

Diyabet ve Enfeksiyonlar

Halil Sağlam*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

1.Giriş

Diabetes mellitus dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. İnsülin eksikliği (Tip 1) ya da insüline karşı direnç gelişmesi (Tip 2) temel bozukluktur. Tip 1 diyabet; çocukluk ve genç erişkin döneminde başlayan, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, genetik yatkınlık zemininde, enfeksiyonların da içerisinde yer aldığı çevresel faktörlerin etkisiyle pankreasın beta hücrelerinde zedelenme ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak %10-15'ini oluşturur. Tip 2 diyabet ise; genellikle 40 yaşından sonra başlayan, esas nedeni tam olarak bilinmeyen, genetik yatkınlık zemininde sıklıkla obesite ile ilişkili, insüline direnç ya da insülin salınımında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak % 85-90'ını oluşturmaktadır (1).

Tipi ne olursa olsun diyabetteki hücre sel bozukluklar, hiperglisemi, hiperlipidemi asidoz ya da diyabetin uzun vadeli komplikasyonları gibi hücre dışı faktörler hastanın defans mekanizmalarını bozmaktadır. Bu yönüyle diyabet sekonder bir immün yetersizlik hastalığı olarak nitelendirilebilir (2).

Epidemiyolojik veriler tip 1 diyabetin başlangıcından önce bazı viral hastalıkların insidansının arttığını göstermektedir. Ayrıca bazı klinik ve deneysel bulgular da tip 1 diyabetin gelişiminde Cocksackie B, kabakulak, rubella, herpes simpleks, rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının rol oynadığını desteklemektedir. Çocukluk çağında gerek diyabetin ilk kez açığa çıkmasında gerekse de diyabetli olarak bilinen ve tedavi görmekte olan bir hastanın ketoasidoza girme nedenleri arasında ilk sırayı enfeksiyonlar almaktadır. Akut enfeksiyonlar esnasında diyabetli hastaların kan şekeri yükselmekte ve hastalığın kontrol

altına alınabilmesi için insülin dozlarının artırılması gerekmektedir. Enfeksiyon çok ciddi boyutlarda olduğunda ise, özellikle tip 1 diyabetlilerde hayatı tehdit eden diyabetik ketoasidoz tablosu karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumların mekanizması çok açık olarak bilinmemekle beraber, akut enfeksiyonlar esnasında karşı-düzenleyici hormonların strese ya da sitokinlerin salınımına yanıt olarak daha yüksek miktarlarda salındığı düşünülmektedir. Sitokinler tek başlarına karşı-düzenleyici hormonların salınımına yol açabilmekte ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilmektedirler (2-6).

Diyabetli hastalar çeşitli nedenlerle enfeksiyonlara daha yatkın gibi görünmektedirler. Otonomik ve periferik nöropatiler bu hastaların alt ekstremitelerinin tekrarlayan travmalara maruz kalmalarına yol açmaktadır. Bu da selülit ve osteomyelit sıklığında artışa neden olmaktadır. Nörojenik mesane disfonksiyonu da rezidüel idrara ve dolayısıyla idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlığa yol açmaktadır. Ayrıca bu hastalarda çeşitli immünolojik bozukluklar da mevcuttur. Diyabet hastalarında özellikle ciddi seyreden önemli enfeksiyonlar rinocerebral mukormikoz, malignan eksternal otit, amfizematöz kolesistit, nekrotizan fasiit ve yara enfeksiyonunu içeren selülit, idrar yolu enfeksiyonları ve pnömonidir (2-6).

2.Diyabetik Hastalarda Enfeksiyona Zemin Hazırlayan veya Enfeksiyonu Kolaylaştıran Faktörler

a) Immünolojik bozukluklar

Diyabetli hastalarda primer immün sistem bozukluğu (otoimmünite) olduğu bilinmektedir. Tip 1 diyabetli çocukların otoimmün hastalıklara özellikle de tiroid hastalıklarına genetik olarak belirlenmiş bir biçimde yatkınlıkları vardır. Diyabete yatkınlık oluşturan bazı HLA antijenleri (DR3, DR4 gibi) olduğunu he-

pimiz bilmekteyiz. Yine pankreas adacık antikorlarının ve insülin oto-antikorlarının diyabeti öngörücü değerleri vardır. HLA B8 DR3 haplotipine sahip sağlıklı kişilerde enfeksiyonlara yatkınlık olmadığı ve enfeksiyonların daha sık ya da daha ağır seyretmediği gösterilmiştir. Bu da haplotip farklılıklarının enfeksiyonlara karşı sergilenen immün yanıtı değiştirmedini düşündürmektedir (3-5).

Diyabetin immün sistemi ne derecede etkilediği ise halen tam olarak ortaya konabilmiş değildir ve bu alandaki tartışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda diyabetli hastalarda humoral ve hücrel immünitenin çoğu ölçütü normal olarak bulunmuştur. Ancak diyabetli hastaların enfeksiyonlara yatkın olup olmadıkları konusunda çok önemli tartışmalar yapılmaktadır. Erişkin diyabetliler bakteri ve mantar enfeksiyonlarına, özellikle de cilt ve idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın gibi görünmektedirler. Diyabetin kontrol altında tutulmasıyla yakından ilişkili bir komplikasyon olan diyabetik vaskülopati uzun süreli diyabeti olan erişkinlerin enfeksiyonlara yatkın olmalarına katkıda bulunuyor olabilir. Diyabetli çocuklar ise artmış enfeksiyon riskine sahip gibi görünmemektedirler (3-5).

