

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE'DA PENİSİLİN DİRENCİ: TÜRKİYE'DEKİ DURUM

Ergin Çiftçi* • Ülker Doğru*

ÖZET

Streptococcus pneumoniae bütün yaş gruplarında hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son yıllarda penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli *S. pneumoniae* suşlarının artışı bu bakterinin etken olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Direnç durumu bölgesel farklılıklar gösterdiğinden her ülkenin kendi direnç durumunu saptaması ve tedavi biçimini bu sonuçlara dayanarak yönlendirmesi önerilmektedir.

Biz ülkemizde pnömokok direnci konusunda günümüze kadar yapılmış olan araştırmaları gözden geçirerek ülkemizdeki direnç durumu olabildiğince sağlıklı bir biçimde ortaya koymayı ve olası tedavi seçeneklerine ışık tutmayı amaçladık.

İncelediğimiz araştırmaların sonuçları ülkemizde pnömokok direncinin önemli bir sorun haline geldiğini göstermektedir. Bu nedenle etkeni pnömokok olan enfeksiyonların ampirik tedavisi gözden geçirilmeli, izole edilen bütün suşlar antibiyotik duyarlılığı açısından test edilerek elde edilecek sonuçlara göre tedavi yönlendirilmelidir. Direnç durumunun sürekli izlemine yapan araştırmalar doğru tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus pneumoniae*, penisilin direnci

SUMMARY

Penicillin resistance in streptococcus pneumoniae: The situation in Turkey

Streptococcus pneumoniae remains a significant cause of mortality and morbidity in all age groups. In recent years, the increasing frequency of pneumococcal strains which are resistant to penicillin and other antibiotics have made difficult to treat the infections caused by this organism. Because there are regional differences in resistance rate, it was suggested that every country should determine its own resistance rate and develop a treatment strategy based on these results.

We aimed to reach an exact result in resistance rate in our country by reviewing the previous studies and to clarify possible treatment alternatives.

The results of this study show that penicillin resistant *S. pneumoniae* is an important problem in our country. Therefore, the treatment of infections caused by pneumococci must be revised. All strains isolated from clinical specimens must be tested for antibiotic resistance and treatment regimen must be based on these results. More studies on the intensive surveillance for drug resistant *S. pneumoniae* will help to develop more accurate therapy modalities.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistance

Streptococcus pneumoniae menenjit, sepsis, pnömoni ve akut otitis media başta olmak üzere çok sayıda enfeksiyonun başlıca etkenidir. Penisilin ve ardından diğer antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle *S. pneumoniae*'nin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. Buna karşın zamanla pnömokoklarda antibiyotik direncinin oluşmasıyla etkeni olduğu enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaya başlanmıştır. Özellikle dirençli suşların neden olduğu menenjitlerin tedavisinde penisilin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin başarısız oluşu yeni tedavi biçimlerinin aranmasını gündeme getirmiştir.

S. pneumoniae'da penisilin direnci dünyada düzensiz bir dağılım göstermesine karşın her bölgede rastlanmakta ve giderek artmaktadır (1, 2, 3). Antibiyotiklere direnç oranı bölgesel farklılıklar gösterdiğinden pnömokok enfeksiyonlarında her ülkenin tedavi yöntemi direnç konusunda yapılan bölgesel araştırmalara dayanmaktadır. Hastalardan izole edilen bütün suşların antibiyotiklere duyarlılık düzeyinin saptanarak antibiyograma göre tedavi verilmesi önerilmekte ve uygun antibiyotik kullanımının direnç gelişimini azaltabileceği öne sürülmektedir (3). Bu nedenle her ülkenin kendi antibiyotik direnç durumunu bilmesi ve tedavi

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

seçeneklerini bu bilgilere göre yönlendirmesi gerekmektedir.

Pnömonok direncini konusunda ülkemizde de araştırmalar yapılmaktadır. Biz, ulaşabildiğimiz kadarıyla, ülkemizde yapılan araştırmaları gözden geçirerek direncin durumunu daha sağlıklı olarak ortaya koymayı ve böylece ülkemizde pnömonok enfeksiyonlarının tedavisine ışık tutmayı amaçladık.

