

# Mikroskopik Kolit

Mustafa GÜÇLÜ, Ender SERİN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

**M**ikroskopik kolit (MK) terimi, kalın barsakta endoskopik veya radyolojik spesifik anormalliğin olmadığı ancak kolonda mikroskopik anormalliğin olduğu, kronik sulu diyare ile karakterize bir sendromdur (1). MK terimi, ilk kez 1980'de sebebi bilinmeyen kronik diyareli hastaların bir subgrubu şeklinde tanımlanmıştır. Ancak bir çok spesifik durumları içermektedir (2-4) (Tablo 1). Mikroskopik kolit terimi günümüzde, kollajenöz kolit ve lenfositik koliti (LK) tanımlayan bir antitedir. Kollajenöz kolit (KK) terimi ilk kez 1976'da kolonik mukozada subepitelyal kollajen bandın ve lamina propriada kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu sulu diyareli hastalarda tanımlanmıştır (5). LK ise mikroskopik bulguları kollojenöz kolite benzemekle birlikte, kolonda kollajen bandında kalınlaşmanın olmadığı ancak kolonik subepitelyal ve intraepitelyal yerleşimli lenfositlerin mevcudiyeti ile karakterize bir antitedir. KK ve LK kronik sulu diyarenin yaygın olmayan nedenlerindedir ve tanıları kolonik mukozal biyopsilere dayanmaktadır. Bu her iki anormallik benzer gastrointestinal semptomlara ve histopatolojik anormalliklere sahip olsalar da, kendi aralarında klinik ve histolojik farklılıklara sahiptirler. KK ve LK'in sebebi bilinmemektedir ve tedavileri ampirik olarak yapılmaktadır.

## PATOLOJİ

Normal kolonik mukozadaki lamina propriada, lenfosit, monosit ve eosinofil gibi birkaç mononükleer inflamatuvar hücreler ve kollojenden oluşmuş gevşek konnektif doku mevcuttur. Nötrofiller ve diğer akut inflamatuvar hücreler bulunmaz. Normalde çok dağınık intraepitelyal lenfositler bulunabilir. Kolonik yüzey epiteli ile bazal membran arasında sıkı bir ilişki vardır. Her ne kadar sube-

pitelyal kollajen bir band mevcutsa da, bu tabaka dar ve çapı 3 mikrondan azdır. KK'te tanı için, herhangi bir oranda intraepitelyal lenfositlere ek olarak, subepitelyal 10 mikrondan daha kalın kollajen bandının bulunması gerekir (6). Rutin Hematoksilin-Eosin boyası ve histolojik örneklerin tanjansiyel kesitlerinde bu kollajen band gözden kaçabilir. KK düşünülen biyopsi örnekleri trikrom ile boyanmalı ve histolojik örneklerin hazırlanmasında tanjansiyel kesitlerden kaçınılmalıdır. Kollajen band kolon boyunca devamlı veya yamalı tarzda olabilir ama KK'li hastalarda ortalama genişlik 20-60 mikrondur. Bazı bölgelerde kalın bir bandın olması hastalığın yamalı tarzda yaygınlığını gösterir (7). Kollajen tabaka genellikle proksimal ve desanden kolonda rektosigmoid bölgeye göre daha kalındır. Bazen rektum tamamen tutulmamış olabilir. KK'li 97 hastalık bir seride 5 hastanın rektosigmoid biyopsileri normal olup bu hastalardan kolonun proksimalinden kolonoskopik doku örnekleri alınarak tanı konmuştur (8). Kollajen bantın kalınlığı, hastanın yaşıyla, hastalığın süresiyle ve ciddiyetiyle ilişkili değildir (9, 10). Ancak gıyda miktarı lamina propriadaki inflamatuvar hücreler ile korelasyon gösterir. Normal kolonik histolojide kolonda subepitelyal kollajen lineer seyirli tip IV kollajendir.