Hem diyabeti olan erişkinlerde ve hem de diyabetli çocuklarda inflamatuvar yanıtta bozukluklar olduğu gösterilmiştir (4-14).

i. Tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık %25'inde komplemanın C4 komponentinde kalıtsal bir eksiklik olduğu bildirilmiştir.

ii. Tip 1 diyabetli hastalarda HLA B8 DR3 fenotipi ile ilişkili olmayan bazı humoral immünite bozuklukları saptanmıştır. Bu hastalarda bazı bakteriyel antijenlere (E. Coli, Staphylococcus aureus) karşı sergilenen antikor yanıtının düşük olduğu görülmüştür (13 yıllık izlem).

iii. Hem in vivo ve hem de in vitro olarak lökositlerin mobilizasyonu yavaşlamıştır. Yine uzun süredir tip 1 diyabet tanısıyla izlenen hastaların yaklaşık olarak yarısında hepatit B aşısıyla oluşan antikor düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hepatit B virüs enfeksiyonundan korunma için yeterli kabul ettiği düzeyin altında olduğu saptanmıştır.

iv. Diyabetik hastalarda insülin eksikliği sonucunda gelişen hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişiklikler de immün sistem hücrelerinin normal fizyolojisini bozabilir. Diyabetik hastalarda kan glukoz düzeylerinin yüksekliği ile enfeksiyon prevalansları arasında pozitif bir ilişki vardır. Hiperglisemi diyabetik hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksi-

yonlara yatkınlık oluşturabilir, ayrıca mikroorganizmaların (mantarlar, aerob ve anaerob bakteriler) virulansını da artırabilir. Ketoasidozda şiddetli enfeksiyonların insidansı artmaktadır. Ketoasidoz stafilkokların fagositoz yoluyla yutulmasını ve bakterisidal aktiviteyi baskılamaktadır.

v. CD4+/CD8+ oranı genellikle azalmıştır; optimum metabolik kontrolle bu oran normale dönmektedir. Bu da insülin yetersizliğinin rolünü düşündürmektedir. İyi metabolik kontrol sağlanan hastaların tüberküloz, tetanoz, difteri, trikofiton, streptokok, proteus ve kandida gibi farklı antijenik uyarınlarla karşılaşmaları durumunda sekonder immün yanıtın hızla arttığı görülmüştür. Bu da normal T lenfosit fonksiyonlarının bir sonucudur. Hiperkolesterolemi T lenfosit fonksiyonlarını bozabilmektedir. Çinko eksikliği T hücre fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Yine NK hücre fonksiyonlarının da bozulduğu bildirilmiştir. Nötrofillerde enfeksiyona yetersiz bakterisidal yanıt mevcuttur.

vi. Metabolik kontrolü iyi olmayan diyabet hastalarında söz konusu olabilen uzun süreli hücrel immünite bozuklukları (T lenfositler, makrofajlar) hücre içi enfeksiyon ajanlarının (mikobakteriler, listeria, brusella, legionella gibi) bu hastalarda ağır enfeksiyonlara yol açmalarına neden olabilmektedir.

vii. Diyabetik çocuklarda polimorf nüveli lökosit (PMNL) kemotaksisi, adherens, fagositoz ve öldürme fonksiyonları bozulmuş ve serumda bulunan kemotaktik faktörler azalmıştır (metabolik kontrolü kötü olanlarda). Bozulmuş olan kemotaksi, adherens, fagositoz ve hücre içi öldürme insülinle (iyi metabolik kontrolle) düzeltilmektedir.

Diyabetli hastalarda nötrofil kemotaksisi orta derecede baskılanmıştır. Ancak lökositlerle ilişkili bu bozuklukla hastanın yaşı, diyabetin kontrol altında tutulma derecesi, serum glukoz, kolesterol, trigliserit ve kreatinin konsantrasyonları arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yine Hill ve ark (10) nötrofillerde olduğu gibi diyabetli hastaların monositlerinde de baskılanmış bir kemotaktik yanıtın olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca diyabetli hastaların lökositlerinin glukoz içeren bir ortamda insülin ile inkübasyona tabi tutulması lökosit kemotaksisindeki bozukluğu normale döndürmektedir. Öte yandan hiperglisemik serumlar diyabetli hastaların lökositlerinin Candida albicansı öldürme yeteneklerini baskılayarak normal kişilerin lökositlerinde böyle bir etki oluşturmamaktadır. Yine diyabetli hastaların normal kan glukoz düzeylerine sahip olan yakınlarında

da lökositlerin kemotaktik yanıtının bozulmuş olduğu ortaya konmuştur (9).

Tip 2 diyabetli hastaların PMNL'deki süperoksit dismutaz aktivitesi kontrol gruplarına göre %41 azalmıştır. Tip 2 diyabetli hastaların Glutathione peroksidaz (GSHPx) ve glutathion redüktaz (GR) aktiviteleri kontrol değerlerinin %73.04% ve %81.12'si kadar bulunmuştur. Katalaz aktiviteleri arasında fark yoktur. Thiobartitürik asitle reaksiyona giren ürünlerde ise anlamlı düzeylerde artış (normal değerlerin %141.37'ü kadar) söz konusudur (8-11).

Diyabetteki makrofaj fizyolojisini iki farklı mekanizma etkilemektedir. Birincisi; makrofajlarda bulunan insülin reseptörlerinin doyumunluğa ulaşamaması, ikincisi ise; makrofaj yüzeylerinde ileri derecede glikolize olmuş olan son ürünlerin oluşumuna bağlı dolaylı etkidir. Bu ikinci etki muhtemelen reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumundan sorumludur, çünkü uzun süreli insülin tedavisiyle baskılanmamaktadır. İşte bu nedenlerle diyabetli hastalarda saptanan bu baskılanmış kemotaktik yanıt tedavi yetersizliğine ya da metabolik bozukluklara sekonder olarak ortaya çıkan bir durum olmayıp primer bir bozukluk gibi görünmektedir (9,13,14).

b) Diyabet komplikasyonları ve yerel faktörler

Vasküler yetersizlik ve nöropati diyabetli hastalarda enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar periferik dolaşımın bozulmasına, nisbi hipoksiye ve sonuçta anaerobik bakterilerin çoğalmasına, PMNL'lerin bakterilere karşı oksijene bağımlı fonksiyonlarının değişmesine yol açabilmektedir. Nöropati özellikle ayakta ülser ve enfeksiyona, mesanenin otonom innervasyonunun bozulmasına, dolayısıyla nörojenik mesaneye, idrar retansiyonuna ve bakteriüriye yol açabilmektedir. Yine diyabetik hastalarda mikroanjyopati nedeniyle antibiyotik emiliminin azalması, enfeksiyonun uzamasına yol açabilir (5-6).

