T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN DİYABETİK HASTALARDA NAZAL FLORA

Dr. Eda URAL KARAMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Habib BİLEN

ERZURUM-2021

ONAY

‘’Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Diyabetik Hastalarda Nazal Flora’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 31.05.2016 tarih ve 4 numaralı oturumun 4 numaralı bendinde görüşülmüş ve Dr. Eda Ural Karaman’ın tez yöneticiliğini Prof. Dr. Habib Bilen’in yürütmesi kararı alınmıştır.

‘’Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Diyabetik Hastalarda Nazal Flora’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 04.02.2020 tarih ve 1 numaralı oturumunda görüşülmüş ve 7 numaralı kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘’Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Diyabetik Hastalarda Nazal Flora’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.03.2020 tarih ve 3 numaralı oturumun 12 numaralı kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY….. ..... **i**

TABLOLAR DİZİNİ ….. ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**

TEŞEKKÜR..... **viii**

ÖZET..... **ix**

ABSTRACT..... **xi**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER..... **3**

2.1. Diabetes Mellitus..... 3

2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi 3

2.1.2 Tanısı ve Sınıflandırılması..... 3

2.1.3 Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon..... 7

2.2. Nazal Mukoza 8

2.2.1 Nazal Mukozanın Anatomik ve Histolojik Yapısı..... 8

2.2.2 Nazal Mukozanın Fizyolojisi..... 8

2.2.3 Nazal Mukozanın Normal ve Patojen Florası..... 9

2.3. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları..... 10

2.3.1 Tanım 10

2.3.2 Sınıflama ve Yönetim 10

3. GEREÇ VE YÖNTEM 13

4. BULGULAR 15

5. TARTIŞMA 27

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 34

KAYNAKLAR 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı 4

Tablo 2. Soğuk Algınlığı İle İlişkili Virüsler 10

Tablo 3. Hasta Grubu Karakteristik Özellikleri 15

Tablo 4. Kontrol Grubu Karakteristik Özellikleri 16

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Sosyo-demografik Veri Karşılaştırılması 16

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubu Patojen Dağılımı 17

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Patojen Kıyaslaması 19

Tablo 8. Diyabet Hastalarında Yaş-Patojen İlişkisi 20

Tablo 9. Diyabet Hastalarında Hastalık Süresi-Patojen İlişkisi 22

Tablo 10. Diyabet Hastalarında HbA1c-Patojen İlişkisi 24

Tablo 11. Diyabet Hastalarında Ek Hastalık-Patojen İlişkisi 26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabet Hastalarında Yaş-Patojen Grafiği 21

Şekil 2. Kontrol Grubunda Yaş-Patojen Grafiği..... 21

Şekil 3. Diyabet Hastalarında Hastalık Süresi-Patojen Grafiği 23

Şekil 4. Diyabet Hastalarında HbA1c oranı-Patojen Grafiği..... 25

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1C : Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

ADA : American Diabetes Association

AOM : Akut Otitis Media

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DUSG : Doppler Ultrasonografi

EMB : Eosin Metilen Blue

GDM : Gestational Diabetes Mellitus

GLUT-2 : Glukoz Transporter-2

HbA1C : Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

HDL : High-Density Lipoproteins

HHNK : Hiperglisemik Hiperosmalar Non-Ketotik Koma

HT : Hipertansiyon

IDF : International Diabetes Federation

KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok

LDL : Low-Density Lipoproteins

MRKNS : Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok

MRSA : Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

MSKNS : Metisiline Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok

MSSA : Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus*

PBP : Potansiyel Bakteriyel Patojen

S. EPİDERMİDİS : *Staphylococcus epidermidis*

S. AUREUS **:** *Staphylococcus aureus*

SDA **:** Sabouraud Dekstroz Agar

SVO **:** Serebrovasküler Olay

ÜSYE **:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca anlayışını ve yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışman Hocam Prof. Dr. Habib BİLEN'e teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta kıymetli Hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ile tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK ve Arş. Gör. Dr. Sümeyra Ebru UMUDUM'a teşekkür ederim.

İyi günde ve kötü günde var gücüyle yanımda olan değerli eşim Hasan'a, biricik oğlum Tuna'ya, yaşamım boyunca desteğini her zaman arkamda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve üzerimde ödenmez emekleri olan tüm öğretmenlerime teşekkürü borç bilirim.

Eda URAL KARAMAN

ÖZET

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN DİYABETİK HASTALARDA NAZAL FLORA

Amaç: Çalışmamızda; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan diyabetik hastalarda nazal floranın (potansiyel bakteriyel patojenlerin) belirlenmesi amaçlandı. Mevcut patojenlerin belirlenmesi dar spektrumlu,hedefe yönelik tedaviler için yol gösterici olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye ve Endokrin polikliniği ile Dahiliye Endokrin servisine başvuran; daha önce Diabetes Mellitus Tip 2 tanısı almış, başvuru esnasında ÜSYE semptomları olan 18-65 yaş aralığında hastalar dahil edildi. Çalışmaya 53 hasta ve 53 kontrol grubu hastası alındı. Çalışmamızdaki her hastanın; sosyo-demografik özellikleri, ek sistemik hastalıkları, HbA1c düzeyleri kaydedildi. Sürüntü örnekleri, işlemden hemen önce serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlu kültür çubuğu ile her iki burun boşluğundan alındı. %5 Koyun Kanlı Agar, EMB Agar ve SDA besiyerlerine ekilerek 37 santigrat derecede 18-24 saatlik inkübasyon sonrası üremeleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuarında değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarının; sayıları, yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları benzerdi. Gruplar homojendi, istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. Hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla MSKNS üremesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla görüldü. Kontrol grubumuzda MRKNS üremesi diyabet olgularına göre fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hasta ve kontrol grubunda en fazla MRKNS üremesi tespit edildi. Diğer patojenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi. Diyabet hastalarında; hasta yaşı, hastalık süresi, HbA1c düzeyleri ve ek sistemik hastalık varlığının burun florasına istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.

Sonuç: Diyabet hastaları ile kontrol grupları arasında burun floraları açısından anlamlı fark gözlenmiştir. Hasta grubunda MSKNS, kontrol grubunda MRKNS en fazla üreyen bakterilerdir. Diyabet hastalarında; hastalığın süresi, HbA1c düzeyi, ek

sistemik hastalıkların, burun florası üzerinde anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Çalışmamızın bazı kısıtlıkları vardır. Çalışmamız nisbeten az sayıda hasta ve kontrol gruplarıyla yapılmıştır, tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalar dahil edilmemiştir, antibiyogram yapılmamıştır. Çalışmamız çok merkezli değildir. Ancak çalışmamızın güçlü yönü ÜSYE'li diyabetik hastalarda nazal florayı inceleyen ilk çalışma olmasıdır. İleride tüm diyabet tiplerindeki hastaların çalışmaya alındığı, daha geniş hasta ve kontrol gruplarıyla yapılacak, çok merkezli çalışmalar sayesinde diyabet hastalarının burun florasındaki değişimler daha ayrıntılı olarak saptanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: diabetes mellitus, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal flora

ABSTRACT

NASAL FLORA IN DIABETIC PATIENTS WITH UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Purpose: In our study; It was aimed to determine the nasal flora (potential bacterial pathogens) in diabetic patients with upper respiratory tract infection (URTI). Identifying existing pathogens will guide narrow-spectrum, goal-directed therapies.

Materials and Methods: In this study, patients between the ages of 18-65 years who were previously diagnosed with Diabetes Mellitus type 2 who applied to Erzurum Atatürk University Yakutiye Research Hospital General Internal Medicine Policlinic, Internal Medicine Endocrine Policlinic, Internal Medicine Endocrine Clinic with symptoms of upper respiratory tract infection at the time of admission were included. The investigation was carried out until reaching 53 patients and 53 control group patients. Socio-demographic characteristics, additional systemic diseases, and HgbA1c levels of each patient included in the study were recorded. Swab samples were taken from both nasal cavities with a swab soaked in saline, just before the procedure. 5% Sheep Blood Agar, EMB (Eosin Methylene Blue) agar, SDA (Sabouraud Dextrose Agar), and their growth after 18-24 hours of incubation at 37 degrees Celsius was evaluated in the Medical Microbiology Laboratory.

Results: The numbers, mean ages, and gender distributions of the patient and control groups were similar. The groups were homogeneous, no statistically significant difference was observed. MSCNS growth was significantly higher in the patient group compared to the control group. In our control group, growth of MRCNS was higher and statistically significant compared to diabetes patients. The most frequent growth detected in the patient and control groups was MRCNS. No statistically significant difference was observed in terms of other pathogens. In diabetes patients; It was determined that the patient's age, disease duration, HbA1c levels and the presence of additional systemic disease did not have a statistically significant effect on the nasal flora.

Conclusion: A significant difference was observed between diabetic patients and control groups in terms of nasal flora. MSCNS in the patient group and MRKNS in the control group are the most common bacteria. In diabetes patients; The duration of the disease, the HbA1c level, additional systemic diseases do not have a significant effect on the nasal flora. Our study has some limitations. Our study was conducted with relatively few patients and control groups, patients with type 1 Diabetes Mellitus were not included, antibiogram was not performed. Our study is not multicenter. However, the strength of our study is that it is the first study to examine the nasal flora in diabetic patients with URTI. In the future, changes in the nasal flora of diabetic patients will be determined in more detail thanks to multi-center studies that will be conducted with larger patient and control groups, in which patients with all diabetes types are included.

Keywords: diabetes mellitus, upper respiratory tract infection, nasal flora

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar sebebiyle organizmanın; karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Dünya'da 2017 yılı itibari ile 425 milyon diyabetli yaşamaktadır, 2045 yılında bu sayının 629 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2).

Sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarının bozulması, organizmaların enfeksiyonlara yatkınlığının artmasına sebep olur. Diyabetik hastalarda immun sistem cevabı azalması, vasküler yetmezlik ve nöropati komplikasyonları; sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarını bozarak mikroorganizmaların invazyonuna kolaylık sağlamaktadır. Enfeksiyonlar DM'li hastalarda daha ağır klinik yaratmakta ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek mortaliteye sebep olmaktadır (3, 4). Yapılan çalışmalar uzun süreli hiperglisemi ve akut diyabet koması durumunda aşikar olarak vücudun savunma sistemi mekanizmasının bozulduğunu göstermektedir (5).

Nazal mukozanın yapısal ve kimyasal savunma mekanizmaları vardır ve bunlardan biri mukosiliyer klirens sistemdir. Mukosiliyer klirens; epitel bütünlüğü, mukusun miktarı, niteliği, viskositesi gibi birçok faktöre bağımlıdır. Silyalı epitel yapısı ve mukusun; su, glikoprotein, iyon, enzim içeriği bakterilere karşı savunma mekanizmalarıdır. Bu yapılardaki hasar patojen bakterilere zemin hazırlar (6). Bu nedenle diyabet hastalarında gerek mukosiliyer aktivite azalması gerek immün sistemdeki olumsuz değişimler mevcut normal burun florasında değişikliğe neden olmaktadır (7). Normal burun florası; *Staphylococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium, Stomatococcus, Micrococcus, Lactobacillus* ve *Mycoplasma* gibi aerobik suşları içerir. Ek olarak; *Veillonella, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Porphyromonas, Bacteroides, Actinomyces, Bifidobacterium, Propionibacter, Prevotella* gibi anaerobik bakterileri içerir (8).

Bu çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan diyabetik hastalarda nazal floranın (potansiyel bakteriyel patojenlerin) belirlenmesi amaçlandı. Mevcut patojenlerin belirlenmesi, daha dar spektrumlu ve hedefe yönelik tedaviler

için yol gösterici olacaktır. Daha önce ÜSYE semptomları olan diyabetik hastalarda nazal flora ile ilgili yapılmış benzer çalışma yoktur. Benzer çalışmaların yokluğu; sonuçlarının yol gösterici olması açısından çalışmamızı önemli kılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus (DM); insülin yetersizliği veya yokluğu nedeniyle karbonhidrat, yağ, protein metabolizmaları ile damar yapısında bozukluklarla karakterize olan, komplikasyonları ağır seyreden ve erken mortaliteye neden olan kronik bir hastalıktır (9). DM klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik; retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe uyandıran ve tanısı konulan bir hastalıktır.

DM prevalans ve insidansı toplumlarda her geçen gün artmaktadır. International Diabetes Federation (IDF) 2017 yılı verilerine göre; dünyada yaklaşık 425 milyon yetişkinde DM mevcut olup, bu sayının 2045 yılında 629 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Dünyadaki DM'li hastaların %50'si tanı almamış olup ülkemizde bu oran %38,2 dir (10). Dünyada diyabet prevelansı 2017'de %7,3 iken bu oranın 2045'de %9,9'a ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde diyabet prevelansı 20-79 yaş arasında %12,1 olup yaklaşık olarak 6.7 milyon diyabet hastası mevcuttur. Bu sayının 2045 yılında 11.2 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (10).

2.1.2 Tanısı ve Sınıflandırılması

DM ve glukoz metabolizmasıyla ilgili diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde 2021 yılı güncellemesi sonrası yeni tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (11, 12).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri* (13)					
	Aşikar DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG+BGT**	**DM riski yüksek**
APG (≥8 st açlıkta)	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100 mg/dl	100-125mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	
Rastgele PG	≥200mg/dl+ diyabet semptomları				
HbA1C* **	≥6.5 (≥48mmol/mol)				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. Aşikar DM tanısı için dört kriterden herhangi biri yeterlidir. ***Standardize metodlarla ölçülmelidir. **APG**: Açlık plazma glukozu **PG**: Plazma glukozu **OGTT**: Oral glukoz tolerans testi **BAG**: Bozulmuş açlık glukozu **BGT**: Bozulmuş glukoz toleransı

BAG ve BGT artık prediyabet olarak nitelendirilmekte ve her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk taşımaktadırlar.

Son güncellemelerle birlikte diyabetin sınıflandırılması hastalığın etyolojisine dayandırılarak yapılmakta ve 4 kategori altında toplanmaktadır (13).

1. Tip 1 Diabetes Mellitus (genel olarak mutlak insülin eksikliğine yol açan β-hücre yıkımı mevcuttur)
   • Otoimmun
   • İdiyopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon bozukluğu ile karakterize çok çeşitli klinik durumları kapsar.

3. Gestational Diabetes Mellitus (GDM): Gebelik sırasında ortaya çıkar ve genellikle doğum sonrası düzelmektedir.

4. Diğer spesifik diyabet tipleri

- β- hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal ajanlar
- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Enfeksiyonlar

2.1.2.1 Tip 1 Diabetes Mellitus:

Eskiden insüline bağımlı diyabet olarak bilinen tip 1 DM, mutlak insülin eksikliğine bağlı sekonder hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 1 diyabet pankreasın langerhans adacıklarındaki insülin üreten hücrelerin otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır. Bu da; kilo kaybı, poliüri ve polidipsiden, ketoasidoza kadar değişen metabolik sonuçlara neden olmaktadır (14).

Tip 1 DM, genç yaş gruplarında daha yaygın olmasına rağmen, beta hücresi yıkımı oranına bağlı olarak her yaşta teşhis edilebilir. Tip 1 DM, dünya çapında 20 milyon kişiyi etkilemektedir. Tüm diyabet vakalarının %5 ile 10'unu oluşturmaktadır (14). Çocukluk döneminde tip 1 DM görülme sıklığı ülkelere göre değişim göstermekte ve her yıl 15 yaşından küçük 100.000 çocuktan 1/42'sinde diyabet gelişmektedir (15).

2.1.2.2 Tip 2 Diabetes Mellitus:

Tip 2 DM hastalığında, insülin sekresyonunda göreceli bozulmaya, insülinin periferik etkisine değişen derecelerde direnç eşlik eder. Tip 2 DM, erişkinlerde en sık görülen diyabet tipidir (>%90). Günümüzde tanı konulan hastaların önemli bir kısmı

tanı anında asemptomatiktir ve hiperglisemi rutin laboratuvar inceleme esnasında tespit edilir. Hastalığın klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüridir (16).

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları: Tip 1 DM'li hastalarda akut komplikasyonlar, tip 2 DM'li hastalara göre daha sık aniden ortaya çıkan bir tablodur. Tip 2 DM'li hastaların çoğu, ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkında olmayabilirler. Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diyabette daha fazla karşımıza çıkarken, hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik koma (HHNK) tablosu tip 2 diyabetin ortaya çıkış tablosu olabilir (17).

Diyabetin komplikasyonları akut (metabolik) ve kronik (dejenereatif) komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenir (18):

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hipglisemik hiperosmolar non-ketotik koma (HHNK)
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1. Mikrovasküler komplikasyonlar
   - Diyabetik nefropati
   - Diyabetik retinopati
   - Diyabetik nöropati
2. Makrovasküler komplikasyonlar
   - Periferik Damar hastalığı
   - Kardiyovasküler hastalıklar
   - Serebrovasküler hastalıklar

3. Diğer kronik komplikasyonlar

    • Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)

    • Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)

    • Dermatolojik

    • Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları

    • Diyabetik ayak

    • Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Yeni tanı konulmuş tip 2 DM'li hastaların; %10–20'sinde mikroalbuminüri, %40'ında hiperfiltrasyon, %20–30'unda diyabetik retinopati, %30-40'ında hipertansiyon (HT), %50-80'inde dislipidemi ve %80-100'e yakınında damarsal bozukluk görülmektedir. Bu sebeple diyabette erken teşhis ve tedavi çok önemlidir (19, 20).

2.1.3 Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon

Enfeksiyonlar DM'li hastalarda daha ağır klinik yaratmakta ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek mortaliteye sebep olmaktadır (3, 4).

Diyabetik hastalarda enfeksiyonlara eğilimi artıran faktörler; diyabet süresi, metabolik kontrol düzeyi, diyabetin konakçı savunmasını kıracak kadar ilerlemiş mikro-makrovasküler komplikasyonlarının olması ve ek hastalıklar varlığıdır (21).

2.2 NAZAL MUKOZA

2.2.1 Nazal Mukozanın Anatomik ve Histolojik Yapısı

Skuamöz epitel ile kaplı vestibulum nasi dorsalinde burun boşluğu bulunur. Burun boşluğu yalancı çok katlı sütunsu silyalı epitel ile kaplanarak 120 cm^2 bir alana yayılmıştır. Burun mukozası 0,3–5 mm kalınlık gösterir. Nazal kavite konkalar ile üç kata bölünmüştür. Nazal mukozada birkaç adet spesifik hücre bulunmaktadır. Tüm hücreler bazal membranın üzerine yerleşir. Bazal hücreler zar üzerinde uzanır, epitel yüzeyi ile temas etmezler. Kolumnar hücreler epitelin % 70'ini oluşturur ve yüzeylerinde 300-400 mikrovillis bulundurur. Mikrovillinin genel prensibi, yüzeyin kurumasını engelleyerek ortamın nemli kalmasını sağlamaktır (22). Silier hücreler 5 ila 10 um uzunluğunda ve 250 nm kalınlığındadır ve bir plazma membranı ile kaplanmıştır. Silier hücrelerin içerisinde bulunan silyaların bükülmesi, "kayan filaman mekanizması" adı verilen ATP tüketen bir mekanizma ile meydana gelir. Silyalar, 10–15 μm kalınlığında mukus tabakasıyla kaplıdır ve silier hücreler arasındaki boşlukları da doldurur (23).