**Tablo 1.** Mikroskopik Kolitin kapsadığı durumlar

Kollejenöz kolit (KK)
Lenfositik kolit (LK)
Hafif idiyopatik inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn ve ülseratif kolit gibi)
Eozinofilik (allerjik) kolit
Kronik iskemik kolit
Enfeksiyöz kolit
Nonsteroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaç ilişkili kolit

KK'de ise bu kollajen tabakaya tip III ve fibronektin karışmış şekildedir. Buna rağmen, subepitelyal kollajen bandının sadece tip IV kollajen içerebileceği de gösterilmiştir (11). Kollajen tabaka immüno-globulin, kompleman ve fibrinojen içermez. Epitel tabaka ile lamina propria arasında akut ve kronik inflamatuvar değişiklikler izlenebilir. Bunlar yüzey epitel hücrelerinde ayrılma, düzleşme ve kayıptır. Buna karşılık kolonik kriplerde herhangi bir ayrılma veya distorsiyonun bulunmayışı da KK için belirgin bir özelliktir.

LK lamina propriada kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve 100 epitel hücresinin en az 20 tanesinin içinde lenfosit infiltrasyonu olmasıyla tanınmaktadır (6). LK'te anormal bir kollajen kalınlaşması yoktur. Bazı hastalarda aynı anda veya ardışık olarak hem KK hem de LK'in bulguları bir arada bulunabilir (12-14). Çünkü KK'te kollajen tabaka yamalı tarzda olabilir ve kolonik biyopsinin alındığı bölge sadece LK tanısını düşündüren bulguları yansıtabilir. Bu nedenle biyopsi örneği alınan kişide LK bulguları olduğu halde subepitelyal kollajen kalınlığı normal olabilir. Anormal kollajen kalınlığı hariç, diğer histolojik bulgular KK ve LK'te birbirine çok benzeyebilir (15). LK'te her zaman epitelyal hücreler arasında lenfosit, eosinofil veya nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler bulunur. Ancak KK'te inflamatuvar hücreler bulunur veya bulunmayabilir. LK'te lamina propriada ve kripter epitel hücreleri arasında primer olarak CD8+ lenfositler, eosinofiller ve nötrofiller bulunur (16). Ayrıca kriplerde distorsiyon, bozulma ve şekil değişiklikleri gibi anormallikler izlenebilir. Mikroskopik kolitli bir hastada, Alcian mavisi boyası ile lamina propriada kolonik mast hücrelerinin artışı gösterilmiştir (17). Gastrointestinal sistemde LK ve KK ile ilişkili diğer anormallikler tablo 2' de özetlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** KK ve LK ile ilişkili gastrointestinal bozukluklar

Hastalıklar
Çölyak Sprue
Kollajenöz sprue
Kollajenöz gastrit
Atrofik gastrit
İntestinal mast hücrelerinde artış
Ülseratif kolit
Crohn hastalığı
Psödömembranöz kolit
Kolonun adenokarsinoması

## PATOGENEZ ETYOLOJİ

KK ve LK'in etiyolojisi bilinmemektedir. Bazı hipotezler mevcuttur. İleri sürülen bu hipotezler; enfeksiyon ajanlarının aktive ettiği otoimmün özellikli inflamatuvar bozukluklar, ilaçlar, toksinler ve NSAİ ilaçlardır. NSAİ ilaçlar için hipotez; kolonik mukozal permeabiliteyi arttırdığı ve lamina propria'ya giren lüminal antijenlerin inflamasyonu başlattığı şeklindedir. NSAİ ilaçlar ile KK ve LK arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olduğu gibi (18, 19) aralarında herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (20, 21). KK ile NSAİ ilaçlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 31 KK'li hastanın 19'unda uzun süreli NSAİ ilaç kullanımı tesbit edilmiştir (22). Ancak bütün hastaların hikayesinde NSAİ ilaç kullanım öyküsü yoktur. Bu da KK ve LK'in başka etyolojik faktörlerden olabileceğini akla getirmektedir. Antibiyotiklerin rolü kesin olmamakla birlikte en çok suçlanan antibiyotik kloramfenikoldür. Kültürlerde herhangi bir mikroorganizma üretilmemesine rağmen etyolojide bakteriyel sitotoksinlerden şüphelenilmiştir. Ancak; günümüzde halen en yaygın kanı, kolondaki değişiklikleri bakteriyel bir sitotoksinin başlattığı şeklindedir (23).