Diyabetli hastalar çeşitli enfeksiyonlara yatkın gibi görünseler de bunu kanıtlayan ciddi çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu yatkınlık ise şimdiye kadar yeterince açıklanamamıştır. Her ne kadar bilimsel kanıtlar çok yeterli olmasa da çoğu hekim diyabetli hastaların enfeksiyonlara daha yatkın olduğuna, diyabetli hastalarda enfeksiyonların daha ağır seyrettiğine ve glisemik kontrolü bozduğuna inanmaktadır. Tüberküloz, kadınlarda asemptomatik bakteriüri, amfizematöz kolesistit, amfizematöz piyelonefrit, malign eksternal otit, rinoserebral mukormikoz, akut papiller nekroz gibi bir takım enfeksiyonlar

diyabetlilerde daha sık görülmektedir. Ayak enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları diyabetlilerde önemlidir. Diyabetlilerin neden enfeksiyonlara daha yatkın olduğu çok açık değildir: Her ne kadar diyabetlilerde humoral immün sistem bozulmamış gibi görünse de PMNL'in fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için erken ve kesin tanının konması, etkenin gösterilmesi, doğru antimikrobik ajanın seçilmesi, eşlik eden diyabetle ilişkili metabolik bozuklukların düzeltilmesi ve gerektiğinde gecikmeden cerrahi girişimlerin yapılmasına bağlıdır. Direnci ve enfeksiyona yanıtı belirleyen normal konakçı savunma sistemlerinin sürebilmesi ve çeşitli enfeksiyonların önlenmesi için gerekli olan en önemli faktör diyabetlilerde glisemik kontrolün başarılı bir şekilde yürütülmesidir (2,3,5,6).

3. Diyabet Hastalarında Görülen Önemli Enfeksiyon Hastalıkları

I. Diabetes Mellitusta Cilt Enfeksiyonları

İnsülin öncesi dönemde diyabet hastalarında fronküloz, karbonküloz ve erisipel gibi piyodermiler diyabetik olmayanlara oranla oldukça sık olarak görülmekteydi. Günümüzde ise bu tür enfeksiyonlar diyabet hastalarında önemli bir morbiditeye yol açmamaktadırlar ve sık olarak görülmemektedirler. Ancak diyabet hastalarında hayatı ve ekstremiteleri tehdit edebilen düzeylerde ciddi seyrebilen enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir (15).

a) Kandida enfeksiyonları

Diyabetlilerde mantar enfeksiyonları sıktır. Tip 2 diyabette glans penis ve vulvanın tutulumu daha yaygın bir durumdur. Vajinal kandidiyazis uzun süreli diyabeti olan hastalarda neredeyse kaçınılmaz bir durumdur. Mantar enfeksiyonları diyabet hastalarının ilk başvuru nedeni bile olabilmektedirler. Glukozüri esnasında vulvada kaşıntı en sık yakınılan durumdur. Başvuru esnasında vulvar eritem fisür oluşumu, satellit şeklinde püstüller, beyaz renkli vajinal akıntı saptanabilir. Kan şekerinin kontrol altına alınması önlemleriyle birlikte lokal ve bazen de sistemik anti-candidal ajanlarla tedavi edilirler (15).

Kandidaya bağlı angular stomatit çocuklarda sıkça erişkinlerde ise nadiren karşılaşılan bir durumdur. Tükürükteki glukoz konsantrasyonunun artmasının yol açtığı düşünülmektedir. Ağız kenarlarına yapışık bir biçimde, beyaz lor benzeri bir materyal şek-

linde veya yanak ya da damak mukozasında yer alan beyaz yamalar şeklindeki görünümüyle kolaylıkla tanınmaktadır. Tanı potasyum hidroksit preparatlarıyla doğrulanır. Tedavinin başarısı glisemik ve metabolik kontrole bağlıdır (2,3,15-17).

Diyabetik hastaların el ve ayaklarında görülen kandida enfeksiyonlarının sıklığı farklılık göstermektedir. Genellikle üç şekilde karşımıza çıkmaktadır: Kandida paronişisi, parmak aralıklarında görülen kandida enfeksiyonu ve tırnak yataklarında görülen kandida enfeksiyonları. Diyabetik hastalarda görülen kandida enfeksiyonları ve diğer fungal dermatolojik hastalıkların tedavisinde itraconazol emniyetli ve etkin bir biçimde kullanılabilir (18).

b) Phycomycetes Enfeksiyonları

Hiperglisemi genellikle patojen olmayan mikroorganizmaların hasar görmüş olan ciltlerde nadiren kangrene ve hatta amputasyona yol açabilecek bir biçimde enfeksiyon oluşturabilmelerine yol açabilir. Ayak ülserleri ve özellikle alt ekstremitelerinde iyileşmeyen cerrahi yaraları bulunan hastalar Phycomycetes enfeksiyonu komplikasyonu sergileyebilirler. Özellikle bu tür yaralar tedaviye yanıt vermediği durumlarda Phycomycetes enfeksiyonlarından şüphelenilmelidir (15,16,19).

