

# Tedaviye dirençli duodenum ülseri olan bir olguda Candida'nın önemi

The importance of Candida in a case with refractory duodenal ulcer

Dr. Candan TUNÇER<sup>1</sup>, Dr. Ümit Bilge DOĞAN<sup>1</sup>, Dr. Ayşe DURSUN<sup>2</sup>, Dr. Uğur KANDILCI<sup>1</sup>

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji<sup>1</sup> ve Patoloji<sup>2</sup> Bilim Dalları, Ankara

**ÖZET:** Peptik ülser patogeneğinde, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nin yanı sıra *Candida*nın da rolü olduğu belirtilmektedir. *Candida* ve *H. pylori*'nin birçok ülser biyopsisinde birarada bulunduğu da gösterilmiştir. Kırkaltı yaşında erkek hasta peptik şikayetlerle kliniğimize başvurdu. Endoskopisinde duodenal ülserler saptandı. Korpus, antrum ve bulbusdan alınan biyopsilerde, histolojik testlerle *H. pylori* tesbit edildi. Omeprazole (40 mg/gün, 4 hafta) ve amoxicillin (2 g/gün, 2 hafta) verildi. İki ay sonraki endoskopisinde yine duodenal ülser ve *H. pylori* tesbit edildi. Bismuth (De-Nol 480 mg/gün, 4 hafta) + metranidazole (1.5 g/gün, 2 hafta) + amoxicillin (2 g/gün, 2 hafta) başlandı. Tekrarlanan endoskopilerinde duodenal ülserler ve *H. pylori* devam ettiği için, hasta sırayla omeprazole (40 mg/gün, 2 hafta) + clarithromycin (1 g/gün, 2 hafta); omeprazole (40 mg/gün, 2 hafta) + amoxicillin (2 g/gün, 2 hafta) + clarithromycin (1 g/gün, 2 hafta) ve famotidine (40 mg/gün, 4 hafta) kullandı. Ancak duodenal ülserler iyileşmedi ve *H. pylori* eradike olmadı. Bunun üzerine bütün ilaçlar kesildi. İki ay sonraki endoskopide duodenal ülserler devam ediyordu. Alınan antrum ve bulbus biyopsi specimenlerinde *H. pylori* ile birlikte *Candida* gösterildi. Mide sıvısında da *Candida* bulundu. Serum gastrin seviyesi normaldi (80 pg/ml). Hastaya 10 gün süreyle, sadece Ketoconazole (20 mg/gün) verildi. İki ay sonraki endoskopide ülser iyileşmişti. Daha da ötesi korpus, antrum ve bulbustan tekrarlanan biopsilerde *Candida* ve *H. pylori* bulunamadı. Sonuç olarak, üst gastrointestinal sistem *Candidiazis*inin duodenal ülser iyileşmesinde ve *H. pylori* eradikasyonunda önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Duodenal ülser tedavisi sırasında, özellikle de olgumuzdaki gibi inatçı ülserlerde, *H. pylori* eradikasyonunun yanı sıra *Candida* varlığının da gözönünde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** *Candida*, duodenal ülser, *Helicobacter pylori*,

**SUMMARY:** *Candida*, besides *Helicobacter pylori* (*H. 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. A 46 years old man was admitted to our department with dyspeptic complaints. Duodenal ulcers were found at endoscopy. Gastric and bulber *H. pylori* was identified by histological tests in the biopsies obtained from gastric antrum, corpus, and duodenum. Omeprazole 540 mg/d, 4 weeks and amoxicillin 52 g/d, 2 weeks were given. Repeated endoscopy after two months showed duodenal ulcer and *H. pylori*, again. Bismuth (De-Nol 480 mg/d, 4 weeks) + metranidazole (1.5 g/d, 2 weeks) + amoxicillin (2 g/d, 2 weeks); ameprazole (40 mg/d, 2 weeks) and clarithromycin (1 g/d, 2 weeks); ameprazole (40 mg/d, 2 weeks) + amoxicillin (2 g/d, 2 weeks) + clarithromycin (1 g/d, 2 weeks), and famotidine (40 mg/d, 4 weeks) were given, respectively, because of duodenal ulcer and *H. pylori* were shown in repeated endoscopies. All drugs were withdrawn. Two months later, duodenal ulcers were shown at endoscopy, again. *Candida* was demonstrated in biopsy specimens of antrum and duodenal bulb together with *H. pylori*, and gastric secretion also showed *Candida*. Serum gastrin level was normal (80 pg/ml). ketoconazole (20 mg/d) were given for 10 days, alone. Duodenal ulcers were healed endoscopically, after two months. Moreover, *candida* and *H. pylori* were not found in biopsies taken from corpus, antrum, and duodenal bulb. We think that, upper gastrointestinal tract candidiasis may be important in duodenal ulcer healing and *H. pylori* eradication. And, trying to eradicate *H. pylori* during the treatment of refracter duodenal ulcer, one should consider the presence of *candida* as well.

