분석을 목적으로 시행한 후향적 연구로 몇 가지 한계점이 존재한다. 첫 번째, 의무기록지와 미생물검사결과지 데이터를 바탕으로 수행된 연구이기 때문에 각 환자들에 대한 감염의 정도나 임상 증상, 항생제 요법 외에 시행된 치료법, 영상의학 자료에 대한 고찰을 포함하고 있지 않아 결과 해석에 고려해야 할 한계점이 존재한다. 두 번째, 대학병원에 내원한 환자들을 대상으로 수행된 연구로 항생제의 내성률이 과대평가되었을 가능성이 있다. 세 번째, 본 병원의 미생물실험실 내 항생제 감수성 검사에서 검출된 균주들에 대해 다양한 항생제들이 일관적으로 적용되지 않았다. 따라서 세균 별로 다양한 항생제 내성률을 분석, 비교하기에 어려움이 있어 향후 동일한 항생제들을 적용하여 여러 균주들에 대한 비교가 필요할 것이다. 마지막으로, 이 연구의 주요한 한계점은 단일 기관에서 적은 표본수를 대상으로 한 연구로 선택 편향(selection bias)의 가능성이 있으며 한국의 전체적인 특성을 반영하고 결론의 일반화를 하기에 어려움이 있다는 점이다. 이에 연구의 신뢰도를 높이기 위해 더 많은 표본 수를 통한 광범위하고 장기간의 연구결과가 필요

할 것으로 사료된다. 향후 추가적인 내성균에 대한 정보 수립과 감염 방지, 적절한 항생제 선택과 치료계획 수립을 위한 지속적인 추적과 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Fating NS, Saikrishna D, Kumar GV, Shetty SK, Rao MR. Detection of bacterial flora in orofacial space infections and their antibiotic sensitivity profile. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014;13(4):525-532.
2. Bakir S, Tanriverdi MH, Gün R, Yorgancilar AE, Yildirim M, Tekbaş G, et al. Deep neck space infections: A retrospective review of 173 cases. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(1):56-63.
3. Wang LF, Kuo WR, Tsai SM, Huang KJ. Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: A review of one hundred ninety-six cases. *Am J Otolaryngol.* 2003;24(2):111-117.
4. Makeieff M, Gresillon N, Berthet JP, Garrel R, Crampette L, Marty Ane C, et al. Management of descending necrotizing mediastinitis. *Laryngoscope.* 2004;114(4):772-775.
5. Santos Gorjón P, Blanco Pérez P, Morales Martín AC, del Pozo de Dios JC, Estévez Alonso S, Calle de la Cabanillas MI. Deep neck infection: Review of 286 cases. *Acta Otorrinolaringol.* 2012;63(1):31-41.
6. Sakamoto H, Kato H, Sato T, Sasaki J. Semiquantitative bacteriology of closed odontogenic abscesses. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1998;39(2):103-107.
7. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 β -lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17(5):285-289.
8. Shweta, Prakash SK. Dental abscess: A microbiological review. *Dent Res J.* 2013;10(5):585-591.
9. Stein K, Farmer J, Singhal S, Marra F, Sutherland S, Quiñonez C. The use and misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review. *Dent Assist J.* 2018;149(10):869-884.
10. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the

- ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):297-308.
11. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
 12. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):416-422.
 13. Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, et al. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Adv Sci (Weinh).* 2020;7(1):1901872.
 14. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-1081.
 15. Kang CI. Antimicrobial therapy for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Korea J Med.* 2015;88(5):502-508.
 16. Smith PA, Koehler MF, Girgis HS, Yan D, Chen Y, Chen Y, et al. Optimized arylomycins are a new class of gram-negative antibiotics. *Nat.* 2018;561(7722):189-194.
 17. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol.* 2019;10:539.
 18. Ramsamy Y, Essack SY, Sartorius B, Patel M, Mlisana KP. Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-natal, South Africa: A five-year retrospective analysis. *Afr J Lab Med.* 2018;7(2):1-8.
 19. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181-19.
 20. Palmer NO, Martin MV, Pealing R, Ireland RS. An analysis of antibiotic prescriptions from general dental practitioners in England. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(6):1033-1035.
 21. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated

- with endodontic abscesses. *J Endod.* 2003;29(1):44-47.
22. Gilmore W, Jacobus N, Gorbach S, Doku H, Tally F. A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(12):1065-1070.
 23. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):746-755.
 24. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22-29.
 25. Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(3):292-298.
 26. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):1377-1380.
 27. Jang SJ, Lee YG, Ahn Y, Leem DH, Baek JA, Shin HK. A clinicostastical study of oral and maxillofacial infected patients for the last 5 years. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2006;32(5):401-409.
 28. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):1377-1380.
 29. Cho HY, Kim IK, Baek MK, Chang KS, Park SH, Park JW, et al. Bacteriologic features investigaed by aspiration technique in oral and maxillofacial infections. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2008;34(5):562-570.
 30. Mathew GC, Ranganathan LK, Gandhi S, Jacob ME, Singh I, Solanki

- M, et al. Odontogenic maxillofacial space infections at a tertiary care center in North India: A five-year retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2012;16(4):e296-e302.
31. Wang J, Ahani A, Pogrel M. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(6):646-649.
 32. Sato FRL, Hajala FAC, Freire Filho FWV, Moreira RWF, de Moraes M. Eight-year retrospective study of odontogenic origin infections in a postgraduation program on oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):1092-1097.
 33. Flynn TR, Shanti RM, Hayes C. Severe odontogenic infections, part 2: Prospective outcomes study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(7):1104-1113.
 34. Veronez B, Matos FPd, Monnazzi MS, Sverzut AT, Sverzut CE, Trivellato AE. Maxillofacial infection. A retrospective evaluation of eight years. *Braz J Oral Sci.* 2014;13(2):98-103.
 35. Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Kraut RA, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: Prospective report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(7):1093-1103.
 36. Sánchez R, Mirada E, Arias J, Paño J, Burgueño M. Severe odontogenic infections: Epidemiological, microbiological and therapeutic factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(5):e670-e676.
 37. Joo HH, Weon DW, Lee SH, Kim IH. A clinico-statistical analysis on the fascial space infections of oral and maxillofacial region. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2000;26(5):490-496.
 38. El Mahallawy HA, Hassan SS, El Wakil M, Moneer MM. Bacteremia due to ESKAPE pathogens: An emerging problem in cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016;28(3):157-162.
 39. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin

- resistance in *Enterobacter* species. Arch Intern Med. 2002;162(2):185-190.
40. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: Clinical outcome and length of hospitalization. Clin Infect Dis. 2002;34(12):1600-1606.
 41. Marturano JE, Lowery TJ. ESKAPE pathogens in bloodstream infections are associated with higher cost and mortality but can be predicted using diagnoses upon admission. Open Forum Infect Dis. 2019;6(12):ofz503.
 42. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. Am J Infect Control. 1991;19(1):19-35.
 43. Moradigaravand D, Palm M, Farewell A, Mustonen V, Warringer J, Parts L. Prediction of antibiotic resistance in *Escherichia coli* from large-scale pan-genome data. PLoS Comput Biol. 2018;14(12):e1006258.
 44. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(12):e0189621.
 45. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:137.
 46. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(6):1987-1994.
 47. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Biomed Res Int. 2016;2016:2475067.
 48. Wu D, Wang Q, Yang Y, Geng W, Wang Q, Yu S, et al.

- Epidemiology and molecular characteristics of community-associated methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from skin/soft tissue infections in a children's hospital in Beijing, China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67(1):1-8.
49. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007;45 Suppl 3:S165-S170.
 50. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):779-784.
 51. Choi IH, Lee HK, Kim YM, Seong SC, Park YS, Shim JS. A clinical study on resistance and antibiotics of gram negative bone and joint infection. *J Korean Orthop Assoc.* 1986;21(2):171-181.
 52. Park JJ, Seo YB, Lee J. Antimicrobial susceptibilities of *Enterobacteriaceae* in community-acquired urinary tract infections during a 5-year period: A single hospital study in Korea. *Infect Chemother.* 2017;49(3):184-193.
 53. Giono Cerezo S, Santos Preciado JI, Morfin Otero MDR, Torres Lopez FJ, Alcantar Curiel MD. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):171-178.
 54. Jones RN, Flonta M, Gurler N, Cepparulo M, Mendes RE, Castanheira M. Resistance surveillance program report for selected European nations (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):429-436.
 55. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *J Am Coll Clin Pharm.* 2001;21(2):142-148.
 56. Oliveira M, Prado G, Costa S, Grinbaum R, Levin A. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* *J*

- Antimicrob Chemother. 2008;61(6):1369-1375.
57. Tung Yiu W, Jehn Shyun H, Ching Hung C, Hung An C. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: A report of 11 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(12):1347-1352.