

Mikroskobik Kolit

Hakan DEMİRCİ, Mustafa GÜLŞEN

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Mikroskobik kolit (MK); genellikle orta yaşlı insanlarda rastlanılan, kansız ve sulu diyare ile karakterize, kolonu tutan, makroskobik olarak kolonun genellikle normal olduğu, fakat tipik mikroskobik bulgularla tanısı konulabilen, kronik inflamatuvar özelliklere sahip bir sendromdur (1).

MK'nın iki ana histopatolojik alt grubu vardır: Lenfositik kolit (LK) ve kollajenöz kolit (KK). Ayrıca inkomplet veya mikst bir formu da tanımlanmıştır (2).

KK, ilk olarak 1976'da Lindström tarafından tanımlanmıştır, kolon mukozasında subepitelyal kollajen bandındaki kalınlaşmayla karakterizedir (3). Bu kalınlık normalde 1-7 mikrometre kadardır ve en belirgin olarak rektumda rastlanır; KK'de ise bu kalınlık 7-100 mm arasında değişir.

MK terimi ise ilk olarak 1980'de Read ve arkadaşları tarafından, idiyopatik kronik diyaresi olan, endoskopisi ve kolon grafisi normal bulunan, fakat kolon biyopsisinde inflamasyon bulunan hastaları tanımlamak için kullanılmıştır (4).

LK terimi ise ilk olarak 1989'da Lazenby ve arkadaşlarının kullanılmaya başlanmıştır (5). MK'nin farklı tiplerinin benzer klinik bulgularından dolayı Sylwestrowicz ve arkadaşları tarafından, "sulu diyare-kolit sendromu" terimi önerilmiştir (6).

MK, esas olarak kolonu tutar, fakat aynı zamanda terminal ileumu da tutabilir (7). MK'nin alt gruplarının farklı hastalıklar mı olduğu, yoksa aynı hastalığın değişik evreleri mi oldu-

ğu hususu tartışmalıdır (8). Overlap durumlar da söz konusu olabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar, MK'nin inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) kadar yaygın olduğunu göstermektedir (9-11). KK için insidans, 100.000'de 1.1- 10.8; LK için de 100.000'de 2.2-14 arasında değişmektedir (1,12,13). İnsidans, yaşla beraber artmaktadır. İnsidans, eski yıllara nazaran son yıllarda da artış göstermektedir (13). Bu artışta, hekimlerin diyare nedeni olarak MK'yi düşünüp araştırmasının, kolon biyopsilerinin daha sık yapılmasının ve MK'ye yol açabilen ilaçların kullanımının yaygınlaşmasının katkıları olabileceği düşünülmektedir. KK için prevalans, 100.000'de 42-90'dır. LK için prevalans 100.000'de 69-128 olarak bildirilmiştir (11,14).

MK, kronik kansız diyare nedeniyle araştırma yapılan ve endoskopik olarak normal görünümlü mukozaya saptanan hastaların %10 kadarında görülebilmektedir (15). Yurdumuzda Erdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu oran, %11.5 olarak saptanmıştır (%9 LK, %2.5 KK) (16).

MK'nin tanı konulma yaşı genellikle 53-69 arasında değişmektedir, %20 kadarına ise 70 yaşından daha ileri yaşlarda tanı konulmaktadır (12,13). Daha genç yaşlarda da rastlanabilmektedir, 163 olgulu bir seride olguların %25'inin 45 yaşından daha küçük olduğu saptanmıştır (17). Çocukluk çağında ise nadir görülen bir durumdur.

MK, bayanlarda daha sık görülmektedir. Bu sıklık KK'de daha belirgindir. Kadın/erkek oranı KK'de 3/1 ile 9/1 arasında değişmektedir. Bu oran LK'de ise 6/1 ile anlamsız farklılık arasında değişmektedir (13).

MK'de (özellikle KK), sigara içiciliğinin bir risk faktörü olduğu ve hastalığın başlama yaşının sigara içenlerde, içmeyenlere göre 10 yıl daha erken olduğu bildirilmiştir (18,19).

Doku grupları ile ilişkili uniform bir kalıp yoktur (8). Ailesel olgular bildirilmiş olmakla birlikte, familial bir geçiş olduğu hususu açık değildir (13).

MK ile ilişkili olarak kolon Ca riskinde bir artış olduğuna dair kanıt yoktur (13). Sonnenberg'in 8.745 olguluk çalışmasında, MK ile kolonik adenomların varlığı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (2). Yen ve arkadaşlarının çalışmasında da, MK'li hastalarda adenoma ve kolorektal kanser sıklığının azaldığı gösterilmiştir (46). Buradaki muhtemel mekanizmanın, MK'nin epitelyal proliferasyonu baskılaması olduğu ileri sürülmektedir.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etyopatogenez, net olarak açıklığa kavuşmamıştır ve MK'ye yol açan tek bir mekanizma söz konusu değildir, muhtemelen multifaktöriyel etkenler sorumludur. Aşağıda bunlara değinilecektir.

