

Kandida Özofajiti: Türk Toplumunda Non-HIV Hastalarda Risk Faktörleri, Prevalansı ve Tedavi Direnç Oranı

Candida Esophagitis: Prevalence, Risk Factors and Treatment Resistance in Non-HIV Turkish Population

Mustafa KAPLAN,^a
İhsan ATEŞ,^b
Zeliha SIRTAŞ,^a
Mahmut YÜKSEL,^a
Erkin ÖZTAŞ,^a
Volkan GÖKBULUT,^a
Muhammet Yener AKPINAR,^a
Ufuk Barış KUZU,^a
Ertuğrul KAYAÇETİN^a

^aGastroenteroloji Kliniği,
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bÇ Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.09.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 09.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa KAPLAN
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mustafakaplandr@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kandida özofajiti (KÖ) enfeksiyöz özofajitlerin en sık sebebidir. Türk toplumunda risk faktörleri, görülme sıklığı ve hastalarda direnç oranı net olarak bilinmemektedir. Literatürde endoskopik görüntü ile biyopsi uyumunu ve *Helicobacter Pylori*'nin KÖ ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, 3. basamak bir merkezde 10.000 hastanın endoskopik taramasında KÖ prevalansı, risk faktörleri, endoskopi-biyopsi uyumu, tedavi başarısı-tedavi direnç oranı ve KÖ ile *H. pylori* arasındaki ilişki araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde endoskopi yapılan 10.000 hastanın hasta kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Endoskopide kandida plakları görülen toplamda 300 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan ilaç öyküsü ve risk faktörleri belli olmayanlar, *H. pylori* testi yapılmayanlar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Final çalışma 92 hasta üzerinden yapılmıştır. **Bulgular:** Araştırmaya 34 (%37) kadın ve 58 (%63) erkek hasta olmak üzere 92 hasta katıldı. Hastaların %23,9'unda inhaler steroid kullanımı, %20,6'sında proton pompa inhibitörü veya H2 reseptör antagonisti kullanımı, %13'ünde oral steroid veya immünsüpresan ilaç alımı, %10,8'inde malign hastalık, %10,8'inde siroz, %6,5'inde diabetes mellitus, %5,4'ünde kronik böbrek yetmezliği, %4,3'ünde özofagus motilite bozukluğu saptandı. Hastaların %70,7'sinde gastrit, %17,4'ünde hiyatal herni, %16,3'ünde reflü özofajit, %14,1'inde peptik ülser endoskopik bulgusu saptandı. Hastalarda fırça örnek alınma oranı %68,5 olup, bunların %88,8'i endoskopi ile uyumlu idi. Hastaların %80,4'ü oral nistatin+ flukonazol tedavisi alır iken, diğerleri tedavi almadı. Kontrol endoskopisi olan 79 hastanın %19'unda kandida direnci saptandı. Hastalarda *H. pylori* oranı %55 olarak tespit edildi. **Sonuç:** Bu çalışma Türkiye'de KÖ ile yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biridir. Çalışmamızda KÖ prevalansı %3 civarında bulunur iken, inhaler steroid ve asit süpresif tedavinin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. İyi bir endoskopist tarafından konulan tanının patolojik tanı ile çoğu zaman uyuşabileceği belirtilmiştir. Oral nistatin+flukonazol tedavisinin iyi bir seçenek olduğu, ancak bazı durumlarda tedaviye direnç gelişebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda *H. pylori* prevalansının genel popülasyondan düşük olması nedeni ile *H. pylori* ile KÖ arasında ilişki olmayacağı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Özofajit; *helicobacter pylori*; kandidiyazis

