

Üst gastrointestinal sistemde bulunan Kandidanın Helicobacter pylori ve gastroduodenal ülserasyonlarla ilişkisi

Relationships between upper gastrointestinal tract Candidiasis, Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcerations.

Dr. Candan Tuncer¹, Dr. Semra Kuştımur², Dr. Leyla Memiş³, Dr. Kadriye Şenel², Dr. Seren Özenirler¹, Dr. Ümit Bilge Doğan¹, Dr. Hatice Akay⁴

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı², Patoloji Anabilim Dalı³, İç Hastalıkları Anabilim Dalı⁴

ÖZET: Peptik ülser patogeneğinde *Helicobacter pylori*nin yanı sıra kandidanın da rolü olduğu belirtilmektedir. Kandida ve *H.pylori*'nin birçok ülser biopsisinde birarada bulunduğu da gösterilmiştir. Kandidanın *H.pylori* ve gastroduodenal ülserasyonlarla ilişkisini araştırmak amacıyla; endoskopik incelemesinde duodenum ülseri bulunan 24 olgu, gastroduodenal mukozal erozyonları olan 16 olgu ve endoskopisi normal bulunan 22 olgu çalışmaya alındı. Endoskopiden önce alınan ağız çalkantı suyu ile mide suyu ve antrumdan alınan mide biopsi örneklerinde direkt inceleme, üreaz, H-E ve PAS boyama yöntemleri ile kandida ve *H.pylori*'nin varlığı araştırıldı. Bütün olgular korelasyon matrix ve t testi ile incelendiğinde, *H.pylori* ile oral ve gastrik sekresyonlardaki kandida arasında kuvvetli bir ilişki saptandı ($r=0.31464$, $p<0.05$). Yalnızca mide sıvısı kültürlerinde saptanan kandida oranı da *H.pylori*(+) olanlarda, *H.pylori*(-) olanlara karşılık yüksek görünmekteydi (%34-%11, $p=0.0873$). Mukozal ülserasyonu olan hastalar ile endoskopisi normal olanlarda, *H.pylori* ve kandidanın varlığı anlamlı farklılık göstermiyordu. Bizim çalışmamızın sonucuna göre kandida, peptik ülser veya gastroduodenal erozyonlarla doğrudan ilgili görünmemekle birlikte, *H.pylori* ile sıklıkla birarada bulunmaktadır. Bu durumda, peptik ülser tedavisinde *H.pylori* eradikasyonu sağlanmaya çalışılırken, kandida varlığının da gözününde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler : *Helicobacter pylori*, kandida, ülserasyon

HELICOBACTER pylori ile nonspesifik gastrit ve peptik ülser hastalığı arasındaki ilişki ve enfeksiyonun, hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bugün için kabul edilmiş durumdadır. *H.pylori* eradikasyonu ile gastrik inflamasyon gerilemekte (1), ülser nüksü bir yıl içinde %0-15'e düşmektedir.

SUMMARY: Candida, besides *Helicobacter Pylori* has been reported to have a role in the pathogenesis of peptic ulcer. Candida and *H.pylori* were shown to exist together in most of the biopsy specimens obtained from the patients with ulcer. To evaluate the relationship between candida, *H.pylori* and gastroduodenal ulcerations, 62 patients were examined endoscopically. Twenty-four patients with duodenal ulcer, 16 with gastroduodenal erosions and 22 with normal endoscopic findings were included in the study. Oral secretions obtained before, gastric secretions obtained at the endoscopic examination and two biopsy specimens taken from the antrum were all evaluated by urease, H-E and PAS staining methods for candida and *H.pylori*. Statistical analysis were made by matrix correlation and student's t test. Significant correlation was found between *H.pylori* and candida obtained from oral and gastric secretions ($r=0.31464$, $p<0.05$). The ratio of the candida found in the gastric secretions was higher in the *H.pylori* positive patients than the *H.pylori* negative patients (%34-%11, $p=0.0873$). Patients with normal endoscopic findings and patients with mucosal ulcerations were not significantly different as either existence or coexistence of *H.pylori* and candida is concerned. According to the results of our study, although there was no direct relationship between candida and peptic ulcer or gastroduodenal erosions, it was frequently found together with *H.pylori*. To our opinion, trying to eradicate *H.pylori* during the treatment of peptic ulcer, one should consider the presence of candida as well.