İnflamatuvar hücre cevabı, MK'nin her iki tipinde de benzerdir. Ayrıca sık rastlanılan anlamlı bir örtüşme de söz konusudur (1).

- **Genetik:** MK'nin ailesel özellikleri rapor edilmekle birlikte, genetik faktörlerin rolü açık değildir (20,21). Aynı ailenin farklı bireyleri ya LK ya da KK tanısı almışlardır ki bu gözlem, MK'nin her iki tipinin de benzer bir patofizyolojiye sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Ancak başka gözlemler, iki durum arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bunlar; KK'de kadın/erkek oranının daha fazla oluşu, HLA fenotiplerinin farklı oluşu ve uzun süreli takiplerde bir tipten diğerine geçişin pek görüldüğü şeklindeki gözlemlerdir (1).
- **Bariyer disfonksiyonu:** Kolon biyopsileri üzerinde yapılan çalışmalarda, KK hastalarında anlamlı bir mukozal bariyer disfonksiyonu olduğu, bu durumun aktif hastalıkta daha da belirginleştiği, non patojen bakterilerin transmu-

kozal geçişinde artış olduğu gösterilmiştir (22,23). Ancak bu mukozal disfonksiyonun primer mi, yoksa sekonder bir fenomen mi olduğu belli değildir. Biyopsilerde yapılan bir çalışmada da aktif MK'de elektrojenik sodyum transportunun ve epitelyal direncin azaldığı bildirilmiştir (78).

- **Mukozal faktörler:** MK'de intestinal inflamasyonla ilgili olarak, çok sayıda mukozal faktör ve mediatörler tanımlanmıştır, fakat bunların hiçbirisi klinik öneme erişememiştir (12).
 - **Otoimmünite:** MK ve otoimmüniteyi düşündüren birkaç faktör arasında indirekt ilişkiler vardır. KK, kolonda daha fazla görülmektedir ki bu durum pek çok otoimmün hastalığın ortak bir özelliğidir. MK olgularının yaklaşık %40 kadarına tirodit, tip 1 diyabetes mellitus, çölyak hastalığı, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir (13). Bazı çalışmalarda, serum IgM, ANA, P-ANCA konsantrasyonlarında artış gösterilmekle birlikte henüz MK tanısında klinik olarak yararlı bir belirteç söz konusu değildir (29,30).
 - **Luminal faktörler:** İlaçlar, bakteriyel toksinler, safra tuzları ve diyetetik antijenler gibi pek çok luminal faktörün MK patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (13).
 - **İlaçlar:** İlaç kullanımının doğrudan ya da tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. MK ile ilgili çok sayıda ilaç vardır (Tablo 1) ve bunların bazıları hastalıkla daha kuvvetli ilişki göstermektedir (12).
- İlaçlar ve onların metabolitleri, kolon mukozasını doğrudan etkileyebilir ya da idiosenkrotik hipersensitivite reaksiyonları ile etkileyebilir. İlaçlar; mikroorganizmaların kolonizasyonunu da değiştirerek, indirekt yolla da kolon mukozasını etkileyebilirler.
- Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'ler; ince barsak ve kolonda injuriye neden olabilirler, varsa inflamatuvar barsak hastalığını alevlendirebilirler, mukozal ülserasyonlara, hatta perforasyonlara neden olabilirler (13). Bu tür olgularda, NSAİİ'ler kesilince klinik ve histopatolojik düzelme söz konusu olmaktadır.
- **Bakteriyel enfeksiyonlar ve toksinler:** MK'li hastaların bir kısmında, kolestimamin kullanımı, bakteriyel toksinleri bağlamak suretiyle diyareyi düzeltebilmektedir. Fekal diversiyon ameliyatlarının faydalı oluşu, bakteriyel

Tablo 1. Mikroskopik kolitle ilişkili ilaçlar

Kuvvetli ilişkili Olanlar	Orta Derecede ilişkili Olanlar	Zayıf ilişkili Olanlar
NSAİ	Ovetorone	Piascledine
PPI (lansaprazole)	Duloxetine	Cimetidine
H ₂ R blokerleri (ranitidine)	Carbamazepine	Altın tuzları
Acarbose	Fluvastatine	
Sertraline	Madopar	
Clozapine	Celecoxib	
Ticlopidine	Flutamide	
Entocapone	Paroxetine	
Flavanoidler (diosmin, hesperidin)	Simvastatine	

provokasyon veya diyetetik luminal faktörlerin rolünü desteklemektedir (31). Antibakteriyel etkinliği olan bizim oral kullanımının, MK'de yararlı oluşu da bakteriyel enfeksiyonların bir etyolojik faktör olabileceği fikrini desteklemektedir (32). Diğer antibiyotiklerin kullanımı da bazı hastalarda yararlı olmaktadır (13). *Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyonunu takiben KK'deki düzelme de, Hp ile MK arasındaki direkt bir ilişkiden ziyade, bu bağlamda değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım tarzı olacaktır (33). Bütün bunlara rağmen, MK'nin sebebi olarak spesifik bir mikroorganizma gösterilememiştir.