Bazı çalışmalarda altta yatan immün bir bozukluğun olabileceği ileri sürülmüştür. KK ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada insan lökosit antijenleri (HLA) sıklığı her iki grupta da benzer bulunmuştur (24). Bununla beraber immünohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, kolonik anormal HLA-DR antijeni ekspresyonu olmaktan KK ile LK arasında herhangi bir farklılık izlenmemektedir (16). İmmün anormalliklerin mikroskopik kolitte neden mi yoksa sonuç mu olduğu bilinmemektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

KK ve LK'te ishal sekretuvarıdır. Kolon içine net sıvı sekresyonu sonucunda gelişen sekretuvar bir diya-redir. Bazı hastalarda uzun süren açlığa rağmen inatçı bir ishal vardır. Gaita tipik olarak suludur ve günlük dışkı ağırlığı 400-2000 gr arasında değişir. Diyetle diyet verildiğinde de devam eder ve gaita analizindeki osmotik açıklıkla da ilişkili değildir. Aniyon sekresyonunun artışıyla lokal prostaglandin (PG) formasyonunun bir rolü olabilir. Kolonik subepitelyal kollajen kalınlığı ve inflamasyon, mukozal hipoksiye neden olmakta ve meydana gelen bu hipoksi, lokal prostaglandin oluşumunu artırmaktadır. PGE2 düzeylerinin normalin 2-3 katı olduğu

gösterilmiştir. KK'li hastaların dışkı ve jejunal aspiratlarında artmış PGE2 seviyeleri tespit edilmiştir (25, 26). Bu bulgular MK tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçların etki mekanizmasını açıklayabilir. Ancak PG rolünü açıklamak ve daha iyi anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Kolonik subepitelyal kollajen tabaka, salgılanan anyonlara bir diffüzyon bariyeri oluşturarak diyareye neden olabilir. Fakat kollajen tabaka gelişmeden ishal olabilir veya kollajen tabaka devam ettiği halde ishal düzelebilir. Bu gözlem bu semptomların gelişmesinde en önemli faktörün lokal inflamatuvar yanıt olduğunu ortaya koymaktadır. MK'li 6 hastada yapılan bir çalışmada lamina propriadaki inflamasyon veya inflamatuvar mediatörlerin, kolonik azalmış sıvı ve elektrolit absorpsiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (27).

İlimli steatore bulunabilir. Gaytada yağ ekstraksiyonu hafifçe artmış olabilir; 24 saatte; 7.9-10 gr tesbit edilebilir (28). Serum gastrin, vazoaetik intestinal polipeptit (VIP) ve 5-Hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) gibi hormonal faktörler incelendiğinde serum ve idrar düzeyleri normaldir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Bir çalışmada, toplumda 10 yıllık periyotta, kronik diyareli 1320 hastanın sadece 4 tanesinde (%0.3) KK tesbit edilmiştir (30). İsveç'te toplum temelli bir çalışmada KK insidansı; 1.8/100000 prevelansı 15.7/100000'dir (29). LK'te her yıl toplumda yeni gelişen vakaların oranı 3.1-3.7/100000'dir. Vaka serileri, Kuzey Amerika, Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika Hindistan, Japonya ve Avustralya'dan rapor edilmiştir.

KK'li hastalar 50 ve 70 yaşlar arasında, ortalama 59 yaşında ortaya çıkar. Ancak 163 İsveçli hastanın %25'nin hastalık başlangıç yaşı 45'ten daha düşüktür (29). KK'li yaşlan 5-12 arasında olan 4 çocuk hasta tanımlanmıştır (31). Biri Yugoslavya'dan diğeri Hollanda'dan ailevi geçişli hastalıkta tariflenmiştir (28). LK'te ortalama başlangıç yaşı ise 51'dir (15). KK'te kadın hakimiyeti mevcuttur ve kadın/erkek oranı 20/1'dir. LK'te ise kadın/erkek oranı hemen hemen eşittir.