**Key Words:** *Candida*, duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*.

**H**elicobakter pilori (*H. pylori*) ile kronik aktif gastrik ve peptik ülser hastalığı arasındaki sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Duodenal ülserde %74-100, gastrik ülserde %50-88, kronik gastritte ise %60-83 oranında *H. pylori* varlığı bildirilmiştir

(1). *H. pylori* eradikasyonu ile gastrik inflamasyon gerilemekte (2), ülser nüksü bir yıl içinde %0-15'e düşmektedir. *H. pylori* infeksiyonu devam edenlerde ise 1 yıl içindeki ülser nüks oranı %60-100'dür (3,4).

Mantar infeksiyonu ise çeşitli hasta gruplarında, son 20 yılda giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Hastane infeksiyonlarının %5'inden *candida*

sorumludur (5). Hematolojik malignitelerde oran yüksektir. Lösemik hastalarda %10-30, lenfomada %10-15, solid tümörlerde 95 kandida infeksiyonuna rastlanır (6). Ayrıca AIDS, yeni doğan prematüre çocuklar, ağır derecede yanık olgularında risk yüksektir (7). Defans mekanizmalarının kaybı ile kandidiazis insidansı artar. Vücut bariyerlerinin yıkılması ve mukozal inflamasyon, kandidanın kolonizasyonu, invazyonu ve disseminasyonu için en uygun yerlerdir. Kandida, gastroduodenal sistem bozulmadıkça ve doku invazyonu olmadıkça, genellikle zararsız, kommensal bir organizmadır (8). Bununla beraber, barsak lümenindeki malar tarafından yapılan solubl substansların mukozal invazyon olmadan da doku hasarı yapabildiği gösterilmiştir (9). Gastrik ve duodenal ülserlere mayaların invazyonu da bildirilmiştir (10). Gastrik ve duodenal ülserlere bağlı gastrointestinal kanaması olan 3 hastada, ülserden alınan biyopside Kandida rapor edilmiştir (11).

Ülser kraterinde bulunuşu, doku invazyonunun oluşu, damarlarda erozyon yapması ve antifungal tedavi ile olumlu sonuçlar alınması nedeniyle, duodenal ülser hastalığının patofizyolojisinde kandida'nın da rol oynayabileceği düşünülmektedir (12).

Burada, duodenum ülserinin Kandida'ya bağlı olduğu düşünülen ve antiKandidal tedavi ile iyileşen bir vaka takdim edilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Vaka:** Kırkaltı yaşında erkek hasta peptik şikayetlerle kliniğimize başvurdu. Endoskopisinde duodenal ülserler tesbit edildi. Korpus, antrum ve bulbusdan alınan biyopsiler %10'luk formalinle tesbit edildikten ve rutin takip işlemleri yapıldıktan sonra elde edilen parafin bloklar Hematoxylen-Eosin (H-E) ile boyandı. Morfolojik incelemede Kronik aktif gastrit ve Kronik aktif duodenit saptandı. Ayrıca hem antrumda hem de bulbusta bol miktarda H. pylori tespit edildi. Dört hafta süreyle Omeprazole (40 mg/gün) ve 2 hafta süreyle amoxicillin (2 g/gün) verildi. İki ay sonraki endoskopisinde yine duodenal ülser ve biyopsilerinde H. pylori mevcuttu. Bismuth (De-Nol 480 mg/gün, 4 hafta) + metranidazole (1.5 g/gün, 2 hafta) + amoxicillin (2 g/gün, 2 hafta) başlandı. İlaç bitiminden 1 ay sonra tekrarlanan endoskopilerinde duodenal ülser ve biyopsilerinde de H. pylori infeksiyonu devam ettiği için, hasta sırayla ve 15'er gün süreyle omeprazole (40 mg/gün) ve clarithromycin (1 g/gün); omeprazole (40 mg/gün) + amoxicillin (2 g/gün) + clarithromycin (1 g/gün) ve en son olarak da 4 hafta süreyle famotidine (40