- **Safra asit ve safra asit malabsorbsiyonu:** Safra asitleri, MK'nin patogeneze katkıda bulunan endojen luminal faktörlerdendir. Safra asitlerinin malabsorbsiyonu insanlarda kolonik sekreteruar diyareye neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda (24,25), MK olgularının yaklaşık %44 kadarında safra asit malabsorbsiyonu olduğu gösterilmiştir. Fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı bilinmemektedir. Kolesistektomi ve MK arasında bir ilişki yoktur (26). Kontrolsüz çalışmalarda safra asit bağlayıcı tedavinin MK'de etkili olduğu, fakat histopatolojik anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (27,28).
- **Anormal kollajen metabolizması:** Birkaç çalışmada; kollajen üretimi, yapısı, parçalanması ve KK'li hastalardaki subepitelyal matris birikimine yol açan myofibroblast fonksiyonlarındaki anormalliklere dikkat çekilmiştir (13). Bir çalışmadakularda kollajen birikimiyle ilişkili olan transforming growth faktör beta-1 ekspresyonunun KK'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (34). Bu faktör ve VEGF,

lokal fibrojenesis ve fibrinolisiz arasındaki dengeyi etkileyebilir ve bu da immatür subepitelyal matris birikimine yol açabilir (35,36).

- **Sigara:** Yen ve arkadaşlarının çalışmasında, 340 MK olgusu incelenmiş ve sigara içiciliğinin (geçmişte dahi olsa), MK ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (37). Hastalığın gelişiminde sigaranın kolonik kan akımını etkileyerek rol alabileceğini düşünmek mümkündür.

MK'de diyarenin ciddiyeti, kollajen tabakasının kalınlaşması ile değil, lamina propriadaki inflamatuvar değişikliklerle ilişkili görünmektedir. Diyareye muhtemelen inflamasyon yol açmaktadır. Kolonik perfüzyon çalışmaları ile, diyarenin esas olarak aktif klor sekresyonunun eşlik ettiği, sodyum klorür absorpsiyonundaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (1). Bir difüzyon bariyeri olarak görünen subepitelyal kollajen bandı ise bir yardımcı faktördür. Özetleyecek olursak, MK'in patofizyolojisini açıklamada birkaç potansiyel mekanizma ileri sürülmüştür, tek bir dominant mekanizma yoktur. Olay, multifaktöriyel gibi görünmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Gerek KK, gerekse LK; kronik, kansız, sekreteruar tipte sulu bir diyareye yol açarlar. Klinik seyir genellikle intermittan olup, bazen devamlılık gösterebilir ya da nadiren tek bir ataktan ibaret kalabilir. Hastaların %40'ında başlangıç anidir (38). KK'de olguların %2-92 kadarı tedavisiz, 3-4 yıl sonra remisyona girebilirler. LK'li hastaların %60-93'ünde ortalama %80 düzelmeye söz konusudur (12,13). Olesen'in çalışmasında, LK'li olguların %63'ünde tek atak söz konusudur (40). Öte

yandan bazı çalışmalarda KK'nin, tedavinin kesilmesinden sonra %60'a kadar relaps gösterdiği bildirilmiştir (41,42). MK'li olguların %12-40 kadarı 6-8 haftada plaseboya cevap vermektedirler (13).

Hastalar genellikle günde 4-9 kez dışkılama ihtiyacı duyarlar (1). Diyare gece uyandırabilir, fekal inkontinans, hafif kilo kaybı, mide bulantısı, halsizlik, flatulans, şişkinlik eşlik edebilir. Karın ağrısı, KK'de daha yaygındır. Ciddi dehidratasyon, kanlı veya müküslü diyare nadirdir. Klinik olarak, KK ve LK birbirinden ayırt edilemezse de, LK'de semptomlar, KK'ye göre daha hafiftir ve daha kolay düzelme gösterir; 27 olguluk bir seride hastalar ortalama 38 ay takip edilmiş ve bunların %93'ünde diyare, %82'sinde histoloji düzelmiş ve KK'ye dönüşüm gözlenmemiştir(48). Bir başka çalışmada ise 96 KK olgusu, 80 LK olgusu ile karşılaştırılmış, iyileşme oranı LK'de %84, KK'de %74 olarak bulunmuştur (49).