## KLİNİK ÖZELLİKLERİ

KK ve LK'li hastaların bazılan 8 kez/gün kronik sulu dışkılamaya, bazılan ise günlük 30 dışkılamaya sahiptir (8, 33). Bazı hastaların noktural komponenti baskın olabilir. Tanı koymakta geçikmeler olabilir. İncelenen 172 serilik bir vakada teşhis,

**Tablo 3.** KK ile ilişkili ekstraintestinal hastalıklar

Romatoid artrit
Seronegatif poliartrit
Tiroid hastalığı
Diabetes mellitus
CRST sendromu (Calcinosis, Raynaud's, sclerodactyly, telangiectasia)
Primer bilier siroz
Sjögren's sendromu
Raynaud sendromu
Skleroderma
Sarkoidoz
Rekürrent iritis
Dev hücreli arterit
Diskoid lupus
Pernisiyöz anemi
Üretral fibrozis

semptomların başlamasından ortalama 11 ay sonra konmuştur (8). Diyare aralıklı olabileceği gibi tipik olarak haftalar ve aylar süren devamlı bir ishal şeklindedir. Dehidratasyon nadiren izlenmektedir. Diğer semptomlar; kramp şeklinde abdominal ağrı, kusma, kilo kaybı (%10 veya daha az) ve fekal inkontinanstır (33).

Fizik muayenede; belirgin ve dikkate değer bir bulgu olmayabilir veya nonspesifik, zayıf lokalizasyonlu abdominal hassasiyet olabilir.

KK'li 45 hastadan, muhtemel bir malabsorpsiyonu değerlendirmek için, ince barsaktan alınan mukozal biyopsilerinin sadece bir tanesinde çölyak sprue çıkmıştır (8). Bu düşük ilişki sıklığına bakarak, KK veya LK'li hastalarda rutin ince barsak biyopsisine gerek yoktur. Bununla beraber, tedaviye cevapsız ve/veya aynı anda malabsorpsiyonu olan

**Tablo 4.** LK ile ilişkili ekstraintestinal hastalıklar

Çölyak sprue
Romatoid artrit
Sicca sendromu
Üveit
İdiyopatik pulmoner fibrozis
Diabetes mellitus
Pernisiyöz anemi
Otoimmün tiroid hastalığı
ITP (idiyopatik trombositopenik purpura)

**Tablo 5.** KK ve LK'te kullanılan ilaçlar

<b>5-Aminosalisilat:</b>
Sulfasalazine
Mesalamine
Olsalazine
<b>Steroidler:</b>
Oral prednizolon
Hidrokortizon enema
Oral beklometazon
<b>Acantibiyotikler:</b>
Metranidazol
Eritromisin
Penisilin
<b>Diğerleri:</b>
Kolestramin
Bizmut subsalisilat
Klorfeniramin
Kinakrin
Disodium kromoglikat
Elemental diyet
Pankreatik enzim desteği
Loperamid
Atropinli difenoksilat
Klonidin
Omeprazol

hastalarda düşürülmelidir. MK'le beraber çölyak sprue olduğunda, glutensiz diyetle rağmen refrakter ishal olabilir.

MK otoimmün fenomenler ve hastalıklarla birlikte izlenebilmekte ya da gastrointestinal ve ekstraintestinal kronik inflamatuvar hastalıklarla beraber bulunabilmektedir (Tablo 1-4). Bu birliktelikler tablo 1, 2, 3 ve 4'te görülmektedir.

## LABORATUVAR

Kan ve gayta incelemeleri genellikle normaldir ve nonspesifiktir. Tipik olarak parazitik enfestasyon, bakteriyel veya viral enfeksiyon bulgusu yoktur. Dışkı örneğinde kan yoktur. Ancak 116 KK'li hastanın taze gayta incelemelerinde 64 (%55)'ünde fekal lökosit tespit edilmiştir (8). Hafif steatore (günlük fekal yağ oranı 6-10gr/gün arasındadır), protein kaybettiren enteropati, serum vitamin B<sub>12</sub> seviyesinde düşüklük ve anormal Schilling testi bazı vakalarda gösterilmiştir. Fakat çoğu hastanın malabsorbsiyon bulgusu yoktur (34-36). İnce barsak fonk-

siyon tesleri genellikle normaldir. D-xylose ve safra tuzu solunum testi genellikle normaldir. Hafif anemi, sedimentasyonda artış (28-40 mm/saat) veya hafif periferik eozinofili (%5-9; normal < %3) bulunabilir (35).

KK'te bulunan otoimmün belirteçler; Antinükleer antikor (ANA) %50 pozitif, pANCA (perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor) %14 pozitif, Romatoid faktör varlığı ve artmış kompleman C3, C4'ü kapsar (28, 128, 34). LK ve kontrol gruplarında HLA klas I ve klas II belirteçlerinde farklılık gözlenmesine rağmen KK'te kontrol grupları kıyaslandığında bir fark yoktur (24).