Rinoserebral Mukormikoz

Özellikle kontrol altına alınamayan diyabeti, bu nedenle de ketoasidoz atakları geçiren hastalar derin mikotik enfeksiyonlara yatkındırlar. Özellikle nadir, ancak yaşamı tehdit eden mukormikoz enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Etken Zygomycetes sınıfından en sık olarak mukor ve rhizopus türleridir. Bu mantarlar doğada yaygın olarak bulunmakta, inhalasyon yoluyla alınmakta ve normalde alveolar makrofajlar tarafından yok edilmektedirler. Mikroorganizmalar vasküler yapılar yoluyla doku invazyonu yaparak tromboza ve iskemiye yol açabilme kapasitesine sahiptirler (2,3,19).

Nadir görülen ancak hayatı tehdit edebilen, daha çok diyabetik ketoasidoz olgularında ve ya diğer zayıf düşmüş hastalarda karşımıza çıkan bir mantar enfeksiyonudur. Tanı büyük oranda hastalıktan şüphe edilmesiyle konur. Erken tanı morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Tipik başvuru şekli tek taraflı baş ağrısı, ateş ve yüz ağrısıyla birlikte koyu-siyah renkli burun artıkları ya da burun türbinatlarında, septumda veya damakta pü şeklindeki akıntılardır. Tek taraflı baş ağrısı, burun tıkanıklığı (konjesyon), yüzde ağrı veya şişme ile karşımıza çıkan diyabet olgularında muhakkak akla getirilmelidir. Eğer nazal

sürüntülerde hif görülmezse, enfekte dokudan hemen biyopsi yapılması gerekmektedir. Bizmut bileşikleri, tetrasiklinler ve bazı diğer ilaçlar dil ve damak üzerinde siyah renkli ince bir tabaka oluşturabilir, ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Tedavi edilmediğinde enfeksiyon sinüslere, damağa, orbitaya yayılabilmektedir. Hastaların 2/3'ünde serebral tutulum söz konusudur. Asit-baz dengesinin düzeltilmesi, glisemik kontrolün sağlanması, nekrotik dokunun agresif bir biçimde temizlenmesi ve intravenöz amfoterisin hızla uygulanması gereken tedavilerdir. Hızlı ve yoğun bir biçimde tedaviye başlanmalıdır ve bu hastaları tedavi eden ve izleyen ekibe enfeksiyon hastalıkları ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları da katılmalıdır. Tedavi cerrahi girişim, amfoterisin B, metabolik bozuklukların düzeltilmesinden ibarettir. Amfoterisin B öncesi mortalite %90'lara kadar varabilmekteydi. Daha sonra ise %15-50'ye kadar düşürülebilmektedir (2,3,4,19).

Tüm mantar enfeksiyonlarına diyabet hastalarında sıkça rastlanmamaktadır. Diyabet hastalarının çoğu özellikle metabolik kontrolü iyi olanlar mantar enfeksiyonları açısından belirgin derecede artmış bir riske sahip değillerdir. Ancak özellikle mukokütanöz kandidiyazis ve invazif zigomikozis gibi çeşitli mantar enfeksiyonlarına diyabetlilerde kesinlikle sıkça rastlanmaktadır ve bu enfeksiyonlar diyabetlilerde oldukça ağır seyretmektedir. Diğer mantar enfeksiyonlarının sıklığı ise hafif düzeylerde artmış olabilir (2-6).

c) Pseudomonas enfeksiyonları

Malignant eksternal otit

Malignant eksternal otit, özellikle yaşlı diyabet hastalarında dış kulak yolunda ciddi düzeylerdeki ağrı ve purulan akıntıyla karşımıza çıkan dış kulak yollarında nadir ancak ciddi boyutlarda görülen bir pseudomonas enfeksiyonudur. Enfeksiyonun dış kulak yolunda selülit tarzında başladığı ancak doğal ayrışma yollarıyla kırık ve kemik dokulara ulaştığı düşünülmektedir. Daha fazla yayılım gösterdiğinde ise fasiyal sinir başta olmak üzere kranial sinirleri etkileyebilmektedir. Etkilenen bireylerin yaklaşık olarak yarısı bu enfeksiyon nedeniyle ölmektedirler. Tedavi yaklaşımı, cerrahi temizlik ve antipseudomonal antibiyotiklerin gerektiğinde sistemik olarak olmak üzere kullanımıdır. Bu hastalar basit kulak damlalarıyla tedavi edilmeyip KBB uzmanının gözetimi altında uygun anti-bakteriyel ilaçlarla tedavi edilmektedirler (19-21).

Malignant eksternal otitten daha yaygın olarak

karşımıza çıkan pseudomonas enfeksiyonları ise baş parmak aralığının enfeksiyonu ve tırnak altlarındaki kolonizasyondur. Onikomikozu olan hastalarda tırnak yatağından yükselmekte ve oluşan boşlukta yeşil renkli boyanmayla birlikte pseudomonas kolonizasyonu gerçekleşmektedir. Yine psedomonaslar diğer dermatofitlere benzer şekilde parmak aralıklarında enfeksiyon oluşturabilmektedirler. Wood's lambasıyla ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilmektedir. Seyreltilmiş sirke ile yüzeysel enfeksiyonlar tedavi edilebilirken ilerlemiş selülitlerde ilk seçilecek tedavi siprofloksasin gibi görünmektedir (19-21).

d) Dermatofitozlar

Her ne kadar diğerlerine göre daha sık olarak ortaya çıkmasa da diyabetli hastalarda görülen dermatofitozlar özel öneme sahiptirler. Ortaya çıkış şekilleri ve tedavi yaklaşımları diyabeti olmayan diğer hastalar gibidir (15,16).

e) Selülit, nekrotizan fasiit ve yara enfeksiyonları

Nekrotizan fasiit ve selülit sıklıkla diyabete eşlik etmektedir (bir çalışmada %75). Grup B ve G streptokok enfeksiyonları diyabetlilerde diğer gruplardan daha fazla görülmektedirler. Periferik nöropati nedeniyle diyabetik hastalar özellikle alt ekstremitelerde ki travmalara daha yatkındırlar (15,16).