Bazı çalışmalarda MK olgularında kontrol grubuna göre; çölyak hastalığı, irritabl barsak sendromu (İBS), tiroid hastalıkları ve romatizmal hastalıklar gibi bazı otoimmün hastalıklar daha fazla saptanmıştır (39,43). MK semptomları non-spesifik olup, biyopsi ile kanıtlanmış MK'li pek çok hasta, İBS'nin semptoma dayalı kriterlerini karşılamaktadır. Öyleyse İBS kriterleri, İBS'yi MK'den ayırt etmek için yeterince spesifik değildir (13). Bu ayırım ancak, kolonik mukozal biyopsi analizi ile sağlanabilir. Çölyak hastalarının %33'ünde kolon mukozasında MK ile uyumlu histolojik değişiklikler vardır (50). Geniş kapsamlı bir çalışmada, çölyak hastalarındaki MK oranı %4.3 olarak bulunmuş olup, bu oran çölyak hastalarında, çölyak olmayanlara göre MK riskinin 72 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (51). Özellikle sıkı bir glutensiz diyetle rağmen diyaresi devam eden çölyak olgularında MK araştırılmalıdır. Bu birlikteliğe daha ziyade orta yaşlı bayanlarda daha sık rastlanmaktadır (53). Tersine MK'li hastalar arasında, çölyak tanısında belirgin bir artış yoktur, dolayısıyla bu hastalarda çölyak araştırılması önerilmemektedir. Ancak, belirgin kilo kaybı, ile birlikte tedaviye refrakter diyare olgularında, steatore varlığında veya açıklanamayan demir eksikliği olgularında çölyak araştırılmalıdır (13). Özdi ve arkadaşlarının 226 İBS olgusunu içeren çalışmasında (55), MK prevalansı %3,09 olarak bulunmuştur (7 olgu). Bu olguların 6'sı diyare predominant İBS, 1 olgu ise mikst tip İBS idi ($p<0.01$). Fokal aktif kolit oranı ise %6,6 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Bu çalışmaya göre MK'nin, İBS'nin diyare predominant tipinde ve yaşlı

bayanlarda belirgin olduğu sonucu çıkmıştır. MK ve çölyak arasındaki ilişki önemlidir.

MK'de ciddi komplikasyonlar nadir görülür. Özellikle KK'de kolon perforasyonları bildirilmiştir. Bu perforasyonların kolonoskopide saptanan mukozal yarıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (44,45). Perforasyonlar, çoğunlukla sağ kolondadır, kolonskopiye ya da baryumlu kolon grafisi çekimini takiben oluşurlar ve genellikle konservatif tedaviyi takiben düzelirler. Larinczy ve arkadaşlarının çalışmasında (54), MK'li 14 olgunun %57'sinde kemik mineral dansitesinin düşük olduğu saptanmış ve MK ile ilişkili osteopeninin önemli bir problem olabileceği bildirilmiştir. KK'nin toksik megakolona yol açtığı, bir olgu sunusunda rapor edilmiştir (77).

MK'de semptomlar (özellikle KK'de), hayat kalite skorunu olumsuz yönde etkileyebilir. Halihazırda hastalık aktivitesini tanımlayacak geçerli bir biyolojik belirteç söz konusu değildir. Ancak Hjortswang ve arkadaşlarının 116 KK'li olguyu içeren çalışmasında (47), günde 3'den fazla dışkılama veya 1'den fazla sulu dışkılama varsa, hastalık klinik olarak aktif kabul edilmiştir.

TANI

Kronik sulu diyare tanımlayan olgularda, akla geldiğinde, tanı kolaydır. Yukarıda da değindiğimiz gibi, klinik bulgular non-spesifiktir. Adından da anlaşılacağı üzere MK'nin tanısı, mikroskopiye, yani histopatolojik incelemeye dayanmaktadır. MK tanısı konulmadan önce, başta laktoz intoleransı, çölyak hastalığı, İBS-D, post antibiyotik diyareler, Crohn hastalığı ve safra asitlerine bağlı diyare olmak üzere kronik diyare yapabilen diğer nedenler de ekarte edilmelidir. Kolon malignitelerini ekarte etmek için de kolonoskopi gereklidir.

Kolonoskopik incelemede spesifik bulgu yoktur. Kolon mukozası genellikle makroskopik olarak normaldir. Bazen hafif ödem, eritem ve friabilite söz konusu olabilir. Cimmino ve arkadaşlarının çalışmasında (76), kolonoskopide mozaik kalıbının saptanmasının, KK'yi destekleyen bir bulgu olabileceği ileri sürülmüş ve bulgunun sensitivitesi %14.8, spesifitesi %99.1 olarak bildirilmiştir. Suzuki ve arkadaşlarının 13 olguluk serisinde (56), indigo carmine ile kromoendoskopi yapılmış ve olguların tamamında oluklarda irregülerite saptanmıştır. Olgularda anormal kromoendoskopik bulguların segmental dağılımı, hemen hemen tamamen mikroskopik

bulgulara karşılık gelmektedir. Ayrıca olguların çoğunluğunda diffüz bir mozaik kalıbı, pürüzlü yüzey ve nodüler yüzey saptanmıştır. LK'de de benzer bulgulara rastlanabilmektedir (Resim 1) (79). Ancak MK tanısında kromoendoskopi kullanımı önerilebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