LK'li hastalarda ise genellikle normal veya hafif non-spesifik laboratuvar anomallikleri vardır. Bunlar genellikle; ANA, antitiroid antikor, antiparietal antikor ve antimikrozomal antikor gibi otoantikorları kapsar (14, 15).

Serum gastrin, vazoaktif intestinal polipeptit (VIP) ve 5-HİAA'nın serum ve idrar düzeyleri normaldir.

## ENDOSKOPİ

MK'te radyografik ve kolonoskopik muayene genellikle normaldir, ama minör ve non-spesifik kolonoskopik anomallikler rapor edilmiştir. Baryumlu radyolojik çalışmalar genellikle normaldir. Fakat ender olarak haustralarda azalma ve hastaların %25'inde divertikülozis görülebilir (37).

### Anormal kolonoskopik bulgular (38);

Yamalı ödem
Eritem
Friabilite
Noktasal mukozal hemoraji ve hiperemi
Vasküler paternin anormal görünmesi

## TEŞHİS

KK ve LK tanısı, kronik sulu diyaresi olan hastaların kolonik mukozal biyopsilerinde, karakteristik histopatolojik değişikliklerin bulunmasıyla konur. LK tanısı için biyopside yüzey epitel hasarı normal veya normale yakın kript yapısı ve lamina propria kronik iltihabı hücre infiltrasyonu ile birlikte 100 epitel hücresinin 20'sinde fazlasının içinde lenfositler bulunmasıyla tanı konulur. KK tanısı için ise biyopside yukarıdaki bulgulara (ancak intaeptilyal lenfositler herhangi bir oranda olabilir) ek olarak subepitelyal 10 mikron'dan kalın kollajen bantının bulunması gerekir.

MK tanısında anormal labaratuvar ve kolonoskopik bulgular olmasına rağmen hiçbir diagnostik değildir.

## AYIRICI TEŞHİS

LK ve KK'in ayıncı tanısı diğer çok sayıda kronik sekretuvar ishal sebepleri ve ishal ağırlıklı iritabl barsak sendromunu (IBS) kapsar. Kronik diyareye yol açan inflamatuvar barsak hastalıkları (crohn, ülseratif kolit), iskemik ve radyasyon koliti, laktatif aşın kullanımı, enfeksiyöz kolit, pericrypt eosinofilik enterokolitis, divertikülozis, hiperplastik polip, skleroderma, hipertiroidizm ve amiloidozis gibi metabolik bozukluklar, Whipple hatatlığı, çölyak sprue gibi malabsorptif bozukluklar ve çeşitli neoplazmlar ile hormon üreten tümörler ile ayıncı tanısı yapılmalıdır (25).

İshal ön planda olan IBS'de; radyolojik, endoskopik, labaratuvar ve fizik muayene bulguları normal olduğundan dolayı, daha önce IBS tanısı alan çok sayıda hastaya MK teşhisi konmuştur. IBS'de; tipik abdominal ağrı, barsak alışkanlıklarında daha az bir değişiklik ve günlük veya haftalık olabilen semptom değişiklikleri vardır. Buna karşılık LK ve KK'te; sulu ishal, çok daha az olan ağrı ve daha uzun süreli semptomlar vardır.

Kronik ishali olan bir hastada IBS tanısı koymadan önce; kolondan rastgele mukozal biyopsilerin alınması ve bu kolonik mukozal biyopsilerin MK'in histopatolojik bulgularına aşına bir potolojist tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

KK'ne LK'te yıllar içinde relaps ve spontan remisyonlar olabilir. Literatürde çok nadir de olsa KK'ten Ülseratif kolite ve Crohn hastalığına dönüşüm olabilmesine karşın, LK'ten Ülseratif kolit'e ve Crohn hastalığına dönüşüm tanımlanmamıştır (39, 40).