Ayak enfeksiyonları

Bakteriyel ayak enfeksiyonları DM'lü hastalarda oldukça sık karşılaşılan (diyabetli hastaların yaklaşık olarak %25'i) ve ciddi seyreden bir komplikasyondur. Diğer tüm komplikasyonlardan daha fazla süreli hastane yatışlarına neden olmaktadır ve ayrıca diyabetik hastaların en sık olarak acil servise başvurma nedenlerinden bir tanesidir. Travma dışı oluşan amputasyonların %50-70'i diyabet hastalarında gerçekleşmektedir. Diyabet hastalarında gerçekleşen amputasyonların en azından %50'sinin önlenebileceği tahmin edilmektedir (7).

Diyabetli hastalarda ayak mekaniğini olumsuz yönde etkileyen yumuşak doku bütünlüğünün kaybolması, tip 1 diyabetli hastalarda cilt mikroflorasındaki değişiklikler ve PMNL' deki fonksiyon bozukluğu gibi faktörlerin bir araya gelmesine ilaveten periferik nöropati, diyabetik vaskülopati ve diyabetik osteoartropati gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları diyabetli hastaların özellikle ayak yumuşak doku enfeksiyonlarına yatkın olmasına katkıda bulunmaktadır. Diyabetik ayak ülserlerinin çoğu yumuşak dokular üzerindeki anormal basınç nedeniyle oluşmaktadır. Otonomik nöropati kan akımının azalmasına derinin dehidrate kalarak kurumasına ve çatlamasına yol açarak

mikroorganizmaların girişini kolaylaştırmaktadır. Ülser açısından en hassas olan bölgeler ilk üç metatarsal başı ve ayak başparmağının medial plantar kısmıdır. Ayakta bir ülser oluşması her zaman enfeksiyon geliştiği anlamına gelmemektedir. İskemi ve enfeksiyon belirtileri bulunmadıkça çoğu ülser söz konusu basıncın ortadan kaldırılmasıyla düzelebilmektedirler. Bu nedenle de basınç oluşturan güçlerin ve ayağa giyilen eşyaların dikkatli bir biçimde incelenmesini gerektirmektedir. Ağır olgularda bir diz altı atel ya da alçısının yerleştirmesini gerektirebilmektedir. Kullanılan alçı ya da atel hastanın gereksinimlerini karşılayacak nitelikte olmalıdır ve haftada bir değiştirilmelidir. Bu yaklaşımla ayak ülserlerinin %90'ı beş hafta içerisinde iyileşebilmektedir (7,22).

Diyabetik ayak ülserlerinde enfeksiyona yol açan ajanlar genellikle birden fazla sayıdadır. Bu nedenle geleneksel yara yüzeyi sürüntülerine ilaveten hem anaerob ve hem de aerob mikroorganizmalar için derin doku kültürlerinin alınması gereklidir. Kültürlerde en sık olarak üretilen mikroorganizmalar Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, streptokok türleri, grup D enterokoklar, gramnegatif basiller ve anaerobik mikroorganizmalardır (7,22,23).

Enfekte diyabetik ayak ülseri ile karşılaşan hekimler öncelikle enfeksiyonun lokalize olup olmadığını belirlemelidirler. Eğer yayılım gösteren bir yumuşak doku enfeksiyonu söz konusu ise enfeksiyonun yayılım derecesi belirlenmeli ve ölü doku mevcudiyeti araştırılmalıdır. Bu amaçla diyabetik ayak enfeksiyonları evrenmelidir. Bu saptamalar antibiyotiklerle, cerrahi yöntemlerle ya da her ikisiyle birlikte gerçekleştirilecek olan tedavilerin temelini oluşturmaktadırlar. Yaşam belirtisi göstermeyen dokuların antibiyotik tedavisine başlanmadan önce temizlenmesi oldukça önemlidir. Başlangıç tedavisi siprofloksasin, metranidazol ya da amoksisilin-klavunolik asit gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerle gerçekleştirilebilir. Ancak kültür sonuçları yakın takip edilerek spesifik tedavi bir an önce başlatılmalıdır. Tedavi en azından iki-dört hafta kadar sürdürülmelidir, ancak osteomyelit gibi komplikasyonların varlığında ise tedaviye aylarca devam etmek gerekebilmektedir. Arteriyel dolaşımın bozuk olması, enfekte kemiklere antibiyotiklerin yeterince ulaşmaması tedaviyi güçleştirir. DM'lü hastalarda amputasyon gerekliliği genellikle inflamasyonun yayılım derecesiyle belirlenmektedir. Bu da diyabetik ayak enfeksiyonlarının önemini altını bir kez daha çizmektedir. Bu nedenle

de antibiyotik tedavisinin geç kalınmadan hemen başlatılması gerekmektedir (7,22,23).

DM'lü hastalardaki çeşitli cilt ve ayak enfeksiyonlarında sıkça kullanılan antibiyotiklerden bir tanesi de doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından daha yüksek oranlarda seyreden siprofloksasindir (24,25). Ayrıca siprofloksasinin inflamasyonlu dokulara da inflamasyon olmayan dokular kadar penetre olabildiği gösterilmiştir (24,25). Topikal olarak uygulanan rekombinant insan trombosit kökenli büyüme faktörü-BB (becaplermin) yeni ve etkin bir farmakolojik tedavi yaklaşımıdır (26).

Selülitte başvuran diyabet hastalarının nekrotizan fasiit açısından dikkatli bir şekilde incelemeleri gerekmektedir. Büller, hızlı ilerleme, krepitasyon ve yüzeylerde hiperestezi varlığında kuvvetli bir biçimde nekrotizan fasiit olasılığı akla getirilmelidir. Lokal bulgularına göre daha ciddi düzeylerde ateş ve lökositoz eşlik edebilir. MRI gerekebilir. Uterus, vajina, uyluk ve rektus kasları gibi sessiz enfeksiyon bölgeleri gözden kaçırılmamalıdır. Hastalar gram-negatif enterik bakterileri, anaerob mikroorganizmaları, stafilokokları ve streptokokları kapsayan çoklu antibiyoterapi yaklaşımıyla tedavi edilmelidirler. Nekrotizan fasiit söz konusuysa eksplorasyon ve debridman amacıyla acil cerrahi girişim gereklidir (7,22,23).