2.2.2 Nazal Mukozanın Fizyolojisi

Her gün yetişkin burnundan yaklaşık 12.000 litre hava akışı geçmekte ve temizlenmektedir (24).

2.2.2.1 Temizleme işlevi

Nazal pasaj, solunan havadaki 15 μm'den fazla çapa sahip partikülleri %95 oranında filtreler (24).

Hapşırma refleksi: Hapşırma burundaki partiküllerin atılmasını amaçlar. Bu refleks, soliter çekirdeği de etkileyen en karmaşık şekilde koordine edilir (25).

Nazolakrimal refleks: Nazolakrimal refleks, lakrimal sekresyonun artmasında nazal solunum mukozasının kimyasal veya mekanik uyarılmasından sonra ortaya çıkar. Nazolakrimal refleks sonucu burun kavitesinin nemlenmesi sağlanmaktadır.

2.2.3 Nazal Mukozanın Normal ve Patojen Florası

Normal nazal mukoza florası; *Staphylococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae*, koagülaz negatif stafilokok (KNS), *Corynebacterium, Stomatococcus, Micrococcus, Lactobacillus* ve *Mycoplasma* gibi aerobik suşları içerir. Ek olarak *Veillonella, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Porphyromonas, Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacter, Prevotella* gibi anaerobik bakterileri içerir (26).

Günümüzde, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en önemli burun Potansiyel Bakteriyel Patojeni (PBP) olarak kabul edilmektedir ve sağlıklı Amerikan yetişkinlerinin %20-25'inde bulunmuştur (27). Bu patojen ile yara enfeksiyonlarının %30'unda hastanın burnunun kaynak yeri olduğu tahmin edilmektedir (28). Nazal metisiline dirençli *Stafilococcus aureus* (MRSA) taşıyıcıları özellikle sorumludur. Örneğin; Pittsburgh, Pennsylvania'daki bir hastanede, karaciğer sirozu olan hastaların %46'sında nazal MRSA saptanmıştır (29). Diyabetik hastaların burun floralarının *S. aureus* gibi patojenler tarafından daha sık kolonize olup olmadığı konusunda bir tartışma vardır (30). Diyabetlilerde D vitamini reseptörünün bir polimorfizmi, *S. aureus*'un kolonizasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (31). Ek olarak, bir hastada santral venöz kateter varsa, *S. aureus*'un endonazal kolonizasyon riski arteriyovenöz fistülü olan hastalara göre 35 kat artmaktadır (32). Bir başka yaygın burun PBP'si *Neisseria meningitidis*'tir. Özellikle kalabalık popülasyonlarda ve sağlıksız koşullarda, birdenbire patojenik hale gelebilir (33). Sağlıklı İsveçli okul çocuklarının; %27'si *Moraxella catarrhalis*'in burun taşıyıcısı, %19'u *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ve %13'ü *Haemophilus influenzae*'nın burun taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir (34). Nazal amipler meningo-ensefalite, beyin apsesine veya kronik keratitlere neden olabilir. Nazal *Acanthamoeba,* Çek askerlerinin %11,9'unda bulunmuştur (35).

2.3. ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

2.3.1. Tanım

Solunum yolu enfeksiyonları, üst veya alt solunum yollarının bulaşıcı hastalıkları olarak tanımlanır. Üst solunum yolları; sinüsleri, burun kanallarını, farenksi ve larenksi içerir (36). Solunum yolu enfeksiyonları; genellikle kendi kendini sınırlar, çoğunlukla viraldir ve tedavisi yoktur (37).

2.3.2. Sınıflama ve Yönetim

2.3.2.1. Soğuk algınlığı

Tanım ve Etiyoloji

Soğuk algınlığı; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, boğaz ağrısı ve öksürük gibi belirtileri olan hafif bir üst solunum yolu hastalığı terimidir (38). Soğuk algınlığı çok sayıda farklı virüslerden, en çok da rinovirüsten kaynaklanmaktadır (39) (Tablo 6).

Tablo 2. Soğuk Algınlığı ile İlişkili Virüsler (39)

Virüs	Olguların yüzdesi (%)
Rinovirüs	30-50
Koronavirüs	10-15
Influenza virüs	5-15
Respiratuar sinsityal virüs	5
Parainfluenza virüs	5
Adenovirüs	<5

2.3.2.2. Akut rinit ve rinosinüzit

Tanım ve Etyoloji

Rinit; burnun irritasyonu, akıntısı ve günde en az bir saat süren tıkanıklığıyla karakterize mukozal inflamatuvar bir hastalığıdır. Sinüzit, paranazal sinüslerin nedenine bakılmaksızın mukozal inflamatuvar hastalığı olarak tarif edilebilir (40). Akut bakteriyel rinosinüzitte en sık görülen bakteriler, *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, S. aureus* ve *Moraxella catarrhalis*'tir. Akut viral rinosinüzitte en sık görülen virüsler Rhinovirüs, Adenovirüs, İnfluenza virüsü ve Parainfluenza virüsüdür (40).

2.3.2.3. Akut tonsillofarenjit

Tanım ve Etyoloji

Akut tonsillofarenjit; posterior farinks ve tonsillerin iltihabı ile karakterize, yaygın bir hastalıktır (41). Farenjit olgularının yaklaşık %75'ine virüsler neden olur. Rinovirüs, Koronavirüs, Adenovirüs, İnfluenza virüsü, Parainfluenza virüsü, Coxsackievirüs, Herpes simpleks virüsü, *Epstein-Barr* virüsü, Sitomegalovirüs ve insan immün yetmezlik virüsü gibi virüsler farenjitle ilişkilendirilmiştir. Bakterilerden, *Streptococcus pyogenes* (Lancefield sınıflandırılmasına göre A grubu β-hemolitik streptokok olarak da bilinir), etiyolojik tanı ve spesifik tedavi gerektiren bir ajandır (41).

2.3.2.4. Akut otitis media

Tanım ve Etyoloji

Otitis media, orta kulağın mukoperiostal epitelinin iltihabıdır. Otitis medianın akut otitis media (AOM), efüzyonlu otitis media, kronik efüzyonlu otitis media ve kronik süpüratif otitis media gibi klinik biçimleri vardır (42). Ayaktan tedavi alan erişkinlerde *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*, otitis medianın en sık görülen nedenleridir (43).

2.3.2.5 Larenjit

Tanım ve Etyoloji

Larenksin enfeksiyöz hastalıkları solunum yolu tıkanıklığına sebep olabileceği için oldukça önemli ve acil olabilen bir durumdur (44). Akut larenjitlerde en sık etken Adenovirüs ile İnfluenza virüsleridir. Bakteriyel larenjitin en sık etkenleri ise *S. pneumonia* ve *Haemophilus influenza*'dır (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.03.2020 tarihli ve 3 no'lu oturumun 12 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan diyabetik hastalarda nazal floranın (potansiyel bakteriyel patojenlerin) belirlenmesi amaçlandı.

Bu çalışmaya; Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği, Dahiliye Endokrin Polikliniği, Dahiliye Endokrin Servisine başvuran daha önce tip 2 DM tanısı almış başvuru esnasında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomları olan 18-65 yaş aralığında, son 3 ay içinde herhangi bir antibiyotik ve nazal aerosol tedavi almamış olan ve daha önce alerjik rinit, saman nezlesi tanısı almamış hastalar ile yine 18-65 yaş arasında ÜSYE semptomları olup sistemik hastalık öyküsü, nasal aerosol ve antibiyotik kullanım öyküsü olmayan, daha önce alerjik rinit, saman nezlesi tanısı almamış kontrol grubu hastası dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalarla; belirlenen hariç edilme kriterlerine göre 53 hasta ve 53 kontrol grubu hastasına ulaşılana kadar inceleme yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen her hastanın; sosyo-demografik özellikleri, ek sistemik hastalıkları, HbA1c düzeyleri kayıt altına alındı. Ek hastalığı olmayanlar, böbrek hastalığı olanlar, kalp hastalığı olanlar ve diğer (geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), tiroit hastalıkları olanlar) şeklinde dört gruba ayrıldı. Hastalar HbA1c düzeylerine göre 6,5 ile 7,9 arası, 8 ile 9,9 arası, 10 ve üstü değerler olarak üç gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubundan işlemden hemen önce serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlu kültür çubuğu ile her iki burun boşluğundan sürüntü örnekleri alındı ve yarım saat içinde ekilmek üzere mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. %5 Koyun Kanlı Agar, EMB (Eosin Metilen Blue) Agar, SDA (Sabouraud Dekstroz Agar) besiyerlerine ekilerek 37 santigrat derecede 18-24 saatlik inkübasyon sonrası

üremeleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuarında değerlendirildi. Sonuçlar SPSS istatistik programı ile değerlendirildi.

1. İstatiksel Analizler

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı.

Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer >5 ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer 3 ile 5 arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer <3 ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer >5 olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer <5 olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Diyabet hastaları; 35'i kadın, 18'si erkek cinsiyet olmak üzere toplam 53 kişiden oluşmaktaydı. Diyabet hastalarının yaş ortalaması 52,65 ± 8,63 yıl idi. Hastalık süresi 8,66 ± 7,82 yıl, HbA1c (%) ortalaması 9,47 ± 2,73 olarak tespit edildi. Diyabetli olguların 21'inin (%39,6) başka sistemik hastalığı yoktu. Kalp hastalığı 7 (%13,2), böbrek hastalığı 5 (%9,4), diğer hastalıklar (geçirilmiş SVO, tiroid hastalıkları) 20 (%37,7) kişide bulunmaktaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta Grubu Karakteristik Özellikleri

Cinsiyet (n)	**Hasta (n=53)**
Kadın/Erkek	35/18
Yaş Ortalama ± (SD) Yıl	52,65 ± 8,63
Hastalık Süresi Ortalama ± (SD) Yıl	8,66 ± 7,82
HbA1c Ortalama ± (SD)	9,47 ± 2,73
Ek Hastalık (%)	
Yok	21 (39,6)
Kalp Hastalığı	7 (13,2)
Böbrek Hastalığı	5 (9,4)
Diğer Hastalıklar	20 (37,7)

SD: Standart deviasyon

Kontrol grubu 35 kadın, 18 erkek cinsiyet olmak üzere 53 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52,65 ± 8,63 yıl idi (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol Grubu Karakteristik Özellikleri	
Cinsiyet (n) Kadın/Erkek	**Hasta (n=53)** 35/18
Yaş Ortalama ± (SD) Yıl	52,65 ± 8,63

SD: Standart deviasyon

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, hasta ve kontrol grubu sayısı benzerdi. Grupların homojen olarak dağıldığı görüldü ve istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Sosyo-demografik Veri Karşılaştırması			
	Hasta	**Kontrol**	**p değeri**
Cinsiyet (n) *Kadın/Erkek*	35/18	35/18	1,000
Yaş Ortalama ± (SD) Yıl	52,65 ± 8,63	52,65 ± 8,63	1,000
Kişi sayısı	53	53	1,000

SD: Standart deviasyon

Hasta grubunda burun kültürlerinde metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) 13 (%24,5), metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS) 10 (%18,9), Difteroid basiller 5 (%9,4), metisilin duyarlı *S. auerus* (MSSA) 8 (%15,1), metisilin dirençli *S. auerus* (MRSA) 4 (%7,5), *Candida* 3 (%5,7), Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği 5 (%9,4), Difteorid basiller ve MRKNS birlikteliği 1 (%1,9), *Micrococcus* 1 (% 1,9), *Pseudomonas* ve *Bacillus* 2 (%3,8), alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* 1 (%1,9) kişide saptandı. Hasta grubunda, kontrol gurubundan farklı olarak Enterokok üremesi saptanmadı (Tablo 6).

Kontrol gurubunda; MRKNS 29 (%54,7), MSKNS 3 (%5,7), Difteoid basiller 12 (%22,6), MSSA 4 (%7,5), MRSA 1 (%1,9), Enterokok 3 (%5,7) ve *Candida* 1 (%1,9) kişide saptandı. Kontrol grubunda hasta grubundan farklı olarak; Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, *Micrococcus, Pseudomonas* ve *Bacillus* birlikteliği, Difteroid ve MRKNS birlikteliği, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* birlikteliği üremeleri gözlenmedi. Kontrol grubunda, üreme saptanmayan patojenler açısından; diyabet hastaları ile kıyaslandığında bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 6) .

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubu Patojen Dağılımı

Burun florası	**Hasta grubu**		**Kontrol grubu**	
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
MRKNS	13	24,5	29	54,7
MSKNS	10	18,9	3	5,7
Difteroid	5	9,4	12	22,6
MSSA	8	15,1	4	7,5
MRSA	4	7,5	1	1,9
Enterokok	0	0,0	3	5,7
Candida	3	5,7	1	1,9
Difteroid + MSKNS	5	9,4	0	0,0
Micrococcus	1	1,9	0	0,0
Pseudomonas* + *Bacillus	2	3,8	0	0,0
Difteroid + MRKNS	1	1,9	0	0,0
Alfa hemolitik + *Neisseria*	1	1,9	0	0,0

Burun florası açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla MSKNS üremesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldü

(p=0,0038). Kontrol grubumuzda ise MRKNS üremesi, diyabet olgularına göre fazla ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde bulundu (p=0,001). Hem hasta hem kontrol grubunda en fazla MRKNS üremesi tespit edildi. Diğer patojenler açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 7).

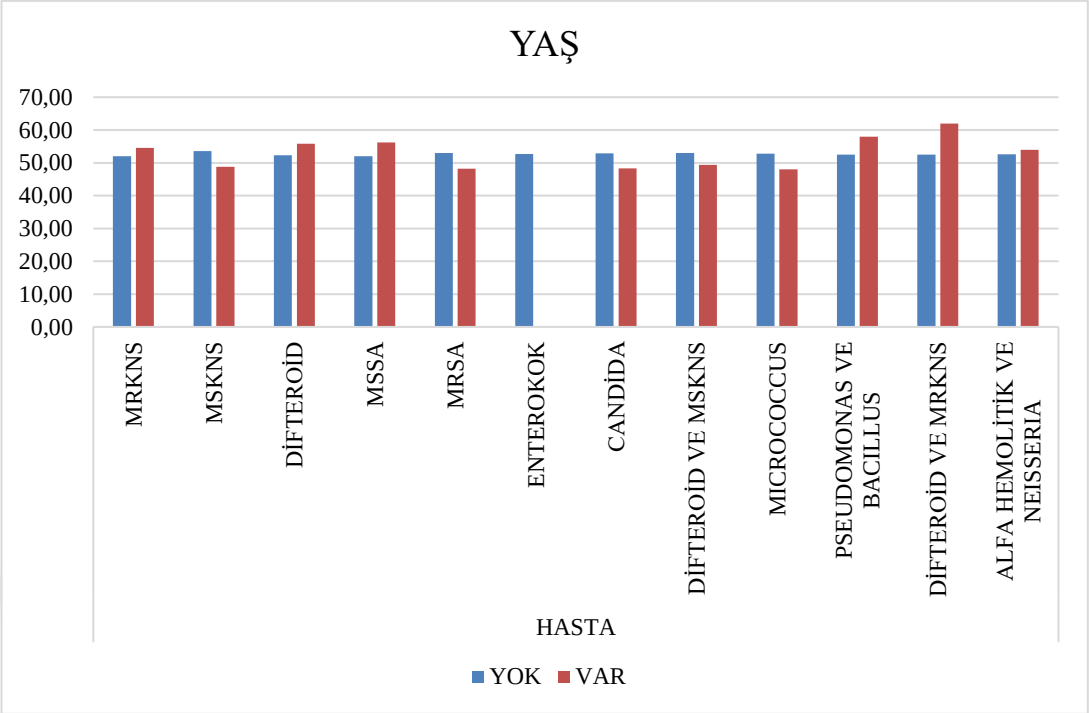
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Patojen Kıyaslaması						
Patojen tipi		**Hasta**		**Kontrol**		
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**P**
MRKNS	**Yok**	40	75,5	24	45,3	0,001
	Var	13	24,5	29	54,7	
MSKNS	**Yok**	43	81,1	50	94,3	0,038
	Var	10	18,9	3	5,7	
Difteroid	**Yok**	48	90,6	41	77,4	0,064
	Var	5	9,4	12	22,6	
MSSA	**Yok**	45	84,9	49	92,5	0,220
	Var	8	15,1	4	7,5	
MRSA	**Yok**	49	92,5	52	98,1	0,363
	Var	4	7,5	1	1,9	
Enterokok	**Yok**	53	100,0	50	94,3	0,243
	Var	0	0,0	3	5,7	
Candida	**Yok**	50	94,3	52	98,1	0,618
	Var	3	5,7	1	1,9	
Diferoid ve MSKNS	**Yok**	48	90,6	53	100,0	0,057
	Var	5	9,4	0	0,0	
Micrococcus	**Yok**	52	98,1	53	100,0	1,000
	Var	1	1,9	0	0,0	
Pseudomonas* ve *Bacillus	**Yok**	51	96,2	53	100,0	0,495
	Var	2	3,8	0	0,0	
Difteroid ve MRKNS	**Yok**	52	98,1	53	100,0	1,000
	Var	1	1,9	0	0,0	
Alfa hemolitik ve *Neisseria*	**Yok**	52	98,1	53	100,0	1,000
	Var	1	1,9	0	0,0	

Diyabet hastalarında alt grup analizi yapıldı. Hasta yaşı ile burun kültürleri arasında bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8, Şekil 1, Şekil 2).

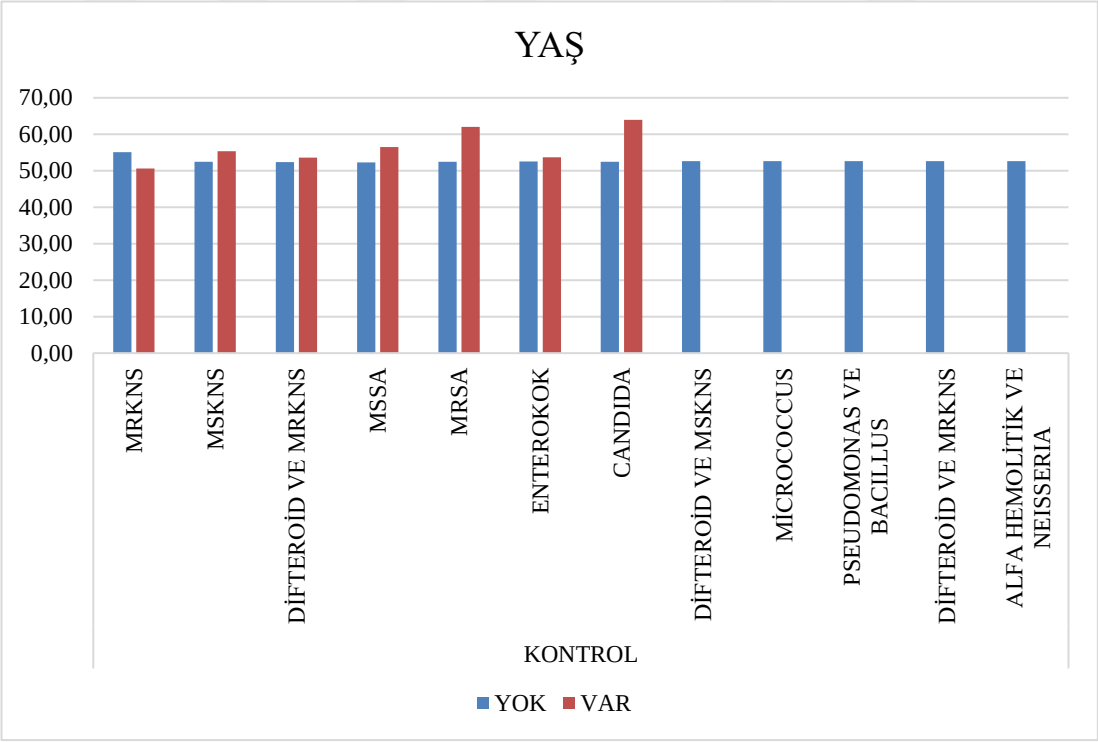
Tablo 8. Diyabet Hastalarında Yaş-Patojen İlişkisi