S. pneumoniae'da Antibiyotik Direncinin Tarihçesi ve Dünyadaki Durum

Penisilin G kullanıma girdikten kısa süre sonra klinik izolatlardan yapılan araştırmalarda pnömonokların minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) 0,006-0,008 µg/ml olarak saptanmış, ancak pnömonoklarla enfekte edilip penisilin ile tedavi edilen farelerden yapılan pasajlarla pnömonoklarda penisilin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (4). Bu deneysel direnç gelişimine karşın 1965 yılında Boston'da ilk dirençli klinik izolatlarla karşılaşılana dek 20 yıl geçmesi gerekmiştir. Bu bildiride 200 pnömonok içinde penisilin MIC'i 0,1-0,2 µg/ml olan iki suş bulunmuş ancak direncin önemine dikkat çekilmemiştir (5). Hansman ve ark. 1967 yılında penisilin direnci olan ilk olguyu sunmuş ve direncin önemine dikkat çekmiştir. Penisilin MIC'i 0,6 µg/ml olan bu ilk dirençli suş Avustralya'da, uzun süre antibiyotik tedavileri alan hipogamaglobulinemili bir hastanın balgamından izole edilmişti (6). Antibiyotiklere çoklu direnç gösteren ilk pnömonok Jacops ve ark. tarafından Güney Afrika'dan bildirilmiştir (7). İlk bildirimlerin ardından direnç sıklığının giderek arttığı saptanmıştır (1).

Son yıllarda penisiline dirençli *S. pneumoniae* sıklığı bütün dünyada tehlikeli boyutlara çıkmıştır. Penisiline dirençli pnömonok bütün kıtalardan izole edilmekle birlikte, Güney Afrika, Kuzey Amerika, İspanya, Batı Avrupa, Yeni Gine ve Kore'de direncin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Son onyılda bu rakamlar artmaya devam etmiş ve bazı ülkelerde %50'den fazla pnömonok penisiline dirençli hale gelmiştir. Penisiline dirençli suşların ülkeden ülkeye ve kıtadan kıtaya yayılımı bu sorunu daha da büyötmektedir (1).

Direnç Mekanizması

S. pneumoniae'nin penisilin direnci, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişime bağlı olarak β-laktam antibiyotiklere afinitenin azalmasıyla ortaya çıkar (8). β-laktamaz sentezine bağlı direnç gelişimi saptanmıştır.

Antibiyotik Duyarlılığının Saptanması

Duyarlılığın test edilmesi için disk diffüzyonu, agar dilüsyon, broth dilüsyon, E testi ve ticari mikrodilüsyon sistemleri gibi çeşitli standardize yöntemler bulunmaktadır (9).

Disk diffüzyonu: Penisilin duyarlılığı için oksasilin 1 µg veya metisilin 5 µg diskleri başlangıç tarama testi olarak kullanılmaktadır. Oksasilin zon çapı ≥ 20 mm veya metisilin zon çapı ≥ 25 mm olan *S. pneumoniae* suşları penisiline duyarlı kabul edilir. Zon çapları bu sınırların altında olan suşlar dirençli kabul edilir ve penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç düzeyinin belirlenmesi için test edilmelidir (9).

Standart metodlar: Makrodilüsyon ve mikrodilüsyon ile pnömonokların MIC değeri saptanabilir. Penisilin MIC'i ≤ 0,06 µg/ml olan pnömonok suşları duyarlı, 0,1-1,0 µg/ml olanlar orta derecede duyarlı ve > 1,0 µg/ml olanlar dirençli olarak kabul edilmektedir. Besi yeri olarak agar dilüsyon testinde %5 koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agar, broth dilüsyon testinde ise lize at kanı ya da Haemophilus besiyeri kullanılmalıdır. Bu yöntemde penisiline orta derecede dirençli suşların ayırılması mümkündür (9).