mg/gün) kullandı. Ancak duodenal ülserler iyileşmedi ve H. pylori eradike olmadı. Bunun üzerine bütün ilaçlar kesildi. İki ay sonraki endoskopisinde duodenal ülserler devam ediyordu. Endoskopik olarak alınan antrum ve bulbus biyopsi spesmenlerinin Light-Green/PAS boyamasında H. pylori ile birlikte mukus içinde Candida toplulukları izlendi (Resim). Mide sıvısında da Kandida bulundu. Serum gastrin seviyesi normaldi (80 pg/ml). Hastaya 10 gün süreyle, sadece Ketoconazole 520 mg/g) verildi. İki ay sonraki endoskopisinde ülser iyileşmişti. Daha da ötesi korpus, antrum ve bulbustan tekrarlanan biopsilerde Kandida ve H. pylori bulunamadı.

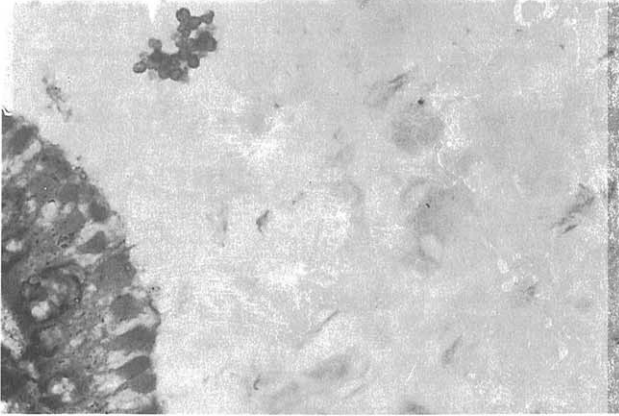
**Endoskopi:** Endoskopik inceleme Olympus GIF XQ-10 endoskop ile yapıldı. Her muayeneden önce endoskop, kanalları ve biyopsi forsepsi glutaraldehit ve daha sonra steril distile su ile yıkılarak temizlendi. Mide suyu steril enjektöre alındı. Proksimal kurpustan ve pilora yaklaşık 2 cm uzaklıktaki antrumdan 2'şer adet mide biopsisi alındı. Bulbustan ise, ülser kenarlarından ve sağlam görünen mukozadan multiple biyopsiler elde edildi. Örnekler histopatolojik inceleme için formalin içine konuldu. Endoskopik bulgular da kaydedildi.

Histopatolojik inceleme: Formalinle tesbit edilen biyopsi materyalinden hazırlanan kesitler H-E ile boyanarak H. pylori, Light-Green/PAS ile de boyanarak Kandida araştırıldı. Kandida araştırması son iki biyopsi örneklerinde yapıldı.

## TARTIŞMA

H. pylori, peptik ülser oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Duodenal ülser patogeneğinde; "H. pylori infeksiyonu, antral gastritis, artmış asit sekresyonu, bulbusta 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 (1).