Tropikal diyabetik el sendromu

Diyabet hastalarında enfeksiyonların daha sık olabileceği ve daha ciddi seyredebileceği daha önce bildirilmiştir. Özellikle ayak enfeksiyonlarının önemli ölçüde morbidite ve mortalite nedeni olduğu iyi bilinmektedir. Ciddi el kaynaklı sepsisler ise daha az bilinen bir durumdur ve nadiren de olsa tropikal bölgelerde karşımıza çıkabilmektedir. Tropikal ülkelerden ortaya çıkış şekli ve klinik bulguları oldukça benzerlik gösteren farklı olgular bildirilmiştir. İlk defa 1984 yılında Akintewe ve ark. tarafından bildirilmiş olup genellikle öncesinde hafif dereceli yaralanmalar, düşük sosyoekonomik koşullar, kötü diyabet kontrolü, geç başvurma gibi katkıda bulunan faktörler bulunmaktadır. Kadınlarda daha sıkça görülmektedir. Prognozu kötüdür. Amputasyon engellilik durumu ve sıklıkla ölümlü sonuçlanabilmektedir. Tanzanya'dan bildirilen bir çalışmada yer alan dört hastanın tamamının da ölümlü sonuçlandığı belirtilmiştir. Daha önceki yıllarda batı ülkelerinden de benzer olgular bildirilirken, son zamanlarda bildirim yoktur. Artık tamamen tropikal ülkelerde görülmektedir ve bu nedenle de tropikal diyabetik el sendromu şeklinde isimlendirilmesi önerilmiştir (27-31).

II. Amfizematöz kolesistit

Gaz üreten mikroorganizmaların oluşturduğu nadir bir hastalıktır. En yaygın olan etken Clostridium perfringens'tir. Hastalığın patognomonik bulgusu, enterik bir fistül olmaksızın direkt grafide safra kesesi lümeninde, duvarında ya da bilier sistemin diğer kısımlarında gazın görülmesidir. Semptom ve bulguları benzerlik göstermesine rağmen akut kolesistit ile arasında bir takım farklılıklar vardır. Daha çok erkeklerde görülmektedir ve safra taşlarıyla yakından ilişkili değildir. perforasyon daha yaygındır. Diabetes mellitus sıklıkla (%38) hastalığa eşlik etmektedir. Patogenezinde lokal iskeminin rol oynadığı düşünülmektedir. Tipik radyolojik görüntüsü tanıda anahtar rolü oynamaktadır. Mortalitesi %15 civarlarındadır. İntravenöz penisilin ve karın içi mikroorganizmalara yönelik geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir ve cerrahi açıdan uyanık olunmalıdır (6,32,33).

III. İdrar yolu enfeksiyonları

DM'lü hastalar İYE açısından farklı bir epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik bir profil sergilememektedirler. Ancak diyabetik hastalar diyabetik olmayanlara göre daha sık olarak asemptomatik bakterüri tablosu sergilemektedirler ve daha sık olarak üriner kateter kullanmak zorunda kalmaktadırlar. DM'lü hastalardaki üriner sistem enfeksiyonu sıklığı diğer popülasyonlardan daha fazla değildir, enfeksiyon etkenleri de farklılık göstermemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda elde edilen klinik kanıtlar diyabetli hastalardaki İYE'nin tedavisinin güç olduğunu ortaya koymaktadır. Nörojen mesane ve glukozüri mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. En sık karşılaşılan ajanlar Pseudomonas türleri, grup B streptokoklar, Candida albicans ve Torulopsis glabrata'dır. Diyabetli hastalarda görülen İYE diyabetik ketoasidoz, sepsis, perinefrik apse, amfizematöz kolesistit, amfizematöz piyelonefrit ve papiller nekroza yol açabilirler. Alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi diyabetik olmayanlarda olduğu gibidir. Ancak bu hastaların yakın izlemi gerekir. Üst üriner sistem enfeksiyonları ya da metabolik bozukluklarla seyreden İYE'li hastalar hastaneye yatırılarak intravenöz antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler. Böbrek fonksiyonlarına zarar vermemek için kontrast maddelerden kaçınılmalıdır. Perinefrik apseden şüphelenilirse CT ya da US ile görüntüleme yapılarak gerekirse apse materyali boşaltılmalıdır (34,35).

IV. Akciğer enfeksiyonları

Diyabet hastaları S. aureus, S. pneumoniae, B Grubu streptokoklar, Klebsiella, E. Coli ve Legionella

pneumophila gibi yaygın olan toplum kökenli ajanların ya da gram-negatif organizmaların ve aspergillozis, mucormycosis gibi bazı fungal ajanların oluşturduğu pnömoni tabloları geliştirebilmektedirler. Her ne kadar bunların sıklığı genel popülasyona göre belirgin derecede yüksek olmasa da morbiditeleri yüksektir. Diyabetli hastalarda pnömoni geliştiğinde ise sıklıkla ciddi seyrederek, sepsis ya da metabolik komplikasyonlara yol açabilmektedirler. Bu nedenle de hastaların yatırılarak intravenöz antibiyotiklerle tedavi edilmeleri şarttır. Ampirik tedavi eritromisine ilaveten ikinci ya da üçüncü kuşak bir sefalosporin ile başlatılabilir. Ancak, metisiline dirençli *S. aureus* ve *klebsiella* gibi ajanlar diyabetlilerde sıklıkla nozokomiyal pnömoniye yol açabileceğinden ampirik olarak seçilen antibiyotikler bu ajanlara karşı da etkili olmalıdır (2,3,5,36).