E testi: Bu metod bakterinin inoküle edildiği agar plağının yüzeyine uygulanan kalibre edilmiş, antibiyotik emdirilmiş plastik şeritten ibarettir. İnkübasyondan sonra elips şeklinde bir inhibisyon zonu oluşur. MIC değeri inhibisyonun bittiği yerdeki şerit üstünden okunur. Penisilin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve sefotaksim ile saptanan E testi sonuçlarının agar dilüsyon ve mikrodilüsyon metodları ile uyumlu olduğu bulunmuştur (10).

Türkiye'de Penisilin Direnci

Ülkemizde pnömonok direnci konusunda ilk araştırma Tunçkanat ve ark. tarafından 1990-1992 yılları arasında erişkin ve çocuklardan izole edilen 87 pnömonok suşunda yapılmıştır. Metisilin ile yapılan disk diffüzyon testinde çocuklarda orta direnç %45,8, yüksek direnç %33,4 oranında saptanırken agar dilüsyon yöntemiyle bu oranlar sırasıyla %33,4, ve %20,8 olarak bulunmuştur. Bu araştırmada çocuklarda direnç oranının erişkinlerden çok daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (11).

Bu ilk bildirimden ardından günümüze dek çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Türkiye'de pnömonokların penisilin direnci ile ilgili olarak çocuk ve erişkin-

lerden elde edilen pnömokoklarla yapılan bu araştırmaların sonuçları Tablo-1'de özetlenmiştir. Buna göre ülkemizden bildirilen penisilin direnç oranı %9,7-%54,1 arasında değişmektedir (11, 28).

Türkiye'de Taşınan Pnömokoklarda Penisilin Direnci

Türkiye'de *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve taşınan pnömokokların penisilin direnci konusunda yapılan araştırmalar Tablo-2'de görülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde sağlıklı çocuklarda taşınan pnömokoklarda penisilin direncini ilk araştıran Mülazımoğlu ve ark. olmuştur. Bu araştırmacılar 1994 yılında İstanbul'daki üç kreşe giden 157 çocukta nazofarengeal taşıyıcılık oranını %60 olarak bulmuşlardır. Bu pnömokoklarda %14 orta derecede, %1 yüksek derecede olmak üzere penisilin direnci %14 olarak saptanmıştır (32).

Şener ve ark. 1995-1997 yılları arasında Ankara'daki 661 sağlıklı çocukta orofarengeal pnömokok

taşıyıcılığını %23,9 olarak bulmuştur. Araştırmacılar bu suşların 120 tanesinde yapılan incelemeyle %44,2 orta derece ve %10 yüksek direnç saptamıştır (33).

Yıldırım ve Gür 1997 yılında Ankara'daki üç huzurevinden 65 yaşın üzerindeki 277 kişide orofarengeal pnömokok taşıyıcılığını %11,5 olarak bulmuştur. Araştırmacılar izole edilen bu pnömokoklarda orta derecede penisilin direncini %40,6 olarak saptarken yüksek derecede penisilin direncine rastlamamışlardır (34).

Bizim 1997 yılında yaptığımız araştırmada nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı sağlıklı çocuklarda %30, enfeksiyonlu çocuklarda %43,3 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada nazofarenksten izole edilen pnömokoklarda %32,7 orta derecede, %2,7 yüksek derecede penisilin direnci saptanırken kreşe gitme, son bir ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve son üç ay içinde hastanede yatma pnömokok taşıyıcılığını arttıran risk faktörleri olarak saptanmıştır. Sık antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, beş yaşından küçük kardeşi olma ve kreşe

Tablo 1. Türkiye'de *S. pneumoniae*'nin penisilin direnci konusunda yapılan araştırmalar görülmektedir