Patojen		**Yaş**		
		Ortalama	**SD**	**P**
MRKNS	**Yok**	53,19	7,81	0,667
	Var	51,83	9,79	
MRKNS	**Yok**	52,98	8,35	0,455
	Var	50,31	10,50	
Difteroid	**Yok**	52,35	8,91	0,523
	Var	54,24	7,00	
MSSA	**Yok**	52,18	8,85	0,112
	Var	56,33	5,61	
MRSA	**Yok**	52,73	8,62	0,591
	Var	51,00	9,62	
Enterokok	**Yok**	52,62	8,70	0,879
	Var	53,67	6,81	
Candida	**Yok**	52,67	8,68	0,702
	Var	52,25	8,10	
Difteroid ve MSKNS	**Yok**	52,81	8,72	0,199
	Var	49,40	6,35	
Micrococcus	**Yok**	52,70	8,66	0,248
	Var	48,00	8,43	
Pseudomonas* ve *Bacillus	**Yok**	52,55	8,64	0,327
	Var	58,00	8,49	
Difteroid ve MRKNS	**Yok**	52,56	8,62	0,145
	Var	62,00	8,18	
Alfa hemolitik ve *Neisseria*	**Yok**	52,64	8,67	0,286
	Var	54,00	8,27	

SD: Standart deviasyon



Şekil 1. Diyabet HastalarındaYaş-Patojen Grafiği

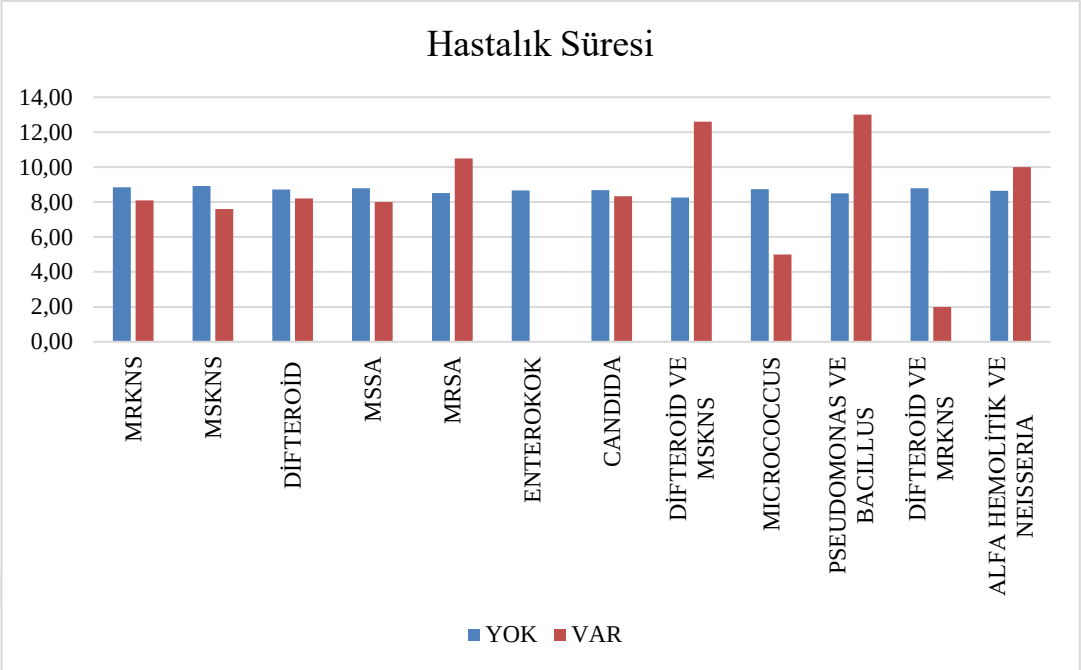


Şekil 2. Kontrol Grubunda Yaş-Patojen Grafiği

Diyabet hastalığının süresi ile burun kültürleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9, Şekil 3).

Tablo 9. Diyabet Hastalarında Hastalık Süresi-Patojen İlişkisi				
Patojen		**Hastalık süresi**		
		Ortalama (Yıl)	**SD**	**P**
MRKNS	**Yok**	8,85	7,35	0,589
	Var	8,09	9,45	
MSKNS	**Yok**	8,91	8,18	0,900
	Var	7,60	6,31	
Difteroid	**Yok**	8,71	8,13	0,819
	Var	8,20	4,32	
MSSA	**Yok**	8,78	7,69	0,492
	Var	8,00	9,06	
MRSA	**Yok**	8,51	7,94	0,520
	Var	10,50	6,81	
Enterokok	**Yok**	8,66	7,82	1
	Var	8,43	8,85	
Candida	**Yok**	8,68	8,04	0,832
	Var	8,33	2,89	
Difteroid ve MSKNS	**Yok**	8,25	7,23	0,521
	Var	12,60	12,66	
Micrococcus	**Yok**	8,73	7,88	1
	Var	5,00	8,72	
Pseudomonas* ve *Bacillus	**Yok**	8,49	7,80	1
	Var	13,00	9,90	
Difteroid ve MRKNS	**Yok**	8,79	7,84	1
	Var	2,00	6,48	
Alfa hemolitik ve *Neisseria*	**Yok**	8,64	7,90	1
	Var	10,00	8,15	

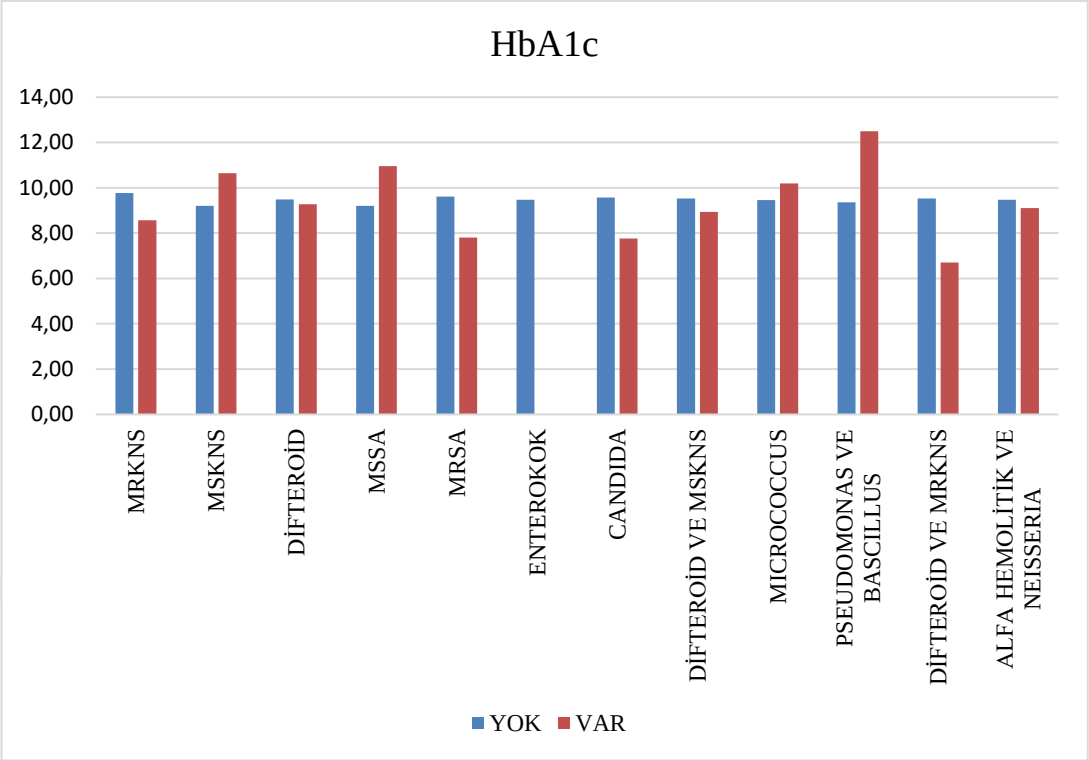
SD: Standart deviasyon



Şekil 3. Diyabet Hastalarında Hastalık Süresi-Patojen Grafiği

Diyabet hastaları HbA1c oranlarına göre 6,5 ile 7,9 arası, 8 ile 9,9 arası, 10 ve üzeri değerler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Herhangi bir grupta burun kültür üremeleri ile ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). HbA1c düzeyinin burun florasını değiştirmediği gözlendi (Tablo 10, Şekil 4).