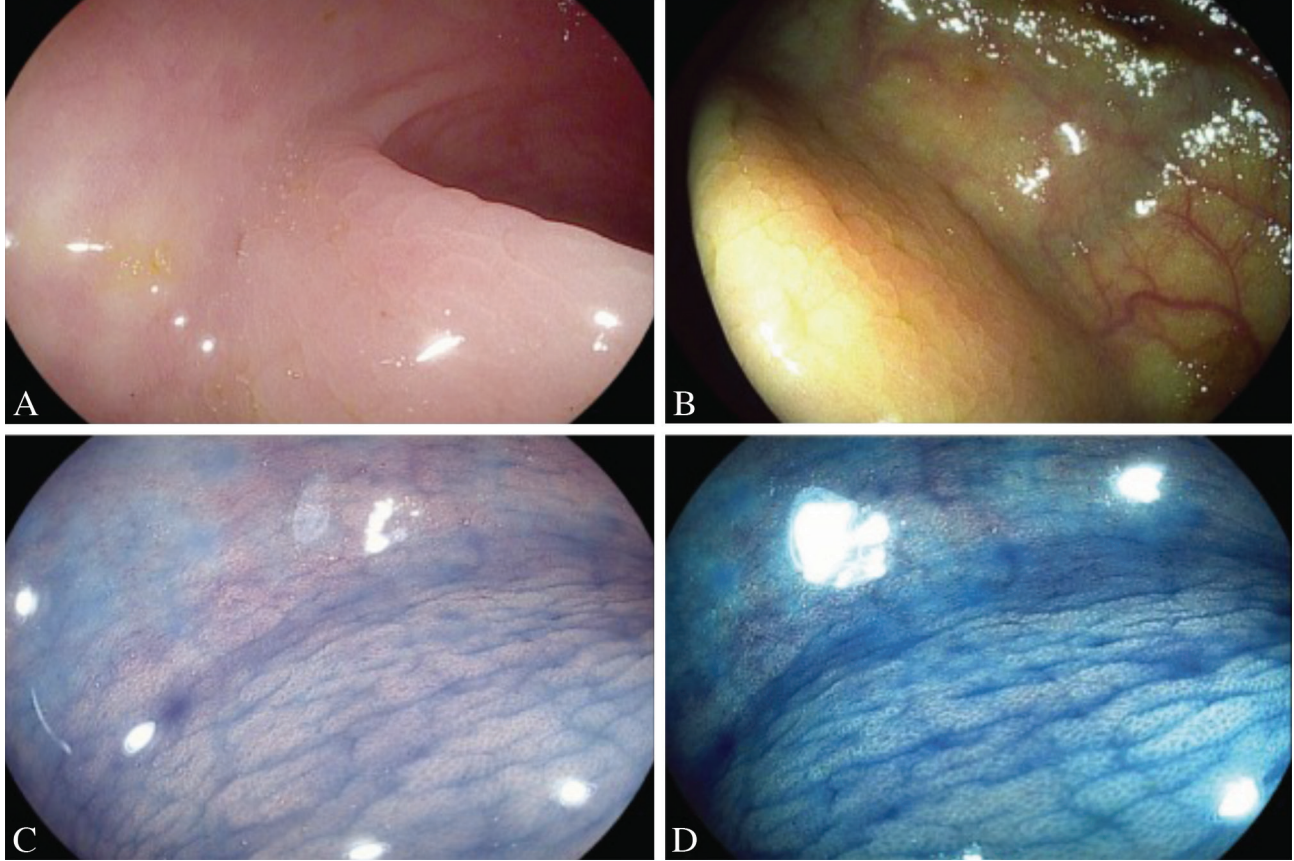
MK olgularında kolonoskopik inceleme, genellikle güvenli olmakla birlikte, özellikle ciddi kollajen birikimi olanlarda kolon perforasyonları bildirilmiştir ve bu durum, "fraktüre kolon" olarak adlandırılmıştır (57). Sherman ve arkadaşlarının 4 olguyu içeren bu serisinde, olgularda travma ile ilişkili olmayan lineer mukozal yırtıklar vardı. Histopatolojik incelemede bu yırtıkların altında mevcut olan submukozal fibrozis nedeniyle, kolonoskopik işlemde hava verilmesinin yırtılma yeri zemin hazırladığı ileri sürülmüştür (Resim 2).

Kolonoskopide özellikle KK'de ülserasyonlara nadiren rastlanabilmektedir ve bu durum NSAİ kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (58).