ABSTRACT Objective: Candida esophagitis (CE) is the most common cause of infectious esophagitis. Risk factors in Turkish society, prevalence and resistance to treatment in patients are not clear. In literature there are no studies about compliance of endoscopic images and biopsy and the relationship between CE and *Helicobacter pylori*. In this study, we want to investigate prevalence and risk factors of CE, compliance of endoscopic images and biopsy, treatment success and resistance rate, relationship between CE and *H. pylori* by investigating 10.000 patients' endoscopy records in a tertiary stage center. **Material and Methods:** This study was done retrospectively by analyzing 10.000 patients' records that underwent endoscopy between January 2012-December 2015 in Türkiye Yüksek İhtisas Hospital Gastroenterology Clinic. 300 patients with candida plaque in endoscopy was studied. The patients that medication history and risk factors are unclear, that *H. pylori* test was not done and who is under the age of 18 were excluded from the study. Final study was conducted on 92 patients. **Results:** 92 patients, 34 women (37%) and 58 men (%63) patients, included to the study. The most common risk factors are inhaler steroid medication use (23.9%), proton pump inhibitor or H2 receptor antagonist use (20.6%), oral steroid or immunosuppressive drug use (13%), malignant disorders (10.8%), cirrhosis (10.8%), diabetes mellitus (6.5%), chronic kidney failure (5.4%) and oesophageal motility disorders (4.3%). The most common endoscopy findings are gastritis in 70.7% of patients, hiatal hernia in 17.4%, reflux esophagitis in 16.3%, peptic ulcers in 14.1%. Patients brush sample rate was 68.5% and 88.8% was consistent with endoscopy. Although 80.4% of patients has taken nystatin + fluconazole treatment, the rest did not take treatment. Candida resistance was 19% in 79 patients with control endoscopy. *H. pylori* ratio was 55% in our study. **Conclusion:** This study is one of the most extensive studies about CE in Turkey. In our study CE prevalence was found 3%. The most important risk factors of CE are inhaler steroid and acid suppressive treatments. It was shown that an experienced endoscopist CE diagnosis is usually compatible with pathological diagnosis. Also we show that oral nystatin+fluconazole treatment are usually sufficient but in some cases, resistance can develop. In our study we found no relationship between *H. pylori* and CE.

Key Words: Esophagitis; *helicobacter pylori*; candidiasis

Kandida özofajiti (KÖ) enfeksiyöz özofajitlerin en sık sebebidir.¹ En sık görülen semptomları disfaji, retrosternal rahatsızlık hissi ve epigastrik ağrıdır.² Literatürde çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır.^{2,3} Özellikle immünsüpresif ve HIV pozitif hastalarda KÖ sıklıkla görülmektedir. Prevalansı %0,77-2,4 civarındadır.⁴ Ancak, Türk toplumunda risk faktörleri ve görülme sıklığı net olarak bilinmemektedir.

Tanı için genellikle endoskopik beyaz kandida plaklarının görülmesi yeterli iken, fırça sitolojisinde fungal miçellerin saptanması altın standarttır. Literatürde endoskopik görüntü ile biyopsi uyumunu araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Tedavide sıklıkla oral nistatin ve flukonazol kullanılmaktadır.² Ancak, tedaviye dirençli durumlar söz konusu olabilmektedir.⁵ Literatürde HIV pozitif olan hastalarda flukonazol direnç oranı %14 bulunmuştur.⁶ Ancak, non-HIV olan hastalarda direnç oranını gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca literatürde birçok gastrointestinal hastalık ile bağlantısı bulunan *Helicobacter pylori*'nin KÖ ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, 3. basamak bir merkezde 10.000 hastanın endoskopik taramasında KÖ prevalansı, risk faktörleri, endoskopik görüntü-biyopsi uyumu, tedavi başarısı-direnç oranı ve KÖ ile *H. pylori* arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde endoskopi yapılan 10.000 hastanın hasta kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Endoskopide kandida plakları görülen toplam 300 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan ilaç öyküsü ve risk faktörleri belli olmayanlar, *H. pylori* testi yapılmayanlar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışmadan dışlanmıştır. İki veya daha fazla risk faktörü olan hastalar az sayıda olduğu için çalışmaya alınmamıştır. Final çalışma 92 hasta üzerinden yapılmıştır. Hastaların laboratuvar ve klinik bilgileri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Bütün endoskopik işlemler hastanemizin deneyimli bir gastroenteroloğu tara-

findan yapılmıştır. İşlem için Olympus (Japan) gastroscope GIF-H260 kullanılmıştır. Endoskopi yapılırken fırça biyopsisi alınan hastalar kaydedilmiştir. Tedavi sonrası kontrol endoskopisi olanlar dosyadan bulunmuştur. Tedaviye rağmen kontrol endoskopide kandida plakları devam eden hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc.,

TABLO 1: Tüm popülasyonda demografik ve klinik bulgular.