Tablo 10. Diyabet Hastalarında HbA1c-Patojen İlişkisi								
Patojen		**HbA1c**						
		6,5-7,9		**8-9,9**		**≥ 10**		
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**p**
MSKNS	**Yok**	16	88,9	12	92,3	15	68,2	0,193
	Var	2	11,1	1	7,7	7	31,8	
Difteroid	**Yok**	17	94,4	10	76,9	21	95,5	0,193
	Var	1	5,6	3	23,1	1	4,5	
MSSA	**Yok**	15	83,3	13	100,0	17	77,3	0,209
	Var	3	16,7	0	0,0	5	22,7	
MRSA	**Yok**	16	88,9	11	84,6	22	100,0	0,154
	Var	2	11,1	2	15,4	0	0,0	
Enterokok	**Yok**	18	100,0	13	100,0	22	100,0	1
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Candida	**Yok**	16	88,9	13	100,0	21	95,5	0,603
	Var	2	11,1	0	0,0	1	4,5	
Difteroid ve MSKNS	**Yok**	16	88,9	11	84,6	21	95,5	0,601
	Var	2	11,1	2	15,4	1	4,5	
Micrococcus	**Yok**	18	100,0	13	100,0	21	95,5	1
	Var	0	0,0	0	0,0	1	4,5	
Pseudomonas* ve *Bacillus	**Yok**	18	100,0	13	100,0	20	90,9	0,335
	Var	0	0,0	0	0,0	2	9,1	
Difteroid ve MRKNS	**Yok**	17	94,4	13	100,0	22	100,0	0,585
	Var	1	5,6	0	0,0	0	0,0	
Alfa hemolitik ve *Neisseria*	**Yok**	18	100,0	12	92,3	22	100,0	0,245
	Var	0	0,0	1	7,7	0	0,0	



Şekil 4. Diyabet Hastalarında HbA1c Oranı-Patojen Grafiği

Diyabet hastalarında ek sistemik hastalıklar ve burun florası ilişkisi incelendi. Eşlik eden herhangi bir sistemik hastalığın, burun florası üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Diyabet Hastalarında Ek Hastalık-Patojen İlişkisi						
Patojen		**Ek Hastalık**				**p**
		Yok		**Var**		
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	
MRKNS	**Yok**	41	0,55	23	0,72	0,111
	Var	33	0,45	9	0,28	
MSKNS	**Yok**	66	0,89	27	0,84	0,526
	Var	8	0,11	5	0,16	
Difteroid	**Yok**	61	0,82	28	0,88	0,514
	Var	13	0,18	4	0,13	
MSSA	**Yok**	66	0,89	28	0,88	0,801
	Var	8	0,11	4	0,13	
MRSA	**Yok**	71	0,96	30	0,94	0,637
	Var	3	0,04	2	0,06	
Enterokok	**Yok**	71	0,96	32	1,00	0,552
	Var	3	0,04	0	0,00	
Candida	**Yok**	72	0,97	30	0,94	0,582
	Var	2	0,03	2	0,06	
Difteroid ve MSKNS	**Yok**	71	0,96	30	0,94	0,637
	Var	3	0,04	2	0,06	
Micrococcus	**Yok**	73	0,99	32	1,00	1,000
	Var	1	0,01	0	0,00	
Pseudomonas* ve *Bacillus	**Yok**	74	1,00	30	0,94	0,089
	Var	0	0,00	2	0,06	
Difteroid ve MRKNS	**Yok**	74	1,00	31	0,97	0,302
	Var	0	0,00	1	0,03	
Alfa hemolitik ve *Neisseria*	**Yok**	74	1,00	31	0,97	0,302
	Var	0	0,00	1	0,03	

5. TARTIŞMA

Çalışmamız; üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan diyabetik hastalarda nazal florayı değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda; ÜSYE semptomları olan tip 2 DM'li hastalarda ve herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan, ÜSYE semptomları olan kontrol grubu hastalarında nazal flora değerlendirildi.

Diyabetik hastalarda sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarının bozulması; organizmaların enfeksiyonlara yatkınlığının artmasına sebep olur. Diyabetik hastalarda immun sistem cevabı azalması, vasküler yetmezlik ve nöropati komplikasyonları sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarını bozarak mikroorganizmaların invazyonuna kolaylık sağlamaktadır. Diyabetli hastalarda gelişen enfeksiyonlar da bu hastalığa bağlı mortalitede çok önemli yer tutmaktadır. Enfeksiyonlar DM'li hastalarda daha ağır klinik yaratmakta ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek mortaliteye sebep olmaktadır (4).

Normal burun florası *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae*, KNS, *Corynebacterium, Stomatococcus, Micrococcus, Lactobacillus* ve *Mycoplasma* gibi aerobik suşları içerir. Ek olarak; *Veillonella, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Porphyromonas, Bacteroides, Actinomyces, Bifidobacterium, Propionibacterium, Prevotella* gibi anaerobik bakterileri içerir (8).

Hasta grubunda en fazla üreyen patojenler sırasıyla; MRKNS ve MSKNS olarak saptandı. Diğer patojenler sıklık sırasına göre; Difteroid basiller, MSSA, MRSA, *Candida*, Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, Difteorid basiller ve MRKNS birlikteliği, *Micrococcus, Pseudomonas* ve *Bacillus*, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* şeklinde saptanmıştır. Diyabet hastalarında; KNS üremesi ön planda idi, nazal florada üreme saptanan diğer patojenler açısından anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi.

2019 yılında yayınlanan, diyabetik ayak enfeksiyonları etkenlerinin incelendiği ve 114 diyabetik ayaklı hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada yara yerlerinden alınan kültürlerin 85'inde (%74,6) üreme saptanmış ve en sık etken olarak

24 (%25) kişide KNS saptanmıştır (45). Bu çalışmanın sonuçlarında diyabetik ayak gelişiminde en sık sorumlu tutulan etken olarak; *S. aureus* nazal kolonizasyonunun yerini, koagülaz negatif stafilokokların almaya başladığı yorumu yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda; diyabet hastalarında, normal nazal flora üyesi ve PBP olan KNS üremesinin birinci sırada, bir çok enfeksiyon ve komplikasyona (osteomyelit, diyabetik ayak gibi) neden olan nazal kolonizasyon kökenli *S. auerus* üremesinin ise ise ikinci sırada olduğu tespit edildi. Bu nedenle KNS'lerin de (özellikle de MRKNS) tıpkı *S. auerus* gibi bir çok enfeksiyon ve komplikasyonun gelişmesinde, sorumlu patojen olarak daha sık tespit edileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda; diyabet hastalarında, kontrol grubuna kıyasla sayı olarak daha fazla *S. auerus* üremesi saptandı fakat muhtemelen, örneklem grubumuzun görece az sayıda olması nedeniyle istatistiksel olarak kontrol grubu ile anlamlı fark bulunmadı. DM'de *S. aureus* en önemli burun PBP'si olarak kabul edilmektedir ve diyabetli Amerikan yetişkinlerinin %20-25'inde bulunmuştur (27). Bu patojen ile yara enfeksiyonlarının %30'unda hastanın burnunun kaynak yeri olduğu tahmin edilmektedir (28). Diyabetlilerde D vitamini reseptörünün bir polimorfizmi, *S. aureus*'un kolonizasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (31).

Kontrol grubundan farklı olarak hasta grubunda; Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, *Micrococcus, Pseudomonas* ve *Bacillus* birlikteliği, Difteroid ve MRKNS birlikteliği, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* birlikteliği üremeleri tespit edildi. Kontrol grubundan farklı olarak Enterokok üremesi gözlenmedi. Çalışmamıza benzer çalışma; Bilen ve ark'nın tip 1 veya tip 2 DM'li hastalarda konjonktival flora isimli; tip 1 DM'li 17 hasta, tip 2 DM'li 66 hasta ve 50 kontrol hastasının dahil edildiği çalışmadır (46). Çalışmalarında, *S. epidermidis* ve *S. aureus* DM'li hastalarda en sık izole edilen iki organizma olarak tespit edilmiştir. Diyabetik hastalardaki konjonktival floranın; diyabetik olmayan kişilerdekinden farklı olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmacılar konjonktival floranın; preoparatif ve postoperatif faklılıklarının belirlenmesi ile, profilaktik ve postoperatif tedavinin önemini vurgulamışlardır.

Çalışmamızın Bilen ve ark'nın çalışmasına benzer yönü diyabet hastalarında flora değerlendirilmesi olup; Bilen ve ark'ının çalışmasında konjonktival flora

değerlendirilirken; bizim çalışmamızda nazal flora değerlendirildi. Bilen ve ark.'nın çalışmasında, floranın cinsiyete göre, HbA1c düzeyine ve ek sistemik hastalıklara göre nasıl etkilendiğinden bahsedilmemişti. Çalışmamızdan farklı olarak tip 1 DM hastaları da çalışmaya dahil edilmişti. Çalışmamızda nazal floranın cinsiyet, ek sistemik hastalık ve HbA1c düzeylerinden nasıl etkilendiği değerlendirildi. Çalışmamızda; hasta grubu ve kontrol grubu burun florasında en fazla KNS üremesi yönüyle benzerlik gösterirken, diyabetik hasta grubu; Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, *Micrococcus*, *Pseudomonas* ve *Bacillus* birlikteliği, Difteroid ve MRKNS birlikteliği, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* birlikteliği üremelerinin bulunması, Enterokok üremeleri bulunmaması ile farklılık göstermektedir. Hasta grubunda birlikte üremesi gözlenen bakteriler; örneklem grubunun rölatif kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, diyabet hastalarındaki bölgesel savunma mekanizmalarının bozukluğuna bağlanabilir.

Zor patojen en az iki antibiyotiğe dirençli patojen olarak bildirilmektedir (47). MRKNS, MRSA gibi patojenler zor patojenler grubundandır. Diyabet gibi immün sistemin zayıf, eşlik eden birçok komorbid hastalığın olduğu bir hastalıkta bu zor patojenler nedeniyle hastaların hastanede kalış süreleri uzamakta, morbidite ve mortalite oranlarında artış olmaktadır. Bu nedenle etkin bir antibiyogram yapılarak uygun antibiyotikler eşliğinde mevcut patojenlerin tedavisi; hem mortalite ve morbiditeyi azaltması yönüyle hem de sağlık harcamalarının gereksiz yapılmasını önleme yönüyle önemli kılmaktadır.