Gastrointestinal traktusun mikotik infeksiyonu ise nadirdir. Özellikle steroid ve geniş spektrumlu antibiyotik alanlarda traktusta mayaların çoğaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, gastrik ülserde %33 (13) ile %9 (14) arasında değişen oranlarda Kandida varlığı bildirilmiştir. Karayalçın ve arkadaşları da, duodenal ülserli hastaların mide suyu kültüründe ve bulbus mukozasında Kandida Albikansı yüksek bulmuşlardır (15). Pekçok çalışmada Kandida tanısı histopatolojik olarak konmuştur ve otörlerin ortak görüşü PAS



**Resim.** Duodenum mukozasında *Candida* topluluğu (sarı ok) (LG-PAS X 1000)

boyasının, H-E'e göre daha yararlı olduğudur. Bizim olgumuzda da mide ve duodenum biyopsisinin Light-Green/PAS boyamasıyla *Candida* gösterilebilmiş (Resim), H-E boyamada ise *Candida* tesbit edilmemiştir.

Çalışmalarında, *Candida*'nın varlığı ile konvansiyonel antiülser tedaviye direnç arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren otörlere göre, *Candida*'nın invazyon kapasitesi çok zayıf olduğu için mukozadaki varlığı mukozal defekte sekunder olup, antiülser tedaviyle ülserin iyileşmesini

takiben *Candida* kaybolmakta, antifungal tedaviye gerek olmamaktadır (14). Buna karşılık, *Candida* saptanan benign gastrik ülserli hastaların büyük bir bölümünde ancak antimikotik tedavi ile ülserin iyileştiği gösterilmiştir (16). Bizim olgumuzda duodenal ülser, anti-*H. pylori* ve  $H_2$  blokör tedavisi ile düzelmemiştir. İlginç olarak antifungal tedavi verildikten sonra sadece duodenal ülser iyileşmekle kalmamış, *Candida*'nın yanı sıra *H. pylori* de kaybolmuştur. *Candida* ile *H. pylori* arasındaki ilişki daha önceki bir çalışmamızda gösterilmiştir (17). Ancak antifungal ilaçların *H. pylori* üzerine etkisi bilinmemektedir. Hastamızda böyle bir etki söz konusu olabilir. Literatürde gastroduodenal erozyon ve/veya ülseri olan hastalarda *Candida* ile birlikte *H. pylori* varlığını araştırmaya yönelik çalışma azdır. Bir çalışmada *Candida* ve *H. pylori*'nin birçok ülser biyopsisinde birarada bulunduğu gösterilmiştir ve *Candida*'nın da *H. pylori* gibi etyolojik önemi üzerinde durulmaktadır (18).

Sonuç olarak, üst gastrointestinal sistem kandidiazisinin duodenal ülser iyileşmesinde ve *H. pylori* eradikasyonunda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bizce, duodenal ülser tedavisi sırasında, *H. pylori*'yi eradike etmeye çalışırken *Candida*'nın da varlığı gözönünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Malfetherimer P, Bode G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol* 1993; 5:1-8.
2. 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.
3. 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.
4. Dönderici 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.
5. 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.
6. Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. *Clin Hem* 1984; 13:599-630.
7. Butler KM, Baker CJ. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. *Ped Clin of N Am* 1988; 35:543-563.
8. Meunier F. Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* May 1989; 438-447.
9. 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.
10. Eras P, Goldstein M, Sherlock P. *Candida* infection of the gastrointestinal tract. *Medicine* 1972; 51:367-379.
11. Peters M, Weiner J, Whelan G. Fungal infection associated with gastroduodenal ulceration: endoscopic and pathologic appearances. *Gastroenterology* 1980; 78:350-354.
12. Thomas E, Reddy KR. Non-healing duodenal ulceration due to *Candida*. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5:53-58.
13. Katzenstein AL, Maskem J. *Candida* infection of gastric ulcers. *Am J Clin Pathol* 1979; 71:137-141.
14. 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.
15. Karayalçın S, Atoğlu H, Özökmen D, ve ark. *Candida albicans* colonization in duodenal ulcer disease. *Gastroenteroloji* 1994; 5(1):72-78.
16. Neeman A, Avidor I, Kadish U. *Candida* infection benign gastric ulcers in aged patients. *Am J Gastroenterol* 1981; 75:211-213.
17. Tunçer C, Kuştımur S, Memiş L ve ark. Üst gastrointestinal sistemde bulunan *Candida*'nın *Helicobacter pylori* ve gastroduodenal ülserasyonlarla ilişkisi. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8(1):Baskıda.
18. 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.