Koskela ve arkadaşları (59), 75 MK olgusunda gastroduodenal mukozayı incelemişler ve KK'de gastrik erozyonlara LK'ye göre daha fazla rastlandığını, LK'nin gastrik epitelyal lenfositoz ve lenfositik gastritle ilişkili olduğunu, olguların %20'sinde çölyak bulunduğunu saptamışlardır.

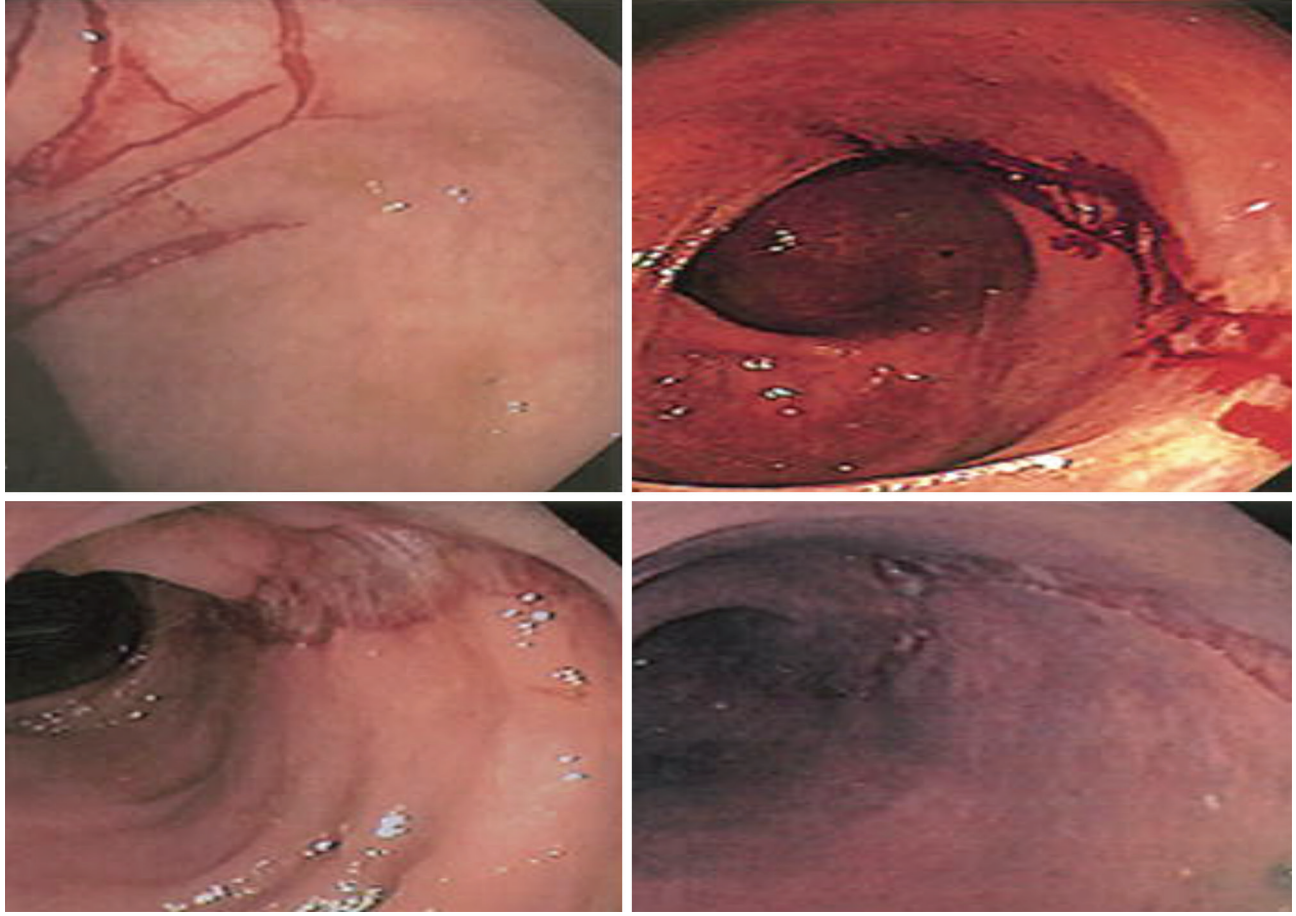
KK, yama tarzında olabilir, sadece rektosigmoid bölgeden alınan biyopsilerde olguların %40 kadarında görünüm normal çıkabilir (1).

Surawicz'in 56 olguluk KK'li hastada yaptığı retrospektif çalışmada, en yüksek diagnostik biyopsi alanı transvers kolon (%83) ve sağ kolon (%70) olarak bulunmuştur, rektosigmoid bölgede ise oran %66 olarak bulunmuştur (60).