Key words : *Helicobacter pylori*, candida ulceration

Halbuki *H.pylori* enfeksiyonu devam edenlerde 1 yıl içindeki ülser nüks oranı %60-100'dır (2, 3). Son 20 yılda çeşitli hasta gruplarında mantar enfeksiyonu giderek artan sıklıkta bildirilmiştir. Defans mekanizmalarının kaybı ile kandidiazis insidansı artar. Vücut bariyerlerinin yıkılması ve mukozal inflamasyon, kandidanın lokalizasyonu, invazyonu

ve disseminasyonu için en uygun yerlerdir. Kandida, gastroduodenal sistem bozulmadıkça ve doku invazyonu olmadıkça, genellikle zararsız, kommensal bir organizmadır (4). Bununla beraber, barsak lümenindeki mayalar tarafından yapılan solubl substansların mukozal invazyon olmadan da doku hasarı yapabildiği gösterilmiştir (5). Kandidanın ülser kraterinde bulunluğu, doku invazyonunun olduğu, damarlarda erozyon yapması ve antifungal tedavi ile olumlu sonuçlar alınması nedeniyle, hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (6, 7).

Bu çalışma, gastroduodenal mukozal ülserasyonu (erozyon, ülser) olan hastalarda kandidanın varlığını ve *H.pylori* ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 1995 - Şubat 1996 tarihleri arasında epigastrik ağrı ve dispeptik yakınmaları nedeniyle endoskopi yapılan 62 olgu çalışmaya alındı. Olguların 40'ı kadın 22'si erkek; yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 38.50 ± 10.94 idi. Endoskopiden önceki 1 ay içinde antibiyotik, non-steroidal antiinflatuvar ve antiülser ilaç alanlarla, sistemik hastalığı veya malignensisi olanlar çalışmaya alınmadı. Endoskopik inceleme Olympus GIF XQ-10 endoskop ile yapıldı. Her muayene-neden önce endoskop, kanalları ve biyopsi forsepsi glutaraldehit ve daha sonra steril distile su ile yıkanarak temizlendi. Endoskopiden hemen önce, hastadan; ağız 8 cc steril distile su ile çalkatılarak ağız çalkantı suyu alındı. Mide suyu steril enjektöre alındı. Pilora yaklaşık 2 cm uzaklıktan 2 adet mide biopsisi alındı. Örneklerden biri mikrobiyolojik inceleme için PBS (phosphate buffered saline, pH: 7.2) transport solüsyonuna, diğeri histopatolojik inceleme için formalin içine konuldu. Endoskopik bulgular kaydedildi.

Mikrobiyolojik inceleme:

Gram boyama:

Ağız çalkantı suyu ve mide suyu ayrı ayrı steril öze yardımı ile lam üzerine yayılarak havada kurutuldu. Gram boyası ile boyandı.

Mide biopsi örneği transport ortamından (+40 C'da en fazla 4 saat bekletildi) öze ile çıkarılarak steril petri kutusuna alındı, steril bistüri ile iyice ezildi, lam üzerine sürülerek hazırlanan yayma preparat havada kurutuldu ve gram boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlarda *H.pylori* ve maya hücreleri araştırıldı (8, 9).

Kültür:

Kandida araştırması için, %5 insan kanlı agar ve sabouraud dekstroza agar kullanıldı. Ağız çalkantı suyu, mide sıvısı ve ezilmiş biopsi parçalarından ekim yapılarak 37 C'lık etüvde 48 saat bekletildi. Maya kolonilerinin kandida olduğu gram boyama ile doğrulandı.

H.pylori için, %7 at kanlı BHI agar kullanıldı. Besi-yerinin 200 ml'si için 2 mg vankomisin, 50 µg polimiksin, 1 mg trimetoprim 2 ml distile su ile sulandırılarak besi yerine katıldı ve selektif olması sağlandı (10, 11). Ekilen besi yerleri katalisti çıkarılmış bir anaerop jar (oxid Hp 11) içine konduktan sonra 10 ml'lik musluk suyu eklenmiş olan bir adet gaz generating kit (oxid BR 56) yerleştirilerek uygun mikroaerofilik ortam sağlandı (12). Ayrıca jar içine steril distile su ile ıslatılmış pamuk konarak ortamın nemli olması sağlandı. Kapağı kapatılan jar 37 C'da inkübe edildi. 3., 4., 5., 7., 9. günlerde kontrol edildi. Jarın her açılışında mikroaerofilik ortamı korumak için yeni bir gaz generating kit kondu. Üreme gösteren plaklarda 0.5-1 mm çapında şeffaf kolonilerden üreaz, katalaz ve oksidaz testleri yapıldı. Pozitif olanlar *H.pylori* olarak değerlendirildi (13). Üreme göstermeyen plaklar en fazla 9 gün bekletildikten sonra negatif olarak kaydedildi (12).