V. Tüberküloz

Savunma sistemleri baskılanmış olan diyabetik hastalar sadece enfeksiyonlara daha yatkın olmakla kalmayıp aynı zamanda da enfeksiyon hastalıklarını daha ağır geçirmektedirler. Diyabetli hastalarda sıkça görülen enfeksiyonların başında tüberküloz gelmektedir. Şili’de diyabetliler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada 10 yıl içerisinde gerçek tüberküloz geçirme riski tip 1 diyabetliler için %24.2 olarak bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerdeki tip 2 diyabetlilerin ise %5-10’unda akciğer tüberkülozu geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Çoğu merkez tüberkülozdan özel bir durum olarak bahsetmektedirler. Toplumlarında tüberkülozu başarılı bir şekilde ortadan kaldırmış olan Amerikan Göğüs Cemiyeti ve CDC (the American Thoracic Society ve Centers for Disease Control) diyabetli hastalardaki tüberkülozu ayrı bir kategoride sınıflamışlardır ve PPD pozitif olan diyabetlilere izoniazid ile kemoprofilaksi uygulamaktadırlar (2,3,37,38).

Hastaların çoğu ilerlemiş evredeki bir hastalıkla başvurmaktadırlar ve alt loblar daha fazla oranlarda etkilenmektedir. Hastalık çoğunlukla reaktivasyon tipindedir. Kavite oluşumu, direk bakıda görülme/kültürde üretilme olasılığı daha yüksek, buna karşılık toksik semptom ve bulgular yoktur. Hiperglisemide kemoterapi etkisizdir. Çeşitli nedenlerle oral antidiyabetikler etkisiz olduklarından tüberkülozu olan diyabetli hastalar muhakkak insülinle tedavi edilmelidirler. Tüberkülozda pankreas doku ve fonksiyon kaybı söz konusu olup bu durum karşımıza endokrin pankreas yetersizliği ve tüberküloz pankreatit olarak çıkar. Tüberkülozda negatif nitrojen dengesini dü-

zeltmek, tüberküloz tedavisini kolaylaştırmak, yeni enfeksiyonları ve reaktivasyonu önlemek için yüksek kalorili ve yüksek proteinli diyet gereksinimi vardır (39,40).

Diyabette antitüberküloz ilaçların etkileşimleri ve yan etkileri önemlidir. Rifampisin antitüberküloz ilaçların metabolizmasını hızlandırır ve tek başına insülin gereksinimini artırır. İzoniazid ise sülfanilüreleri antagonize eder ve nadiren pankreatite yol açabilir. Antitüberküloz ilaçlar karbonhidratların barsaktan emiliminde bozukluk oluşturabilirler. Tüberküloz ve/veya diabetes mellitus ile ilişkili ya da antitüberküloz tedavi tarafından oluşturulan ilişkili karaciğer hastalığı karşımıza çıkabilir. Tüberküloz, pankreas hastalığı ve karaciğer hastalığında oral antidiyabetik ilaçlardan sülfanilüreler kontrendikedir. İştah kaybı, tartı kaybı ve glukoz malabsorbsiyonunda ise biguanidler kontrendikedir (37-40).

Kural

Eğer diyabet kontrol altına alınamıyorsa tüberkülozu düşününüz, eğer tüberküloz kontrol altına alınamıyorsa diyabeti düşününüz.

VI. Diğer

Diyabet hastalarında özellikle üç baş-boyun enfeksiyonuna yatkınlık söz konusudur: rinoserebral mukormikoz, postoperatif endoftalmit, and malignant otitis eksterna. Rinoserebral mukormikoz burun pasajında ve sinüslerde başlayarak sıklıkla orbita ve serebruma yayılan, hayatı tehdit eden ciddi bir enfeksiyondur. Vitral içeriğin enfeksiyonu olan endoftalmit bakteremi, travma ya da enfeksiyona sekonder olarak karşımıza çıkabilmektedir. İnvazif otitis eksterna ya da diğer adıyla malignant eksternal otit yumuşak dokuda başlayarak komşu kemik dokulara yayılan ciddi bir enfeksiyondur.

Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonuna sahip DM’lü çocuklar HP enfeksiyonu olmayanlara oranla daha fazla insülin gereksinimi (1.2Ü/kg-0.9Ü/kg) duymaktadırlar ve HbA1C ortalamaları daha yüksektir (14.9’a karşılık 11.2). Bunun nedeni HP’nin mide inflamasyonuna yol açarak sitokin üretimini artırması olabilir (41).

Diyabetli kadınlar diğer hastalıklara bağlı olan ölümlerden daha fazla oranlarda [örneğin; “The U.S. Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) verilerine göre meme kanserinde 3 kat daha fazla] ölüm riskine sahiptirler. Bunun bir açıklaması çok daha yüksek oranlarda influenza enfeksiyonu ve pnömoniye maruz kalmaları olabilir. Çünkü diyabetli hastalar genel popülasyona göre 4 kat daha fazla

oranda influenza enfeksiyonu ve pnömoni nedeniyle ölüm riski taşımaktadırlar (42).

Gram negatif periodontal enfeksiyonlar insülinin etki etmesini önleyen lipopolisakkarit sayesinde insülin direncine yol açmaktadırlar (43).

Diyabetli gebelerde Grup B streptokok kolonizasyon riski çok daha yüksektir. Bu da yenidoğan döneminde önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (44).

Eiknella corrodens ağız florasında yaygın olan bir bakteridir, genellikle enfeksiyon etkeni değildir. Ancak kan şekere bakma sonrasında parmak emme alışkanlığı olan kötü kontrollü diyabeti olan iki çocukta ciddi, antibiyotiklere iyi yanıt vermeyen cilt enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir. Korunma ve iyi diyabet kontrolü en iyi çözümdür (45).