Değişkenler	Tüm popülasyon n=92
Yaş	60,5±14,9
Cinsiyet	
Kadın	34 (37,0)
Erkek	58 (63,0)
Risk faktörleri	
İnhaler steroid	22 (23,9)
PPI-H2RA kullanımı	19 (20,6)
Oral steroid-IS ilaç	12 (13)
Siroz	10 (10,8)
Malignite	10 (10,8)
DM	6 (6,5)
KBH	5 (5,4)
Motilite bozukluğu	4 (4,3)
Diğer	4 (4,3)
Endoskopi sonuçları	
Gastrit	65 (70,7)
Hiyatal herni	16 (17,4)
Reflü özofajit	15 (16,3)
Peptik ülser	13 (14,1)
Malign	3 (3,3)
Shatzki halkası	2 (2,2)
Kostik hasar	1 (1,1)
Fırça	63 (68,5)
Endoskopiyle uyumlu değil	7 (11,2)
Endoskopiyle uyumlu	56 (88,8)
Tedavi	
Almamış	18 (19,6)
Nistatin+Flukonazol	74 (80,4)
<i>H. pylori</i>	51 (55)
Kontrol endoskopi	79 (85,9)
Dirençli	15 (19,0)
Direnç yok	64 (81,0)

PPI-H2RA: Proton pompa inhibitörü-H2 reseptör antagonisti; IS: İmmünsüpresan; DM: Diabetes mellitus; KBH: Kronik böbrek yetmezliği.

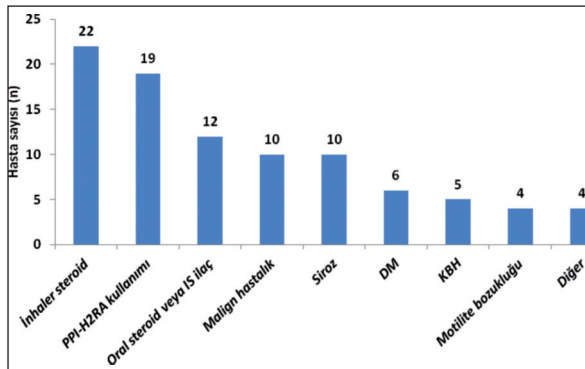
Chicago, IL) testi kullanıldı. Normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Numarasal parametreler ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişimler numara veya yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki kıyaslama Student t-testi ile yapıldı. Kategorik değişimler ki-kare ve Fisher's exact ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. İstatistiksel analiz için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

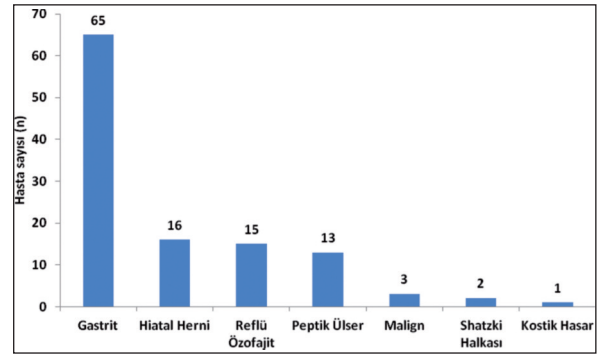
TÜM POPULASYON

Araştırmaya 34 (%37) kadın ve 58 (%63) erkek olmak üzere 92 hasta katıldı. Hastaların ortalama yaşı $60,5 \pm 14,9$ yıl idi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların %23,9 (n=22)'ünde inhaler steroid kullanımı, %20,6 (n=19)'sında proton pompa inhibitörü (PPI) veya H2 reseptör antagonisti (H2RA) kullanımı, %13 (n=12)'ünde oral steroid veya immunsupresan (IS) ilaç alımı, %10,8 (n=10)'inde malign hastalık, %10,8 (n=10)'inde siroz, %6,5 (n=6)'inde diabetes mellitus (DM), %5,4 (n=5)'inde kronik böbrek yetmezliği (KBH), %4,3 (n=4)'ünde özofagus motilite bozukluğu, %4,3 (n=4)'ünde diğer risk faktörleri mevcuttu (Şekil 1).