Üreaz aktivitesi:

Biopsi örneği üreli besi yerine konuldu ve 37 C'da inkübe edildi. 1-24 saat içinde pembe renge dönüşenler üreaz pozitif olarak değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme:

Formalinde tesbit edilen biyopsi materyalinden hazırlanan kesitlerde H - E ile boyanarak *H.pylori*, Light green' li PAS boyama ile de kandida araştırıldı.

İstatistik:

Veriler arasındaki ilişkiler korelasyon analiziyle (çapraz korelasyon) incelendi. Gruplar ise student's t testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Endoskopik incelemede olguların 24'ünde duodenal ülser, 2'sinde gastrik ülser, 4'ünde eroziv gastrit, 13'ünde grade-3 duodenitis saptandı. Gastrik ülserasyonları olan olgu sayısı 6 (%9.7), duodenal ülserasyonları olan olgu sayısı 37 (%59.7) idi. Gastrik ülseri olan 2 olgunun birinde aynı zamanda duodenal ülser, diğesinde grade-3 duodenitis; eroziv

gastriti olan bir olguda da duodenal ülser vardı. Gastroduodenal mukozal ülserasyonları olan toplam olgu sayısı 40 (% 64.5) idi. Yirmi iki (% 35.5) olguda ise mukozal ülserasyon yoktu (Tablo-1). Mukozal ülserasyonları olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve cins bakımından farklılık bulunmadı.

Tablo-1: Endoskopik bulgular

Endoskopik Bulgu	Olgu sayısı (%)
Gastroduodenal ülserasyon	40 (64.5)
-Gastrik erozyon + Ülser*	6 (9.7)
-Duodenal erozyon + Ülser	37 (59.7)
Normal endoskopi	22 (35.5)

* Üç olguda mide ve duodenum ülserasyonu birliktedir

Olguların tümünde; mide biopsisinin histopatolojik incelemesinde % 75.81, gram boyamada % 41.94, üreaz testi ile % 40.32, kültürde % 16.13 *H.pylori* saptandı. Gastroduodenal ülserasyonu olsun veya olmasın tüm olgularda, 4 incelemenden herhangi birisi ile *H.pylori* % 85 oranında pozitif bulundu. Mide biopsisinin direkt inceleme ve kültüründe kandida son derece az bulundu (% 6.45). Mide suyu kültüründe % 30.65, mide suyu ve ağız

Tablo-2: Gastroduodenal mukozal ülserasyonu olan (40) ve olmayan (22) olgularda Kandida ve *H. Pylori* sıklığı.

	Ülserasyon var (%)	Ülserasyon yok (%)
Kandida		
Kültür		
- Ağız çalkantı suyu	17.50	4.55
- Mide suyu	30	31.82
- Biyopsi	5	-
Gram Boyama		
- Ağız çalkantı suyu	2.50	-
- Mide suyu	52.50	40.91
- Biyopsi	7.50	-
Kültür ve Gram boyama	62.50	54.55
<i>H. Pylori</i>		
H-E	80	68.18
Gram Boyama	45	36.36
Üreaz	45	31.82
Kültür	20	9.09
Toplam*	90	77.27
Hp ve Kandida birlikteliği	62.50	45.45

*H-E, Üreaz veya Kültür yöntemiyle *H.pylori* (+)

çalkantı suyu kültüründe %33.87 kandida varlığı görüldü. Kültür ve gram boyama birlikte değerlendirildiğinde % 59.68 olguda kandida vardı. Gastroduodenal ülserasyonları olan ve olmayan olgularda çeşitli yöntemlerle saptanan kandida ve *H.pylori* sıklığı Tablo-2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında *H.pylori* ve kandidanın varlığı anlamlı farklılık göstermemektedir.

Bütün olgular korelasyon matrix (çapraz korelasyon) yöntemiyle incelendiğinde, *H.pylori* pozitifliği ile oral ve gastrik sekresyonlardaki kandida arasında kuvvetli bir ilişki saptandı ($r=0.31464$, $p=0.006$). Yalnızca mide sıvısı kültürlerinde saptanan kandida oranı da *H.pylori* (+) olanlarda (% 33.96), *H.pylori* (-) olanlara (% 11.11) karşılık yüksek görünmektedir ($p=0.087$) (Tablo-3). Sonuç istatistiki olarak anlamlı olmasa da *H.pylori* (-) vaka sayısının artmasıyla anlamlı sonuçlar alınabileceği düşünülebilir.