| ARAŞTIRICI (KAYNAK) | YER | ZAMAN | YAŞ GRUBU | SUŞ SAYISI | YÖNTEM | PENİSİLİN DİRENCİ(%) | | |
|------------------------|----------|-----------|---------------|---------------|----------------------|----------------------|--------|--------|
| | | | | | | Orta | Yüksek | Toplam |
| TUNÇKANAT (11) | ANKARA | 1990-1992 | Erişkin/Çocuk | 87 | Disk diffüzyon | 40.3 | 13.8 | 54.1 |
| | | | | | Agar dilüsyon | 26.4 | 7.3 | 33.7 |
| SÜMERKAN (12) | KAYSERİ | 1992-1994 | Erişkin/Çocuk | 49 | Agar dilüsyon | 22 | 0 | 22 |
| KILIÇ (13) | ANKARA | 1992-1994 | Erişkin | 108 | Broth dilüsyon | 51 | 1 | 52 |
| ÇAVUŞOĞLU (14) | İZMİR | 1993-1994 | Erişkin/Çocuk | 84 | Disk diffüzyon | | | 32 |
| | | | | | Agar dilüsyon | 30.9 | 1.1 | 32 |
| GÜR (15) | ANKARA | 1994 | Erişkin/Çocuk | 70 | Agar dilüsyon | 30 | 17 | 47 |
| ÖNGEN (16) | İSTANBUL | 1994 | Çocuk | 41 | Agar dilüsyon | 34 | 0 | 34 |
| KOCAGÖZ (17) | ANKARA | 1992-1995 | Erişkin | 56 | E testi | 32 | 5,3 | 37,3 |
| KOCAGÖZ (18) | ANKARA | 1992-1995 | Erişkin | 86 | E testi | 21 | 3,5 | 24,5 |
| KANRA (19) | ANKARA | 1994-1995 | Çocuk | 40 | Agar dilüsyon | 30 | 0 | 30 |
| YAMAN (20) | ADANA | 1993-1995 | ** | 231 | Streptococcus MIC\ID | 29.4 | 19.5 | 48.9 |
| AYDOĞAN (21) | İSTANBUL | 1993-1996 | Çocuk | 236 | Disk diffüzyon | | | 22.1 |
| ŞENER (22) | ANKARA | 1993-1996 | Çocuk | 143 | Agar dilüsyon | 39.8 | 3.5 | 43.36 |
| TOPKAYA (23) | İSTANBUL | 1995-1996 | ** | 84 | Agar dilüsyon | 27.4 | 16,7 | 44 |
| SÜMERKAN (24) | KAYSERİ | 1996-1997 | ** | 68 | Disk diffüzyon | | | 29.4 |
| | | | | | E Testi | 21 | 0 | 21 |
| ÖZTÜRKERİ (25) | İSTANBUL | *1997 | ** | 72 | Disk diffüzyon | | | 26,3 |
| | | | | | Borth dilüsyon | 8,3 | 16,6 | 24,9 |
| SÜMERKAN (26) | KAYSERİ | 1996-1998 | Erişkin\çocuk | 132 | E testi | 23.4 | 0 | 23.4 |
| AK (27) | İSTANBUL | *1998 | ** | 23 | Disk diffüzyon | | | 13 |
| | | | | | E testi | 13 | 0 | 13 |
| AKINCI (28) | ANKARA | *1998 | ** | 41 | E testi | 9.7 | 0 | 9.7 |
| GÖNÜLLÜ (29) | İSTANBUL | *1998 | Erişkin\çocuk | 80 | Disk diffüzyon | | | 43.7 |
| | | | | | E testi | 31.3 | 10 | 41.3 |
| KANRA (30) | ANKARA | *1998 | Çocuk | 44 | | 31,8 | 0 | 31,8 |
| MAMAL-T. (31) | İSTANBUL | *1998 | Erişkin | 100 | Disk diffüzyon | 25 | 5 | 30 |

* Araştırmanın yapıldığı tarih hakkında bilgi edinilemediğinden bildirinin yayımlandığı tarih verilmiştir.