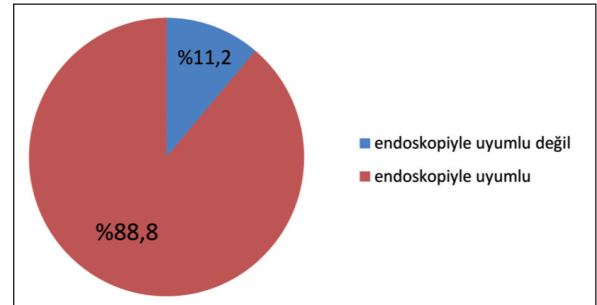
Hastaların %70,7 (n=65)'sinde gastrit, %17,4 (n=16)'ünde hiatal herni, %16,3 (n=15)'ünde reflü özofajit, %14,1 (n=13)'inde peptik ülser, %3,3 (n=3)'ünde malignite, %2,2 (n=2)'sinde Shatzki halkası, %1,1 (n=1)'inde kostik hasar endoskopi bulgusu saptandı (Şekil 2). Hastalarda fırça örnek alınma oranı %68,5 (n=63) olup, bunların %88,8'ü endoskopi ile uyumlu idi (Şekil 3). Hastaların



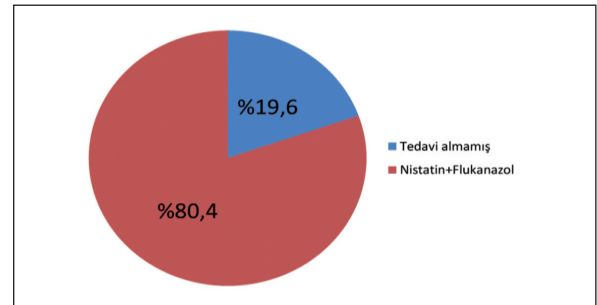
ŞEKİL 1: Risk faktörlerinin dağılımı.



ŞEKİL 2: Endoskopi bulgularının dağılımı.



ŞEKİL 3: Fırça alınan hastalarda endoskopi uyumu.

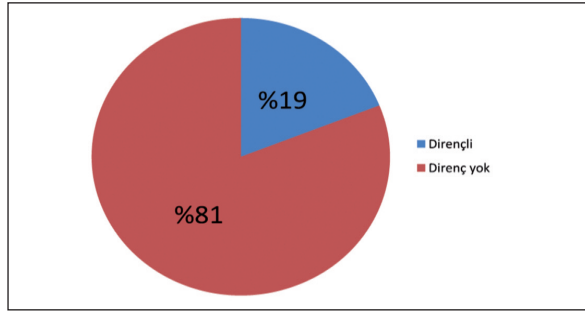


ŞEKİL 4: Tedavi alan hastaların oranı.

%80,4 (n=74)'ü oral nistatin+flukonazol tedavisi alır iken, diğerleri tedavi almadı (Şekil 4). Kontrol endoskopisi olan 79 hastanın %19 (n=15)'ünde kandida plakları saptandı (Şekil 5). Hastalarda *H. pylori* oranı %55 (n=51) olarak tespit edildi.

DİRENÇLİ HASTALARDA DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Dirençli olan ve olmayan hastalarda ortalama yaş anlamlı farklılık göstermedi ($61,4 \pm 15,0$ vs $59,1 \pm 15,6$; $p=0,607$). Dirençli olan ve olmayan has-



ŞEKİL 5: Kontrol endoskopi sonucu direnç oranı.

talarda cinsiyet ve risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Endoskopi bulguları açısından dirençli olan hastalarda gastrit oranı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı ve (%86,7 vs %68,8; p=0,212), diğer endoskopi bulguları da dirençli olan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi. Dirençli olan ve olmayan hastalarda *H. pylori* oranında anlamlı farklılık saptanmadı. Detaylı bilgiler Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'de KÖ ile yapılmış kapsamlı çalışmalardan biridir. Çalışmamızda, KÖ prevalansı %3 civarında bulunur iken, inhaler steroid ve asit süpresif tedavinin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KÖ'nün gastrit, reflü özofajit ve hiyatal herni ile sık birlikteliği saptanmıştır. Deneysel bir endoskopist tarafından konulan tanının patolojik tanı ile çoğu zaman uyuşabileceği gösterilmiştir. Oral nistatin+flukonazol tedavisinin genellikle yeterli olduğu, ancak bazı durumlarda direnç gelişebileceği belirtilmiştir. KÖ ile *H. pylori*'nin ilişkisi olmayabileceği bu çalışmada saptanmıştır.

Çalışmamızda tarama yapılan 10.000 hastada endoskopik olarak KÖ oranı %3 (300 hasta) olarak saptanmış, ancak çalışmaya dışlama kriterleri nedeni ile 92 hasta alınmıştır. Daha önce, Yakoob ve ark.nın yaptığı çalışmada ise taranan 15.000 hastanın 51'inde KÖ saptanmıştır.⁷ Çalışmamızda oranın yüksek çıkması, çalışmanın retrospektif dizaynı nedeni ile hastaların tamamının biyopsi ile konfirme edilmediğinden olabilir.