Diyabet hastalarında yaptığımız alt grup analizi sonucu; cinsiyetin, yaşın, hastalık süresinin, HbA1c düzeyinin ve ek sistemik hastalıkların burun florasını değiştirmediği gözlemlendi.

Tip 2 DM'nin 65 yaşına kadar kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (48). Literatürle uyumlu olacak şekilde çalışmamıza alınan hastaların kadın/erkek oranı 1.94/1 idi. Kitazawa ve ark'nın diyabet hastalarında göz cerrahisi öncesi ve sonrasında nazal flora değişimlerini inceledikleri; 120 hastanın alındığı gözlemsel ve kesitsel çalışmalarında hasta cinsiyetinin nazal flora üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (49). Çalışmamızda; Kitazawa ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde,

cinsiyet farklılıklarının kontrol grubunda ve hasta grubunda nazal floraya etkisi olmadığı saptandı.

Tip 2 DM hastalığının; ilerleyen yaşla birlikte enfeksiyonlarda ve komorbid hastalıklarda artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (50). Hekimsoy ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diyabet hastalarında ilerleyen yaşla birlikte özellikle 40 yaş üzeri bireylerde enfeksiyonlara yatkınlığın giderek arttığını ve normal vücut florası üyelerinin bile patojenitesinde artış olduğu saptanmıştır (51). Çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalaması 52,65 ± 8,63 yıl idi. Çalışmamızda, ilerleyen yaşın nazal flora üzerine etkisi olmadığı saptandı. Ancak çalışmamızda geriatrik popülasyon oldukça azdı. Daha fazla sayıda ileri yaştaki DM hastalarının dahil edileceği çalışmalarda, sonuçlar elbette farklı olabilecektir.

İnsan organizmasında; enfeksiyon yaratan mikroorganizmalara karşı çok çeşitli savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarının, hiperglisemiden etkilendiği ve diyabetik hastaları enfeksiyonlara açık hale getirdiği bilinmektedir. Diyabetik hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık; diyabet süresi, metabolik kontrol düzeyi, diyabetin konakçı savunmasını kıracak kadar ilerlemiş mikro-makrovasküler komplikasyonlarının olması ve ek hastalıklar varlığı gibi bir çok değişkene bağlıdır (21).

Diyabet hastalarımızın, hastalık süresi ortalaması 8,66 ± 7,82 yıl idi. Joseph ve ark.'nın diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada vakaların %68,30'unun diyabet süresi 10 yıl ve üzerindeydi. Ayrıca diyabet süresi arttıkça ampütasyona giden vakaların oranının da artmış olduğunu saptamışlardı (52). Yapılan başka bir çalışmada ise tip 2 diyabet hastalığının süresinin konjonktival flora üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (46). Çalışmamızda Joseph ve ark.'nın çalışmalarından farklı olarak diyabetli geçen süre ile burun florası arasında bir ilişki saptanmadı.

Diyabet hastaları HbA1c oranlarına göre; 6,5 ile 7,9 arası, 8 ile 9,9 arası ve 10 ve üzeri değerler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Şensoy ve ark.'nın diyabetli hastalarda HbA1c düzeyleri ve deri bulgu ve enfeksiyonlarını araştırdıkları bir çalışmada; yaygın deri bulguları, çeşitli deri enfeksiyonları ile HbA1c düzeyleri arasında bir ilişki saptamamışlardır (53). Yapılan iki ayrı çalışmada ise HbA1c yüksekliğinin kan glukoz

düzeyinin en iyi prediktif göstergesi olduğu, HbA1c düzeyi yüksek olan insanlarda deri ve mukozalarda granülositlerin yapısının bozulduğu ve kompleman fiksasyonun olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında yüksek glukoz düzeyinin mukozalarda ve kanda özellikle aerob ve anerob bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşturduğunu belirtmişlerdir (54, 55). Çalışmamızda Şensoy ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde HbA1c düzeyinin flora üzerine bir etkisi olmadığı tespit edildi.

Diyabete birçok sistemik hastalık eşlik edebilmektedir. Çoğu yaygın mortalite ve morbidite nedeni olan bu hastalıklar, diyabetin makro ve mikro kompikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda en başta gelen mortalite nedenleri arasında eşlik eden kalp ve böbrek hastalıkları görülmektedir (56, 57). Yapılan bir çalışmada, diyabete bağlı makro ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi ile diyabet hastalarında enfeksiyonların arttığı tespit edilmiştir (58). Yapılan iki ayrı çalışmada ise komplikasyonların ve ek hastalıkların enfeksiyonlar üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir (54, 59). Çalışmamızda diyabetli olguların 21'inin (%39,6) başka sistemik hastalığı yoktu. Kalp hastalığı 7 (%13,2), böbrek hastalığı 5 (%9,4), diğer hastalıklar (geçirilmiş SVO, tiroit hastalıkları) 20 (%37,7) kişide bulunmaktaydı. Çalışmamızda hasta grubunda; kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve diğer hastalıkların (geçirilmiş SVO, tiroit hastalıkları) nazal flora üzerine etkisi olmadığı tespit edildi. Bu sonuçların; büyük ihtimalle diyabetik hasta grubumuzun rölatif olarak diyabet sürelerinin kısa olması, komplikasyon sürelerinin rölatif azlığı ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda; kontrol grubunda en fazla üreyen patojenler; MRKNS ve MSKNS olarak saptandı. Diğer patojenler ise sıklık sırasına göre Difteroid basiller, MSSA, MRSA, Enterokok ve *Candida* şeklinde saptandı. Diyabet hastalarından farklı olarak kontrol grubunda Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, Difteorid basiller ve MRKNS birlikteliği, *Micrococcus*, *Pseudomonas* ve *Bacillus*, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* üremeleri gözlenmedi.

Şahin ve ark'nın; Sjögren hastalarında nazal floranın incelendiği 58 hasta ve 79 sağlıklı bireyin katıldığı çalışmasında, sağlıklı bireylerde en fazla üreyen patojenler

MRSA ve MSSA olarak saptanmıştır (60). Çalışmamızda; Şahin ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, kontrol grubumuzda en fazla üreyen patojenler; koagülaz negatif stafilokoklar olarak saptandı.

Herhangi bir ek hastalığı olmayan 97 sağlıklı bireyin burun floralarının değerlendirildiği bir çalışmada; en sık saptanan patojen koagülaz negatif stafilokok olan *S. epidermidis* olarak tespit edilmiştir (61).

Sağlık çalışanlarının burun floralarının değerlendirildiği; 2005 yılında yapılan ve 118 kişinin katıldığı bir çalışmada burun floralarından en sık izole edilen suşlar; *S. auerus* ve koagülaz negatif stafilokoklar olarak tespit edilmiştir (62). Bizim çalışmamızda; kontrol grubunda en fazla üreyen patojenler koagülaz negatif stafilokoklar olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; diyabet süresi, metabolik kontrol düzeyi (HbA1c değeri) ve ek hastalıkların, nazal flora potansiyel patojen bakteri üremesine etkisi olmadığı tespit edildi. Bu durumun; çalışmamıza dahil etmediğimiz tip 1 DM'li hastalardan, örneklem grubumuzun görece kısıtlı olmasından ve ek hastalığı olan grubun sayısının görece az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda; diyabet hastalarının burun floralarında en fazla üreyen patojenler KNS, Difteroid basiller ve *S. aureus* olarak tespit edildi. Tip 2 DM'li hastalarda cinsiyet, yaş, hastalık süresi, HgA1c düzeyleri ve ek sistemik hastalıkların nazal florayı etkilemediği görüldü. Çalışmamız verileri ışığında; nazal florada en fazla üremesi olan KNS, Difteriod basiller ve *S. aureus* olduğundan; enfeksiyonların ampirik tedavi başlanması gereken durumlarında, antibiyotik tercihi yapılırken ön planda bu mikroorganizmalar düşünülmelidir.

Çalışmamızda diyabet hastalarında, kontrol grubuna kıyasla MSKNS üremesi istatistiksel anlamlı olarak saptandı. Kontrol grubunda ise diyabet hastalarından farklı olarak MRKNS üremesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu durumun; mevcut hasta ve kontrol grubu sayılarının azlığından ve çalışmaya tip 1 diyabetli hastaların dahil edilmemiş olmasından kaynaklandığını düşünüldü. Çalışmanın daha geniş hasta ve kontrol grubu serileri ile yapılması ve çalışmaya tip 1 DM'li hastaların dahil edilmesi halinde sonuçların değişebileceği kanaatine varıldı.

Diyabetik hastalarda görülen ÜSYE ve nazal taşıyıcılığa bağlı gelişen ciddi enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların varlığının daha net olarak değerlendirilebilmesi amacı ile; daha fazla kişiden oluşan, tip 1 DM hastalarının ve diyabet süreleri daha uzun,daha ileri yaş grubundaki hastaların da çalışmaya alındığı, antibiyogram yapılan, daha iyi dizayn edilmiş çalışmaların; konuyu aydınlatma açısından oldukça faydalı olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hasta grubunda MSKNS, kontrol grubunda MRKNS en fazla üreyen bakteriler olarak tespit edildi.
2. Kontrol grubundan farklı olarak hasta grubunda; Difteroid basiller ve MSKNS birlikteliği, *Micrococcus, Pseudomonas* ve *Bacillus* birlikteliği, Difteroid ve MRKNS birlikteliği, alfa hemolitik streptokok ve *Neisseria* birlikteliği üremeleri tespit edildi.
3. Kontrol grubundan farklı hasta grubunda olarak Enterokok üremesi gözlenmedi.
4. Diyabet hastalarında; cinsiyetin ve yaşın nazal flora üzerine etkisi olmadığı saptandı.
5. Diyabet hastalarında; hastalık süresinin ve ek sistemik hastalıkların varlığının nazal flora üzerine etkisi olmadığı saptandı.
6. Diyabet hastalarında; HbA1c düzeyinin nazal flora üzerine etkisi olmadığı saptandı.