Resim 1. Mikroskopik kolitin endoskopik görünümü.

- A.** Irregüler mozaik kalıbı. **B.** Nodüler mukozal kalıp. **C.** Nodüler mozaik kalıbın %2'lik indigo carmine ile boyanması. **D.** Küçük balpeteği pit-pattern görünümü ile birlikte mozaik kalıbını gösteren indigo carmine ile yapılan kromoendoskopi.



Resim 2. Fraktüre kolon

MK'nin tanısı, klinik semptomlar ve histopatolojiye dayanmaktadır. LK ve KK'nin özellikleri birbirine benzediğinden, bunların aynı hastalığın farklı evreleri olduğu da ileri sürülmüştür(61). Bununla birlikte bu iki tablonun birbirine dönüşümü nadirdir ve bu iki tablonun birbirinden ayrı, fakat ilişkili olduğu kabul edilmektedir (62).

Sonnenberg'in 8.745 MK'li hastayı içeren çalışmasında, olguların %51'inin LK, %43'ünün KK ve %6'sının da inkomplet kolit olduğu gösterilmiştir (2).

- **LK'nin en önemli histopatolojik özelliği**, yüzeydeki intraepitelyal lenfositlerin oranındaki artıştır. Her 100 epitelyal hücrede 20'den fazla intraepitelyal lenfositin (İEL) varlığı anlamlıdır (Resim 3).

İEL'ler, en yoğun olarak çıkan ve transvers kolonda bulunurlar, en düşük oranda ise rektosigmoid bölgede bulunurlar (12). İEL'ler çoğunlukla CD8 pozitif olan T lenfositlerdir. Sınır

olgularda CD boyama yapılırsa, İEL'lerin gerçek sayısını anlamak ve tanıyı koymak kolaylaşır (63).

- **KK'nin en önemli histopatolojik özelliği**, yüzey epitelinin hemen altında 10 mikrondan daha fazla bir kalınlığa sahip subepitelyal fibröz bandın varlığıdır (Resim 4) (80).

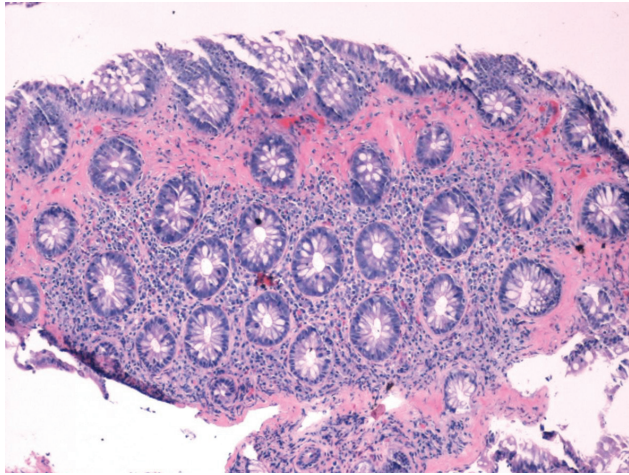
Ayrıca hafif-orta derecede bir mukozal inflamasyon da eşlik edebilmektedir (lenfosit, plazmosit, mastosit, eozinofil ve nötrofil). Kollajen bant; kapillerler, eritrositler ve inflamatuvar hücreler içerebilir.

Şüpheli olgularda daha iyi görüntü ve kollajen bant kalınlığının ölçümü için tenascin boyama önerilmektedir (12).

- Kronik diyaresi olup da KK veya LK'nin histolojik kriterlerini tam olarak karşılayamayan olgular, **inkomplet MK** olabilir. Bjornbak ve arkadaşlarının çalışmasında (64), bu tür hastaların budesonide iyi cevap verdikleri gösterilmiştir.



Resim 3. Lenfositik kolitin mikroskopik görünümü (H-E ile boyanan artmış intra epitelyal lenfositler; lamina propida da atmış lenfositler ve plazmositler).



Resim 4. Kollajenöz kolitte mikroskopik görünüm.

TEDAVİ

MK'de tedavi seçimi, semptomların ciddiyet durumuna ve hastanın hayat kalitesi üzerindeki etkisine bağlıdır. Medikal tedavinin öncelikli amacı, klinik remisyonu sağlamak ve hastanın hayat kalitesini düzeltmektir. Histolojik remisyondan, rekürrens oranı ile ilişkisi henüz net olarak belli değildir, bu yüzden önemli bir amaç olup olmadığı tartışmalıdır. Diyare, tedavi yapılsın, ya da yapılmazsa haftalar içinde düzelebilir, fakat relapslara sık (%30-60) rastlanmaktadır (19). Relapslara 60 yaştan küçüklerde daha sık rastlanmaktadır.