** Araştırılan yaş grubu hakkında bilgi edinilememiştir.

Tablo 2. Türkiye'de *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve taşınan pnömokların penisilin direnci konusunda yapılan araştırmalar görülmektedir

| ARAŞTIRICI | YER | ZAMAN | YAŞ GRUBU | KÜLTÜR BÖLGESİ | TAŞIYICILIK ORANI | SUŞ SAYISI | YÖNTEM | PENİSİLİN DİRENCİ (%) | | |
|-------------|----------|-----------|-------------------|----------------|-------------------------------|------------|---------------|-----------------------|--------|--------|
| | | | | | | | | Orta | Yüksek | Toplam |
| MÜLAZIMOĞLU | İSTANBUL | 1994 | Çocuk | Nazofarenks | %60 | 94 | Mikrodilüsyon | 13 | 1 | 14 |
| ŞENER | ANKARA | 1995-1997 | Çocuk | Orofarenks | %23,9 | 120 | Agar dilüsyon | 44,2 | 10 | 54,2 |
| YILDIRMAK | ANKARA | 1997 | Erişkin (>65 yaş) | Orofarenks | %11,5 | 32 | E Testi | 40,6 | 0 | 40,6 |
| ÇİFTÇİ | ANKARA | 1997 | Çocuk | Nazofarenks | Hasta: %43,3 Sağlıklı: %30 | 110 | Agar dilüsyon | 32,7 | 2,7 | 35,4 |

gitmenin penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığını arttırdığı gösterilmiştir (35).

Nazofarengeal örneklerde pnömokok izolasyonunun orofarengeal örneklerden daha yüksek oluşu ve seçilen denek gruplarının farklı özelliklere sahip olması ülkemizdeki taşıyıcılık oranlarının farklı bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir (36).

Türkiye'de İzole Edilen Pnömokokların Serotipleri

Ülkemizdeki az sayıda araştırmada pnömokokların serotipleri saptanmıştır. Şener ve Günalp 1993-1996 yılları arasında Ankara'da çocuklardan elde edilen penisiline dirençli klinik izolatlar arasında serotip 23 %30, serotip 19 %21, serotip 9 %17, serotip 14 %11, serotip 6 %4 oranında bulmuşlar ve dirençli suşların %17'sini tiplendirememişlerdir (22).

Çavuşoğlu ve ark. 1993-1994 tarihleri arasında İzmir'de 21 penisiline dirençli klinik izolatın 10 tanesinin serotip 6, 14 ve 19 olduğunu belirlerken kalan 11 suşun tiplendirilememesini antiserum setinin serotip 9 ve 23'ü içermemesine bağlamıştır (14).

Kocagöz ve ark.'nın 1992-1995 yılları arasında Ankara'da erişkinlerden izole edilen 56 ve 86 suş içeren iki bildirisinde en sık saptanan serotipler serotip 6, 1, 19, 11 ve 9 olmuştur (17, 18).

Şener ve ark. 1995-1997 yılları arasında Ankara'daki sağlıklı çocuklarda taşınan pnömokokları sırasıyla en sık serotip 6, 19, 9, 23, ve 14 olarak bulurken serotip 6, 14 ve 23 penisilin direnci ile en fazla ilişkili serotipler olarak saptanmıştır (33).

Kanra ve ark. Ankara'daki çocuklardan elde edilen 44 klinik izolat arasında 23 farklı serotipten en sık olanları serotip 6A, 14, 19F ve 23F olarak saptamıştır. Yazarlar konjuge pnömokok aşısının 2 yaş altındaki çocuklardan elde edilen pnömokok serotiplerinin %90,4 kadarını kapsadığını, bu oranın iki yaş üstü için %43,4'e indiğini göstermişlerdir (30).

PENİSİLİN DIŞINDAKİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ

Ülkemizden bildirilen penisilin dışındaki antibiyotiklere direnç oranları Tablo-3'de görülmektedir (37, 38). Bu tabloda bildirilen direnç oranları olduğu gibi verilmiştir, ancak zaman içinde farklı MIC sınırlarının bildirilmiş olduğu ve antibiyotik duyarlılığını göstermedeki testlerin farklı olduğu da dikkate alınmalıdır.

Ülkemizde kinolonlara karşı dirençli suşlar da tanımlanmıştır (39). Gür ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada travofloxacin ve sparfloxacilin pnömoklara karşı en etkili kinolonlar olarak saptanmıştır (40).