## TEDAVİ

KK ve LK tedavisi için kontrollü çalışmalar yoktur ve tedavi empiriktir. Bazı hastalar, herhangi bir tedavisi yapılmadığı halde spontan remisyonla girebilir. KK'li hastaların yaklaşık üçte birinde klinik ve histolojik açıdan spontan remisyon görülebilir. Tedavi seçimi genellikle semptomların ciddiyetine bağlıdır. Bununla birlikte bizmut subsalisilatın histolojik ve semptomatik remisyon sağladığı görülmüştür. Hafif-orta diyaresi olan hastalarda, antidiyareikler; atropinli difenoksilat (lomotil), loperamide, psyllium veya metilsetülöz kullanılır. Şiddetli, problemlili ve inatçı diyaresi olan hastalarda; sulfasalazin ve mesalamine gibi antiinflamatuvar ajan-

lar; hafif-orta aktif ülseratif kolitte kullanıldığı dozlarda kullanılır. (sulfasalazine 3-4 g/gün; mesalamine 2.4-4.8 g/gün) (29, 33, 41). Tedavide kullanılan diğer ajanlar, metranidazol veya geniş spektrumlu antibiyotikler, olsalazine, pankreatik enzimler, omeprazole, klorfeniramin, kolestramin, kinakrin, disodium kromoglikat ve elementel diyetlerdir. Ayrıca diyetle yağ, tuz, laktöz ve kafeinin azaltılması diyareyi azaltabilir. Günlük 2-3gr dozda sülfosalazin, oral 5-aminosalisilik asit ve prednizolonla vakaların %50-100'ünde başarı elde edilmiştir (37). Prednizolon ile dışkı sayısı azalabilir ancak kesildiğinde tekrar diyare oluşabilir. Prednizolonun etkisi kolon mukozasındaki inflamatuvar hücreleri baskıladığından kaynaklanıyor olabilir. Kortikosteroidler, mepakrin, sülfosalazin ve mesalaminin antiinflamatuvar ve PG inhibitör özelliği vardır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 37 KK ve 44 LK'li hastanın 9 yıllık takibinde klinik, histolojik özellikleri ve tedaviye cevaplarının uzun süreli takiplerinde elde edilen bazı sonuçlar vardır (6). MK'te spontan tam remisyon %20 olarak izlenmiştir. Salisilatlarla cevap (özellikle mesalazine) LK'te KK'ten daha başarılı bulunmuştur (sırası ile %86 ve %42). Safra asit malabsorpsiyonu olan MK'li hastalarda kolestramin çok etkin bulunmuştur. Takip süresince KK'li hastalar, LK'li hastalardan daha fazla prednizon ihtiyacı duymuşlardır (sırası ile %30'a karşılık %4.5). LK ve KK'te tedavide ilk seçilecek en iyi tedavi seçeneğinin mesalazin ve budesonid olduğu görülmüştür. Diyarenin düzelmesinden ve normale gelmesinden sonra ortalama 3 yıllık takip içinde, LK'te %25, KK'te %30 relaps izlenmiştir (6).

Diğer kullanılan semptomatik ve antiinflamatuvar ilaçlar Tablo 5'te görülmektedir.

## CERRAHİ

Cerrahi tedavi; eldeki bütün ilaç tedavisine intoleran ve refrakter olan hastalar için saklanmalıdır. Literatürde sadece KK'li 9 vakada cerrahi girişim yapılmıştır (42). Cerrahi olarak ileostomi açılmış ve postoperatif dönemde diyarenin durduğu gözlenmiştir. Ayrıca histolojik olarak kollajen tabakasının normale indiği izlenmiş ve bu vakalar 4-36 ay takip edilmiştir. Cerrahi uygulanan 5 vakanın 3'ünde ileostomi kapatılınca semptomlar tekrarlamıştır (42).