Tablo-3: *H.pylori*-Kandida ilişkisi

	Kandida (%)		
	MS kültürü	MS veya AÇS kültürü	Gram veya kültür
HP (+),n=53	33.96	37.74	66.04
HP (-), n=9	11.11	11.11	22.22
P değeri	0.087	0.061	0.006*

MS: Mide suyu, AÇS: Ağız çalkantı suyu

* İstatistiki olarak anlamlı

TARTIŞMA

H.pylori, peptik ülser oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Duodenal ülser patogenezinde; "*H.pylori* infeksiyonu, antral gastritis, artmış asit sekresyonu, duodenumda gastrik metaplazi ve *H.pylori*'nin kolonizasyonu, duodenitis, genetik yatkınlık, immün-inflamatuvar cevap, çevresel faktörlerin de etkisi ile ülser oluşması" birbirini takip eden olaylar zinciri şeklinde özetlenebilir (14). Duodenal ülserde % 74-100, gastrik ülserde % 50-88, kronik gastritte % 60-83 *H.pylori* varlığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda gastroduodenal ülserasyonları olan hastalarda histopatolojik incelemede *H.pylori* oranı % 80 bulunmuştur. Gastroduodenal mukozal ülserasyonları olanlarla, olmayanlar arasında *H.pylori* oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastane infeksiyonlarının % 5'inden kandida sorumludur (16). Hematolojik malignitelerde oran

yüksektir. Lökemik hastalarda %10-30, lenfomada % 10-15, solid tümörlerde % 5 kandida infeksiyonuna rastlanır (17). Ayrıca AIDS, yeni doğan prematüre çocuklar, ağır derecede yanık olgularında risk yüksektir (18). Gastrointestinal traktusun mikotik infeksiyonu nadirdir. Özellikle steroid ve geniş spektrumlu antibiyotik alanlarda traktusta mayaların çoğaldığı gösterilmiştir. Gastrik ve duodenal ülserlere invazyonu da bildirilmiştir (19). Gastrik ve duodenal ülserlere bağlı gastrointestinal kanaması olan 3 hastada, ülserden alınan biyopside kandida rapor edilmiştir (20).

Yapılan çalışmalarda benign gastrik ülserde kandidanın varlığı hiç de az değildir. % 33 (21) ile % 9 (22) arasında değişen oranlarda kandida varlığı bildirilmiştir. Pekçok çalışmada tanı histopatolojik olarak konmuştur ve otörlerin ortak görüşü PAS boyasının, H - E'e göre daha yararlı olduğudur. Bizim olgularımızda mide biyopsisinin direkt incelenmesi ve kültüründe kandidanın az (% 6.45) saptanmasının nedeni, biyopsinin doğrudan ülser kenarından ya da tabanından alınmamış olması ile ilgili olabilir. Ancak, 112 duodenal ülserli hastada yapılan bir çalışmada, yalnızca ağız çalkantı suyu ve gastroduodenal aspiratta kandida araştırılmış, hastalarda sağlıklılara göre belirgin derecede fazla olduğu bildirilmiştir (23). Karayalçın ve ark. da, duodenal ülserli hastalarda yaptıkları çalışmada, bulbus mukozası ve mide suyu kültüründe kandida albicansı anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (24).

Bizim çalışmamızda ise, ağız çalkantı suyu-mide suyu kültür ve gram boyama ile kandida varlığı, hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı bulunmamıştır (Tablo-2).

Çalışmalarında, kandidanın varlığı ile konvansiyonel antiülser tedaviye direnç arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren otörlere göre, kandidanın invazyon kapasitesi çok zayıf olduğu için mukozadaki varlığı mukozal defekte sekonder olup, antiülser tedaviyle ülserin iyileşmesini takiben kandida kaybolmakta, antifungal tedaviye gerek olmamaktadır (22). Buna karşın, kandida saptanan benign gastrik ülserli hastaların büyük bir bölümünde ancak antimikotik tedavi ile ülserin iyileştiği gösterilmiştir (25). Literatürde gastroduodenal erozyon ve/veya ülseri olan hastalarda kandida ile birlikte H.pylori varlığını araştırmaya yönelik çalışma azdır. Bir çalışmada kandida ve H.pylori'nin birçok ülser biyopsisinde birarada bulunduğu gösterilmiştir ve kandidanın da H.pylori gibi etyolojik önemi üzerinde durulmaktadır (26).