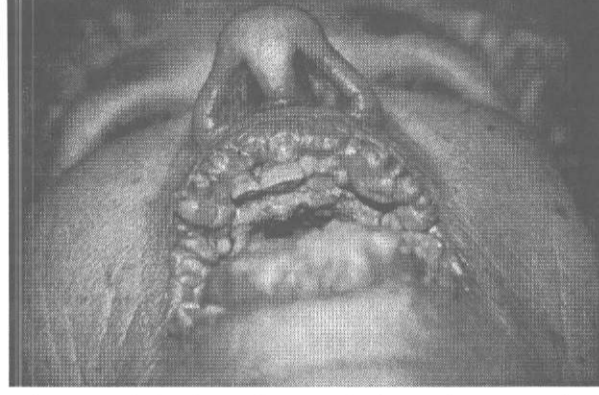
SONUÇ

S. pneumoniae suşlarının başta penisilin olmak üzere antibiyotiklere direnç geliştirmesi bütün dünyada giderek ağırlaşan bir sorun haline gelmiştir. Direnç oranı ülkeden ülkeye değiştiğinden pnömokokların yol açtığı enfeksiyonların tedavisi bölgesel antibiyotik duyarlılık durumuna göre planlanmaktadır. Böylece direnç oranı düşük olan ülkelerde penisilin hala ilk seçenek olarak kullanılırken direnç oranı yüksek olan bölgelerde yeni tedavi yöntemleri denenmektedir.

Penisiline dirençli *S. pneumoniae* oranı İsveç'te %3 (41), Finlandiya'da %5,4 (42), Hollanda'da %0,5 (43), İngiltere'de %1,4-2,5 (44) gibi düşük oranlarda iken Güney Afrika'dan %40 (45), Macaristan'dan %44-69,2 (46) İspanya'dan %54 (47) gibi oldukça yüksek oranlar bildirilmiştir. Bir araya getirdiğimiz araştırma sonuçlarına bakıldığında ülkemizin penisilin direncinin en yüksek olduğu ülkelerden biri haline geldiği görülmektedir. İlk dirençli suş 1967 yılında saptanmasına karşın ülkemizde bu konudaki ilk araştırma ancak 1990-1992 yılları arasında yapılabilmıştır. Bu ilk araştırmadaki direnç oranı ülkemizde saptanan en yüksek direnç oranlarından biridir (11).

19. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, ve ark. Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
20. Yaman A, Taşova Y, Dunder IH, Aksungur P. Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae* Isolated in the Balcali Hospital in Adana, Turkey. J Infect 1998; 36: 347-348.
21. Aydoğan M, Akçakaya H, Çokuğraş H, ve ark. Pnömoniklerin antibiyotik duyarlılıkları ve penisilin direnci. XLI. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı C31 numaralı bildiri, Van, 27-30 Haziran 1997.
22. Sener B, Gunalp A. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. J Antimicrob Chemother 1998; 42(3): 381-4.
23. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
24. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
25. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
26. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
27. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
28. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
29. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
30. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
31. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
32. Akçakaya H, Ceyhan M, Sönmez C, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. Mikrobiyol Bült 1996; 30: 25-31.
33. Şener B, Arıkan S, Ergin MA, Gunalp A. Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranı, serotip dağılımı ve penisilin direnci. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Antalya, Özet no: 14-276, 4-9 Ekim 1998.
34. Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında orofarengial *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. ANKEM Derg 12: 170 (121 numaralı bildiri), 1998.
35. Çiftçi E, Doğru Ü. A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1998.
36. Mogdasy MC, Camou T, Fajarda C, et al. Colonizing and invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* in Uruguayan children: type distribution and patterns of anti-

- lis: A prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992. Chemotherapy 1994; 40: 299-303.
48. Kocagöz S. *Streptococcus pneumoniae* ve antibiyotik direnci. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 1998; 1(2): 60-61.
49. Klugman KP. Management of infections caused by penicillin-resistant pneumococci- focus on meningitis. Proceeding of a Meeting entitled "Penicillin-Resistant Pneumococci" held on Paris, France, 23-26, 21 April 1993
50. Özgüneş N, Gergin S, Yazıcı S. Penisiline direnç gösteren pnömokok menajiti. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1996; 26: 56-58.
51. Sirmatel F, Gökalp N, Sirmatel Ö. Dirençli iki pnömokoksik
56. Catalán MJ, Fernández JM, Vazquez A, et al. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1994; 18: 766-769.
57. Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, et al. Consensus: management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. Pediatr Infect Dis J 1995; 14(12): 1037-1041.
58. Freidland IA, Shelton S, Paris M, et al. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Pediatr Infect Dis J