---

## KAYNAKLAR

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al.: Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264-271.
2. Lazenby A, Yardley J, Gairdiello, et al: Lymphocytic (microscopic) colitis: a comparative histopathologic study, with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 19-28.
3. Jackson BK: Are collagenous colitis and lymphocytic colitis distinct syndromes? *Dig Dis Sci* 1995; 13: 301-11.
4. Zeroogian JM, Chopra S: Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 105-18.
5. Lindstrom CG: "Collagenous colitis" with watery diarrhea: a new entity? *Patbol Eur* 1976; 11: 87-9.
6. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M. Collagenous and lymphocytic colitis: Evaluation of Clinical and Histological Features, Response to Treatment, and Long-term Follow-Up. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 340-7.
7. Lee E, Schiller LR, Vendrell D, et al.: Subepithelial collagen table thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1790-1796.
8. Zns BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA: Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 430-33.
9. Perri F, Annese V, Pastore M, Andriulli A: Microscopic colitis progressed to collagenous colitis: a morphometric study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 147-51.
10. Giardiello FM, Hansen III FC, Lazenby AJ, et al.: Case report: collagenous colitis in setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 257-60.
11. Genova Arena et al. 'Collagenous colitis: Morphologic and immunohistochemical study' *Pathologica* 1993; 85: 489-95.
12. Gubbins GP, Dekovich AA, Ma CK, Batra SK. Collagenous colitis: report of nine cases and review of the literature. *South Med J* 1991; 84: 33-37.
13. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ: Sequential histologic evaluations in collagenous colitis: correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903-1907.
14. Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hawang WS, Shaffer EA: Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 763-768.
15. Giardiello FM, Lazenby AJ, Baless TM, et al.: Lymphocytic (microscopic) colitis.: clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730-38.
16. Mosnier J-F, Larvol L, Barge J, et al.: Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 709-13.
17. Baum CA, Bhatia P, Miner PB: Increased colonic mucosal mast cells associated with severe watery diarrhea and microscopic colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1462-65.
18. Giardiello FM, Hansen III FC, Lazenby AJ, et al.: Case report: collagenous colitis in setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 257-60.
19. Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683-686.
20. Golf JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD: Collagenous colitis: Histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 57-60.
21. Vares B, Lofberg R, Bergman L: Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995; 36: 880-886.
22. R. H. Riddell et al NSAID drugs as possible cause of collagenous colitis: A case control study *Gut* 1992; 33: 683-6.
23. Anderson et al: "Collagenous colitis: Are bacterial cytotoxins responsible" *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 375-7.
24. Giardiello FM, Lazenby AJ, Yardley JH, et al.: Increased HLA A1 and diminished HLA A3 in lymphocytic colitis compared to controls and patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 496-99.
25. Hugo Rams M. D. Arvey et al "Collagenous colitis, clinical review" *Ann. Int. Med.* 1987; 106: 108-13.
26. Rask Madson et al: "Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to" *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33: 1345-52.
27. Lee E, Schillerr LR, Fordtran JS: Quantification of colonic lamina propria cells by means of a morphometric point-counting method. *Gastroenterology* 1988; 94: 409-18.
28. Giardiello FM, Bayles TM, Jessurun J, et al.: Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med* 1987; 106:9.
29. Bohr J, Tysk C, Ericsson S, Jarnerot G: collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiologic study 1984-1994. *Gut* 1995; 37: 394-97.
30. Shurberg JL, McCoy KL, Yardley JH, et al.: Collagenous colitis seen in 1320 patients with chronic diarrhea in a community practice of gastroenterology from 1976 to 1986 (abstract). *Gastroenterology* 1986; 94: A426.
31. Gremse DA, Boudreaux CW, Mancini EA: Collagenous colitis in children. *Gastroenterology* 1993; 104: 906-909.
32. Van Tilburg AJP, Lam HGT, Sedlenrijk CA, et al.: Familial occurrence of collagenous colitis: a report of two families. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 279-285.

- 
33. Wang KW, Perrault J, Carpenter HA et al.: Collagenous colitis: a clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 665-71.
  34. Stark ME, Batts KP, Alexander GL: Protein-losing enteropathy with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 780-83.
  35. Zins BJ, Sanborn WJ, Tremanine WJ, : Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1394-1400.
  36. Kandemir O, Utas C, Gonen O, et al.: Colonic subepithelial collagenous thickening in diabetic patients. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1097-1100.
  37. "Collagenous colitis a clinicopathologic correlation" *Mayo Clinic Proc.* 1987; 62: 665-71.
  38. Richieri JP, Bonneau HP, Cano N, et al.: Collagenous colitis: an unusual endoscopic appearance. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 192-94.
  39. Giardiello FM, Jokson FW, Lazenby AJ: Metachronous occurrence of collagenous colitis and ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 447-49.
  40. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM, et al.: Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 839-48.
  41. Fasoli R, Jewell DP: Response to treatment of microscopic colitis. *Italy J Gastroenterol* 1994; 26: 22-232.
  42. Jarnerot G, Tysk C, Bohm C, Eriksson S: Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-4.