Çalışmamızda KÖ için en önemli risk faktörleri; inhaler steroid, oral steroid veya immünsüp-

TABLO 2: Dirençli hastalarda demografik ve klinik bulgular.

r	Kandida		p
	Direnç var n=15	Direnç yok n=64	
Değişkenler			
Yaş	61,4±15,0	59,1±15,6	0,607
Cinsiyet			
Kadın	7 (46,7)	24 (37,5)	0,565
Erkek	8 (53,3)	40 (62,5)	
Risk faktörleri			
İnhaler steroid	3 (20)	15 (23,4)	0,952
PPI-H2RA kullanımı	4 (26,6)	12 (18,7)	0,19
Oral steroid-IS ilaç	2 (13,3)	8 (12,5)	0,946
Malignite	2 (13,3)	6 (9,3)	0,917
Siroz	2 (13,3)	6 (9,3)	0,917
DM	1 (6,7)	4 (6,25)	0,948
KBH	1 (6,7)	4 (6,25)	0,948
Motilite bozukluğu	1 (6,7)	3 (4,7)	0,761
Diğer	1 (6,7)	3 (4,7)	0,473
Endoskopi sonuçları			
Gastrit	13 (86,7)	44 (68,7)	0,212
Hiyatal herni	1 (6,6)	12 (18,7)	0,443
Reflü özofajit	2 (13,3)	10 (15,6)	0,626
Peptik ülser	2 (3,3)	8 (12,5)	0,931
Malign	0 (0)	3 (4,6)	0,917
Shatzki halkası	0 (0)	2 (3,1)	0,948
Kostik hasar	-	-	-
<i>H. pylori</i>	8 (53,3)	35 (54,6)	0,749

PPI-H2RA: Proton pompa inhibitörü-H2 reseptör antagonisti; IS: İmmünsüpresan; DM: Diabetes mellitus; KBH: Kronik böbrek yetmezliği.

resif ilaç kullanımı, asit süpresif tedavi alımı, malignite, özofagus motilite bozuklukları, KBH, DM, siroz olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatür bulguları ile benzer bulunmuştur. Kliemann ve ark.nın yaptığı çalışmada, inhaler steroid ve oral steroid alımı KÖ için en önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır.⁸ Daniell ve ark.nın yaptığı çalışmada ise asit süpresyon tedavisinin KÖ riskini belirgin artırdığı belirtilmiştir.⁹ Kim ve ark.nın yaptığı çalışmada da artan reflü özofajit ve buna bağlı olarak artan asit süpresif tedavi kullanımı ile KÖ riskinin de arttığı ve asit süpresif tedavi ile KÖ'nün ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda PPI ve H2 reseptör antagonisti gibi asit süpresyon tedavi alma öyküsünün hastaların %20,6'sında görülmesi bu

durumu desteklemektedir. Kronik ve immün sistemi baskılayan DM, KBH, siroz ve malignite gibi hastalıkların, çalışmamızı destekler nitelikte KÖ riskini artırdığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{3,8}

Hastaların endoskopi bulguları incelendiğinde, büyük kısmında gastrit olduğu da görülmektedir. Literatür incelemesinde KÖ'ye sıklıkla diğer endoskopi bulgularının eşlik ettiği görülmektedir. Fortak ve ark.nın yaptığı çalışmada, kandida enfeksiyonun özofageal, gastrik ve duodenal mukoza inflamasyonu için etiyopatogenik risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.¹¹ Yine hiatal herni ve reflü özofajitin de KÖ ile ilişkili saptanması, o bölgedeki yapısal bozukluklara sebep olan bu gibi durumların KÖ görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim literatür incelememizde reflü ve hiatal herni ile KÖ'nün ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²

Hastalardan alınan fırça örneklerinin endoskopik görüntü ile uyumlu olması deneyimli bir endoskopistin incelemesinin tanı için genellikle yeterli olduğunu göstermektedir. Ancak, bu hipotezimizi desteklemek için prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Literatürde, flukonazol tedavisi ile hastaların %90'ında klinik semptomların rahatladığı ve flukonazol başarılı olduğu belirtilmektedir.³ Çalışmamızda da benzer olarak hastaların büyük çoğunluğu oral nistatin+flukonazol tedavisi almış ve sonuçta sadece %19 hastada direnç görülmüştür. Buradan iki sonuç çıkarılabilir. Bazı vakalar tedavisiz de düzelebilmektedir. Diğeri ise hastaların büyük çoğunluğunun standart ikili tedavi ile düzelmesi bu tedavinin başarısını göstermektedir. Dirençli olan vakalarda diğer kandida türevleri bulunabilir veya altta yatan hastalığın şiddetine bağlı olabilir. Nitekim Rosotowski ve ark.nın çalışmasında, altta yatan hastalıkların devam etmesi durumunda nüks ile sık karşılaşıldığı ve bu hastalara profilaktik flukonazol tedavisinin gerekli olabileceği belirtilmiştir.³