Şekil 4. Oral florid papillomatosisli ikinci olgunun ameliyat öncesi görünümü



Şekil 5. Oral florid papillomatosisli ikinci olgunun erken post-operatif görünümü

ninde gelişebilecek verrüköz karsinomu ekarte etmek çok zordur. Dermografik ve etyolojik faktörlerin benzerliği bu iki antiteyi birbirinden tam olarak ayıramaz.

Histopatolojik olarak OFP hiperkeratozis, akantozis ve benign görümlü papillomatosis ile karakterizedir. OFP erken dönem verrüköz karsinoma ve verrüköz karsinomanın non-invasive formu ile karışır. OFP verrüköz hiperplazi, proliferatif verrüköz lökoplaki, verrüköz keratozis ve lökoplaki verrukoza gibi verrüköz karsinomanın prekürsörü olarak kabul edilebilir. Lezyonu verrüköz karsinomadan ayıran en önemli özellik, verrüköz sürecin çevredeki normal squamöz epitele göre yüzeysel kalmasıdır (6).

Bening squamöz lezyonların taşıdığı en büyük risk verrüköz karsinoma gelişimidir. Bu sebeple OFP'li hastaların muhtemel verrüköz karsinomlu hastalar olarak kabul edilmesi yanlış olmaz. Literatürde de belirtildiği gibi en etkili tedavi yöntemi olarak cerrahi ekizyon öncelikle düşünülmesi gereken tedavi şeklidir (4,5). Lezyonların radyoterapiye duyarlı olmaması radyoterapi uygulamasını tartışmalı hale getirir. Üste-

lik radyoterapi sonucunda lezyonların verrüköz karsinomaya dönüşümünün daha da hızlandığı düşünülmektedir (3). Metotreksat veya bleomisin ile yapılan sitostatik tedavi literatürde önerilmesine rağmen rekürrenslerin kaçınılmaz olduğu da belirtilmiştir (4). Tedavi açısından yararlı olduğu belirtilen diğer bir seçenek etretinat tedavisidir. Yapılan çalışmalarda etretinat ile OFP tedavisinde tatmin edici sonuçlar alındığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak literatürde OFP tedavisinde cerrahi tedaviye alternatif olarak sunulabilecek en etkili tedavi şekli etretinat tedavisi olarak sunulmaktadır. Yine de etretinatın yeterli tedavi edici cevabı oluşturmadığı görüşündeyiz. Bu yazıda sunulan iki olgu sebebi ile etretinat tedavisinin lezyonların kaybolmasında yeterli olmadığı açıktır. Sonuç olarak etretinat tedavisi cerrahi tedaviden daha üstün değildir. Lezyonların tamamen ortadan kalkması ve mevcut olan verrüköz karsinoma gelişim riskinin ekarte edilmesi sebebi ile bu hastaların öncelikle cerrahi tedavi görmeleri gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Burg G., Sobetzko R. Floride orale papillomatose: eine indikation für Etretinate?. *Hautarzt* 1990; 41: 314-316.
2. Rock J.A., Fisher E.R. Floride papillomatosis of the cavity and larynx. *Arch Otolaryngol* 1960; 72: 593-598.
3. Canon C.R., Hayne S.T. Concurrent verrucous carcinoma of the lip and buccal mucosa. *Southern Medical Journal* 1993; 86: 691-693.
4. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Winkelmann R.K. Pseudocancerous. *Dermatology*, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag Co., 1991; 1013.
5. Arnold H.L., Odom R.B., James W.D. Epidermal Nevi, Neoplasms, and Cycts. *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990; 759-760.
6. Rosai J. Oral Cavity and Oropharynx. In: *Stamathis G, ed. Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. Washington D.C: The C.V. Mosby Company, 1996; 236.