Amacımız ÜSYE semptomları olan diyabet hastalarının nazal florasını belirleyerek dar spektrumlu, maliyet etkin tedaviler ile mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayacak yeni çalışmalara ışık tutmaktı. Diyabet hastaları ile kontrol grupları arasında burun floraları açısından anlamlı fark gözlenmiş olup mevcut bulgularımız ışığında; ampirik tedavide KNS, Difteroid basil ve *S. aureus*'un ön planda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

ÜSYE semptomları olan diyabetik hastalarda nazal floranın belirlenmesi, hem ÜSYE tedavisinde hem de nazal taşıyıcılığın önemli olduğu diyabetik ayak, peritonit, osteomyelit, selülit vs gibi mortalitesi yüksek hastalıkların spesifik tedavisinde yol gösterici olmasının yanı sıra; antibiyogram yapılarak dar spekturumlu ve maliyet etkin tedavilerin kullanılması, hem mortalite ve morbiditelerini önlemesinde hem de ülke sağlık giderlerinin daha verimli kulanılmasında yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın; ÜSYE semptomları olan diyabetik hastalarda nazal florayı değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile gelecek çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir. Daha fazla kişiden oluşan hasta grupları ile tip 1 DM hastalarının ve

uzun diyabet süreleri olan hastaların da çalışmaya alındığı, antibiyogram yapılan, iyi dizayn edilmiş çalışmalar ile; diyabet hastalarının nazal florası ve oluşacak enfeksiyonlarda tedavi seçimleri hakkında daha geniş bilgi edinmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Joslin EP, Kahn CR. Joslin's Diabetes Mellitus: Edited by C. Ronald Kahn. et al. Lippincott Williams & Wilkins 2005; 46(5): 310-2.
2. Hayfron-Benjamin C, van den Born B-J, Maitland-van der Zee AH, et al. Microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes Ghanaian residents in Ghana and Europe: The RODAM study. Journal of Diabetes and its Complications 2019; 33(8): 572-8.
3. Robbins SL, Tucker Jr AW. The cause of death in diabetes: a report of 307 autopsied cases. New England Journal of Medicine 1944; 231(26): 865-8.
4. Phear AS, David. The causes of death in diabetes mellitus: a study of diabetic mortality in the Royal Adelaide Hospital from 1956 to 1960. Medical Journal of Australia 1963; 1(24): 890-4.
5. Haug J, Harthug S, Kalager T, et al. Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974–1979 and 1988–1989: changing etiology, clinical features, and outcome. Clinical Infectious Diseases 1994; 19(2): 246-56.
6. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery 2010; 9.
7. Weinstein HJ. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. New England Journal of Medicine 1959; 260(26): 1303-8.
8. Hirai D. Nasal Staphylococcus aureus and postoperative infection. The American surgeon 1980; 46(5): 310-2.
9. Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, et al. Head-injured patients who are nasal carriers of Staphylococcus aureus are at high risk for Staphylococcus aureus pneumonia. Critical care medicine 1999; 27(4): 798-801
10. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the world and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus 2004. p. 107-21.

11. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, et al. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu 2013; 2.

12. Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, et al. Head-injured patients who are nasal carriers of Staphylococcus aureus are at high risk for Staphylococcus aureus pneumonia. Critical care medicine 1999; 27(4): 798-801

13. Ünal AD, Sabuncu T, Bayram F. TEMD Lipid Metabolizması Bozuklukları Tedavi Kılavuzu. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji-Özel Konular 2018; 11(1): 131-6.

14. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association 2015; 33(2): 97.

15. Umpierrez GE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders 2020: 595-614.

16. Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, et al. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2018; 32(3): 279-90.

17. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the US. Diabetes care 2006; 29(8): 1866-71.

18. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837-53.

19. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 2003; 52(7): 1799-805.

20. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study). Diabetes research and clinical practice 2018; 146: 138-47.

21. Perillie PE, Nolan JP, Finch SC. Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response. The Journal of laboratory and clinical medicine 1962; 59(6): 1008-15.

22. Mygind N, Vesterhauge S. Aerosol distribution in the nose. Rhinology 1978; 16(2): 79-88.

23. Widdicombe J, Bastacky S, Wu D, et al. Regulation of depth and composition of airway surface liquid. European Respiratory Journal 1997; 10(12): 2892-7.

24. Cole P. Nasal and oral airflow resistors: site, function, and assessment. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 1992; 118(8): 790-3.

25. Lacroix JS, Potter EK. Nasonasal reflex mechanisms in anaesthetized dogs. Acta oto-laryngologica 1999; 119(2): 249-56.

26. Aykut Arca E, Karabiber N, Şen S. Preoperatif burun kültürlerinde Staphylococcus aureus araştırılması. Turk Hijyen Derneği Biyoloji Dergisi 2007; 64(3): 23-6.

27. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates: treating S. aureus nasal carriage. SAGE Publications 1998.

28. Kluytmans J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus. Journal of Hospital Infection 1998; 40: S25-S9.

29. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Staphylococcus aureus nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assessment of association with infection. Infection Control & Hospital Epidemiology 1998; 19(5): 328-32.

30. Ahluwalia A, Sood A, Sood A, et al. Nasal colonization with Staphylococcus aureus in patients with diabetes mellitus. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association 2000; 17(6): 487.

31. Armstrong-Esther C, Smith J. Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children. Annals of human biology 1976; 3(3): 221-7.

32. Saxena AK, Panhotra B, Venkateshappa C, et al. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MRSA &

MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. Renal failure 2002; 24(6): 763-77.

33. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. Lancet 1999; 353(9157): 941-2.

34. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. Scandinavian journal of primary health care 1998; 16(1): 13-7.

35. Badenoch P, Grimmond T, Cadwgan J, et al. Nasal carriage of free-living amoebae. Microbial Ecology in Health and Disease 1988; 1(3): 209-11.

36. Meneghetti A, Mosenifar Z. Upper respiratory tract infection. eMedicine Web Site—Available at: http://emedicine medscape com/article/302460. 2009

37. Wu Y, Yang C, Xi H, et al. Prescription of antibacterial agents for acute upper respiratory tract infections in Beijing, 2010–2012. European journal of clinical pharmacology 2016; 72(3): 359-64.

38. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361(9351): 51-9.

39. Wat D. The common cold: a review of the literature. European Journal of Internal Medicine 2004; 15(2): 79-88.

40. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. American family physician 2011; 83(9): 1057-63.

41. Anjos LMM, Marcondes MB, Lima MF, et al. Streptococcal acute pharyngitis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2014; 47(4): 409-13.

42. Schwartz LE, Brown RB. Purulent otitis media in adults. Archives of internal medicine 1992; 152(11): 2301-4.

43. Celin SE, Bluestone CD, Stephenson J, et al. Bacteriology of acute otitis media in adults. JAMA 1991; 266(16): 2249-52.

44. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. American family physician 2007; 76(11): 1650-8

45. Utlu Y, Başak O, Bozkurt-Kozan F, et al. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Etkenler ve Çoğul İlaç Dirençli Patojenlerle İlişkili Faktörler. KLIMIK Dergisi 2019; 32(1): 84.

46. Bilen H, Ates O, Astam N, et al. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. Advances in therapy 2007; 24(5): 1028-35.
47. Ertuğrul B, Oncul O, Tulek N. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. Europan Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases 2012; 31: 2345–52.
48. Pratley RE. Gene–environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. Proceedings of the Nutrition Society 1998; 57(2): 175-81.
49. Kitazawa K, Sotozono C, Sakamoto M, et al. Nasal and conjunctival screening prior to refractive surgery: an observational and cross-sectional study. BMJ Journals open 2016; 6(5).
50. Sheng Z, Zhou P, Liu C, et al. Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction: an intravascular optical coherence tomography study. Cardiovascular diabetology 2019; 18(1): 136.
51. Hekimsoy Z, Tarhan O, Çömlekçi A, et al. Diabetic extremity infections. Turk Journal Endocrinology Metabolism 1998; 1: 25-30.
52. Joseph WS. Treatment of lower extremity infections in diabetics. Practical Therapeutıcs Drugs 1991; 42(6): 984-96.
53. Sensoy N, Gençoglan G. Tip Iı Diyabetli Hastalarda Deri Bulgularının Vücut Kitle İndeksi Ve Hba1c İle İlişkisi. Anatolian Journal of Clinical Investigation 2009; 3(4).
54. Pomposelli JJ, Baxter III JK, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1998; 22(2): 77-81.
55. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, et al. Continuous insulin infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. Journal of cardiac surgery 2005; 20(5): 403-7.
56. Johnstonemd MT, Kinzfogl GP. Diabetes mellitus and heart disease. Diabetes and Cardiovascular Disease 2005. p. 579-628.
57. Işık S, Delibaşı T, Berker D, et al. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2009; 9(3).

58. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar. Güncel Pediatri 2004; 2(1): 44-52.
59. Özkan Y, Çolak R, Demirdağ K, Et Al. Diyabetik Ayak Sendromlu 142 Olgununretrospektif Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi 2004; 2(3): 191-5.
60. Şahin G, Öztürk MA. The Effect Of Sjögren Syndrome On Nasal Flora: Gazi Universty; 2010.
61. Savolainen S, Ylikoski J, Jousimies-Somer H. The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. Rhinology 1986; 24(4): 249-55.
62. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Sevim E. Sağlık Çalışanlarının Burunlarından İzole Edilen Koagülaz Pozitif ve Negatif Stafilokoklarda Metisilin Direnci ve Slime Pozitifliği. Fırat Tıp Dergisi 2005; 2005; 10(3): 123-6.

.