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda *H. pylori* prevalansı %55 olarak saptanmıştır. Ülkemizde genel *H. pylori* prevalansının %80 olduğu göz önüne alındığında *H. pylori* ile KÖ'nün ilişkili olmadığı söylenebilir.¹³ Ancak, bu ilişkinin tam olarak ortaya konulabilmesi için randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Ayrıca, endoskopide KÖ görülen hastaların sadece %68,5'inden biyopsi alınması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Ancak, biyopsi alınan hastaların %88,8'inin endoskopi ile uyumlu olması, çalışmaya alınan hastaların çoğunun da biyopsi tanısı ile KÖ olduğunu desteklemektedir.

Diğer bir kısıtlılığımız, çalışmaya ilk başta 300 hasta alınmasına rağmen, dışlama kriterleri nedeni ile hasta sayısının 92'ye düşmesidir. Bu durumun prevalansı etkilemesi muhtemeldir. Bazı hastalara kontrol endoskopi yapılmaması diğer bir kısıtlılığımızdır. Çalışmanın retrospektif olması bunun en önemli sebebidir. Ancak, literatüre baktığımızda %85,9 gibi bir kontrol endoskopi oranının da yeterli olduğu görülmektedir.

SONUÇ

KÖ, sıklıkla görülen ve tedavi edilmediği takdirde ciddi hasta diskomfortuna sebep olabilen bir hastalıktır. En önemli risk faktörleri inhaler steroid ve asit süpresyon tedavileri olup, genellikle oral flukonazol+nistatin tedavide yeterli olmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar çalışmanın tasarlanma aşamalarında, verilerin toplanması/işlenmesi, analizi veya yorumlanmasında, kaynak taramasında, içeriğe ilişkin önemli fikrinsel/kavramsal kritik düzenlemelerde, makale yazımında ve çalışmanın eleştirile incelemede önemli katkılar sunmuşlardır.

KAYNAKLAR

1. O'Rourke A. Infective oesophagitis: epidemiology, cause, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23(6):459-63.
2. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for *Candida* esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003;16(2):66-9.
3. Rosolowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. *Prz Gastroenterol* 2013;8(6):333-7.
4. Palacios Martínez D, Díaz Alonso RA, Gutiérrez López M, Gordillo López FJ, Arranz Martínez E, Ruiz García A. [Candida esophagitis in an immunocompetent women. A case report]. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36(3):551-6.
5. Sajith KG, Dutta AK, Sahni RD, Esakimuthu S, Chacko A. Is empiric therapy with fluconazole appropriate for esophageal candidiasis? *Indian J Gastroenterol* 2014;33(2): 165-8.
6. Wilhelm AB, Miranda-Filho Dde B, Nogueira RA, Rêgo RS, Lima Kde M, Pereira LM. The resistance to fluconazole in patients with esophageal candidiasis. *Arq Gastroenterol* 2009;46(1):32-7.
7. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, et al. *Candida* esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol* 2003;9(10):2328-31.
8. Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, Giaretta T, Severo LC. *Candida* esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50(5):261-3.
9. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for *Candida* esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29(5):479-83.
10. Kim KY, Jang JY, Kim JW, Shim JJ, Lee CK, Dong SH, et al. Acid suppression therapy as a risk factor for *Candida* esophagitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(5):1282-6.
11. Fortak B, Planeta-Malecka I, Trojanowska-Lipczyk J, Czkwianianc E, Dyrńska E, Koziół B. [The role of *Candida* sp. in etiopathogenesis of esophageal, gastric and duodenal mucosa inflammation in children]. *Wiad Parazytol* 2004;50(3):381-6.
12. Hasosah MY, Showail M, Al-Sahafi A, Satti M, Jacobson K. Esophageal candidiasis in an immunocompetent girl. *World J Pediatr* 2009; 5(2):152-4.
13. Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5(8): 705-13.