Kaynaklar

1. King Sun Leong and Philip Weston. Diabetes illustrated: An illustrated guide to diabetes and its complications. London, UK, 2001, Current Medical Literature Ltd. Türkçe çeviri Uzm. Dr. Halil Sağlam, çeviri editörü Prof. Dr. Ömer Tarım. Tümay Matbaacılık Ltd Şti. İstanbul, 2002.
2. Edwards JE, Tillman DB, Miller ME, Pitchon HE: Infection and diabetes mellitus. West J Med 1979;130:515-521.
3. Garrison MW, Campbell RK. Identifying and treating common and uncommon infections in the patient with diabetes. Diabetes Educ 1993;19:522-9
4. Cheah JS, Thai AC, Alli R, Chan L, Wang KW, Yeo PP. Infections in diabetes with special reference to diabetics in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1985;14:240-6
5. Larkin JG, Frier BM, Ireland JT. Diabetes mellitus and infection. Postgrad Med J 1985;6:233-37.
6. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. Diabetes Care 1980;3:187-97.
7. Ronald W. Quenzer. Diabetic foot and osteoarthricular infections. In: Infectious Diseases in Emergency Medicine, 2nd ed. JC Brillman and RW Quenzer (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.
8. Ptak W, Klimek M, Bryniarski K, Ptak M, Majcher P. Macrophage function in alloxan diabetic mice: expression of adhesion molecules, generation of monokines and oxygen and NO radicals. Clinical & Experimental Immunology 1998;114:13-18.
9. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their non-diabetic first-degree relatives. Diabetes 1976;25:880-3.
10. Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL, Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. Clin Immunol Immunopathol 1974;2:395-403
11. Muchova J, Liptakova A, Orszaghova Z, Garaiova I, Tison P, Carsky J, Durackova Z. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine 1999;16:74-78.
12. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1987;30:132-43.
13. Miller ME, Baker L. Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus: humoral and cellular aspects. J Pediatr. 1972;81:979-82.
14. Mowat AG, Baum J. Polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in patients with bacterial infections. Br Med J. 1971;3:617-9.
15. Smith AJ, et al. Soft tissue infections and the diabetic foot. Am J Surg 1996;172:7S-12S.
16. Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. J Am Acad Dermatol 1992;26:408-410.
17. Knight L, Fletcher J. Growth of Candida albicans in saliva: Stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. J Infect Dis 1971;123:371-377.
18. J. Verspeelt. Safety of Itraconazole in Diabetic Patients. Dermatology 1999;198:382-384
19. Oakley LA, Fisher JF, Dennison JH. Bread mold infection in diabetes. The life-threatening condition of rhinocerebral zygomycosis. Postgrad Med 1986;80:93-6, 99, 102.
20. Petrozzi JW, Warthan TL. Malignant external otitis. Arch Dermatol 1974;110:258-260.
21. Wilson DF, Pulec JL, Linthicum FH. Malignant external otitis. Arch Otolaryngol 1971;93:419-422.
22. Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. Foot infections in patients with diabetes. Am Fam Physician 1997;56:195-202.
23. Grayson ML. Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. Infect Dis Clin North Am 1995;9:143-61.
24. Peterson LR, Lissack LM, Canter K, Fasching CE, Clabots C, Gerding DN. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. Am. J. Med. 1989; 86:801-808.
25. Muller M, Brunner M, Hollenstein U, Joukhadar C et al. Penetration of Ciprofloxacin into the Interstitial Space of Inflamed Foot Lesions in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999;43:2056-2058.
26. Embil JM, Papp K, Sibbald G, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. Wound Repair Regen 2000;8:162-8.
27. Gill GV, Famuyiwa OO, Rolfe M, Archibald LK. Tropical diabetic hand syndrome. Lancet 1998;351:113-4
28. Akintewe TA, Akanji AO, Odusan O. Hand and foot ulcers in Nigerian diabetics--a comparative study. Trop Geog Med 1983;35:353-56.
29. Akintewe TA, Odusan O, Akanji O. The diabetic hand--5 illustrative case reports. Br J Clin Proc 1984;38:368-71.
30. Archibald LK, Gill GV, Abbas Z. Hand sepsis in Tanzanian

- diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:607-10.
31. Mann RJ, Peacock JM. Hand infection in patients with diabetes mellitus. *J Trauma* 1977;17:376-80.
 32. Garcia-Sancho Tellez L, Rodriguez-Montes JA, Fernandez de Lis S, Garcia-Sancho Martin L. Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2144-8.
 33. Cheah JS, Thai AC, Alli R, Chan L, Wang KW, Yeo PP. Infections in diabetes with special reference to diabetics in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1985;14:240-6.
 34. M. Bonadio. Urinary Tract Infection in Diabetic Patients. *Urologia Internationalis* 1999;63:215-219.
 35. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:735-50.
 36. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
 37. Dhirawani MK, Store SD, Rajade BS, Kadi UM. Management of diabetes in pulmonary tuberculosis. *J Postgrad Med.* 1973;19:68-76.
 38. Perret L. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Scand J Respir Dis Suppl.* 1970;72:68-71.
 39. Doost JY, Vessal K. Pulmonary tuberculosis in diabetes mellitus. *Trop Geogr Med* 1975;27:351-3.
 40. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration.* 2001;68(6):595-600.
 41. Begue, Rodolfo E. Helicobacter pylori Infection and Insulin Requirement among Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 1999;103:1277.
 42. Marble Michelle. Diabetic women at greater risk of death from other diseases. *Women's Health Weekly* 1995;2:6.
 43. Key Sandra W. Bacteria From Gum Infections Associated With Diabetes, Chronic Lung Disease. *World Disease Weekly Plus*, 03/29/99-04/05/99;3/4:19.
 44. Ramos E, et al. Group B streptococcus colonization in pregnant diabetic women. *Obstet Gynecol* 1997;89:257-60.
 45. Ron Newfield et. al. Licking fingertips after testing blood may lead to uncommon infection. *Diabetes Forecast*, 1996;49:55.