Çalışmamızın sonucuna göre kandida peptik ülser veya diğer gastroduodenal erozyonlarla doğrudan ilgili görünmemektedir. Ancak, kandidanın H.pylori ile sıklıkla beraber bulunduğu dikkati çekmiştir (Tablo-3). Bu durumda peptik ülser tedavisinde H.pylori eradikasyonu sağlanmaya çalışılırken, kandida varlığının da gözününde bulundurulmasının uygun olacağı kanısındayız.

REFERENCES

- 1- Valle J, Seppala K, Sipponen P, et al. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-1065.
- 2- Goelho LG, Passas MC, Chausson Y, et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (5): 362-366.
- 3- Dindercici Ö, Özden A, Dumlu Ş ve ark . Kısa ve uzun süreli üçlü tedaviye eradikasyon yanıtı. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 6-9 Kasım 1994, S. 227.
- 4- Meunier F. Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 438-447.
- 5- Ray TL, Wuepper KD. Activation of the alternative (properdin) pathway of complement by *Candida albicans* and related species. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 700-703.
- 6- Nicholls PE, Henry K. Gastritis and cimetidine: A possible explanation. *Lancet* 1978; 1: 1095-1096.
- 7- Thomas E, Reddy KR. Non-healing duodenal ulceration due to *Candida*. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 53-58.
- 8- Krajolen S, Bohnen J, Anderson J, et al. Comparison of selective and nonselective media for recovery of campylobacter pylori from antral biopsies. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1117-1118.
- 9- Goodwin CS, Blincau ED, Warren JR, et al. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-1131.
- 10- Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-443.
- 11- Skirrow MB. *Campylobacter enteritis*, a "new" disease. *Br Med J* 1977; 2: 9-11.
- 12- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1311-1314.
- 13- Taylor DE, Hargreaves JA, Sherbaniuk RW, et al. Isolation and characterization of campylobacter pyloridis from biopsies. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 49-54.
- 14- Malfertheimer P, Bode G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol* 1993; 5: 1-8.

- 15- Matysiak-Budnik T, Megraud FW. *Helicobacter pylori* in eastern European Countries: What is the current status? Gut 1994; 35: 1683-1686.
- 16- Bennet JV. Incidence and nature of endemic and epidemic nasocomial infections. In: Bennet JV, Brachman PS (ed): Hospital infections. Little/ Brown, Boston 1979; p. 233-254.
- 17- Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. Clin Hem 1984; 13: 599-630.
- 18- Butler KM, Baker CJ. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. Ped Clin N Am 1988; 35: 543-563.
- 19- Eras P, Goldstein M, Sherlock P. *Candida* infection of the gastrointestinal tract. Medicine 1972; 51: 367-379.
- 20- Peters M, Weiner J, Whelan G. Fungal infection associated with gastroduodenal ulceration: endoscopic and pathologic appearances. Gastroenterology 1980; 78: 350-354.
- 21- Katzenstein AL, Maskem J. *Candida* infection of gastric ulcers. Am J Clin Pathol 1979; 71: 137-141.
- 22- Minoli G, Terruzzi V, Ferrara A, et al. A prospective study of relationships between benign gastric ulcer, *Candida* and medical treatment. Am J Gastroenterol 1984; 79: 95-97.
- 23- Burford-Mason AP, Willoughby JMT, Weber JCP. Association between gastrointestinal tract carriage of *Candida*, blood group antigens in patients with peptic ulcer. Dig Dis Sci 1993; 38 (8):1453-1458.
- 24- Karayalçın S, Ataoğlu H, Özsökmen D, ve ark. *Candida albicans* colonization in duodenal ulcer disease. Gastroenteroloji 1994; 5 (1): 72-78.
- 25- Neeman A, Avidor I, Kadish U. Candidal infection benign gastric ulcers in aged patients. Am J Gastroenterol 1981; 75: 211-213.
- 26- Kalogeropoulos NK, Whitehead R. Campylobacter-like organisms and *Candida* in peptic ulcers and similar lesions of the upper gastrointestinal tract: A study of 247 cases. J Clin Pathol 1988; 41: 1093-1098.