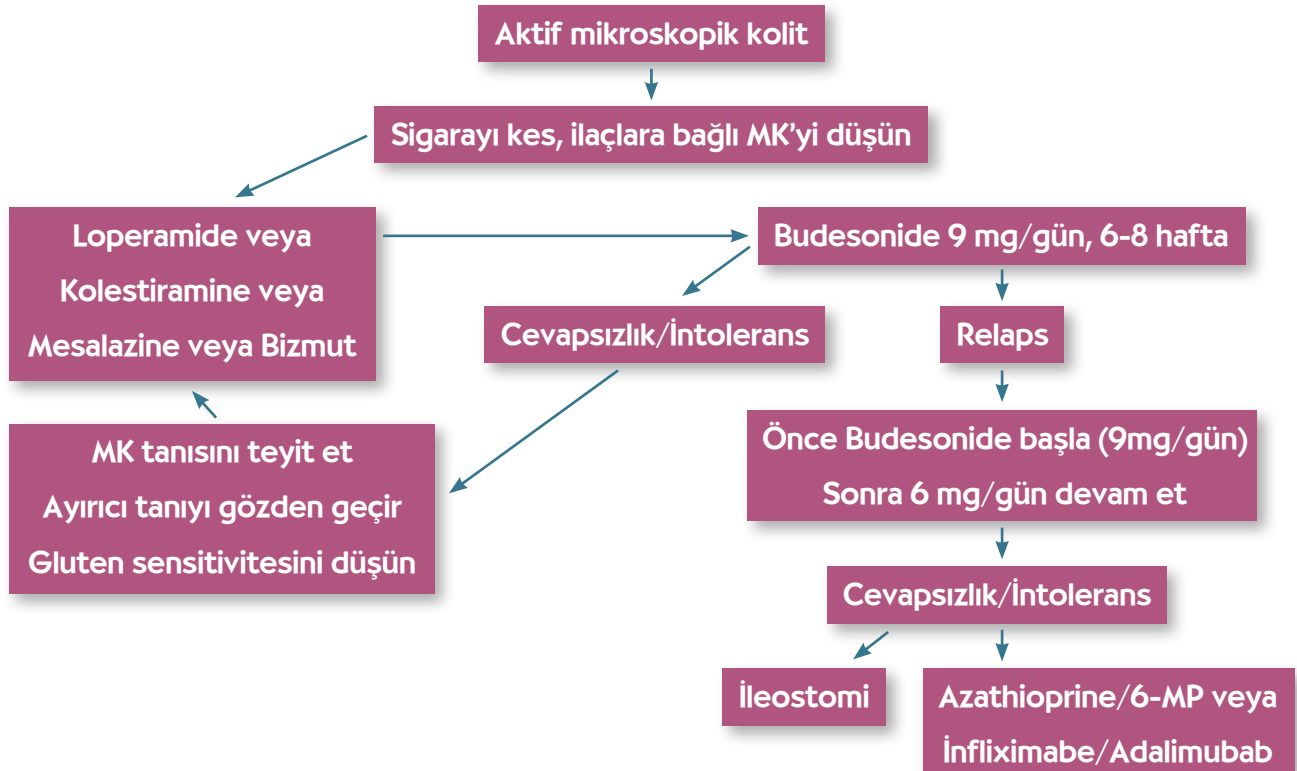
- **Budesonide**, etkinliği randomize plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiş tek ilaçtır (65). Günlük doz 6-9 mg kadardır. Genellikle 4 hafta günde 9 mg verilir, hasta cevap verince 2 hafta daha 6 mg/gün, sonra 2 hafta daha 3 mg/gün verilerek kesilir (1). Şayet semptomlar kontrol altına alınamazsa ya da doz azaltılırken tekrarlar başlangıçtaki 9 mg/günlük dozu, 12 hafta veya daha uzun bir süre devam etmelidir. Bir Cochrane metaanalizinde kümülatif cevap oranı %81 olarak bulunmuştur (66). Tedavinin kesilmesinden sonra hastaların %60-80 kadarında semptomatik relaps gelişmekte ve bunların çoğunluğu da yeniden tedaviye cevap vermektedir (67).
- **Loperamide** gibi antidiyareik ilaçlar, MK'de sık kullanılmaktadır; fakat bu konuda randomize plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. Klinik tecrübeler, bazı hastalarda semptomatik faydalanma olduğunu göstermektedir (12).
- **Prednisolon** kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır, 8 olguluk bir çalışmada 5 olguda düzelme sağlanmıştır (68). Budesonide ile kıyaslandığında, cevap oranı daha düşüktür, daha fazla yan etki söz konusudur ve tedavi kesildiğinde relaps oranı daha yüksektir (1). Günlük dozu, 0.5-1 mg kadardır.
- **Bizmut subsalisilat** kullanımı ile ilgili veriler de kısıtlıdır. Küçük çaplı bir çalışmada ilaç alan 7 hastanın tama-

mında klinik ve histolojik düzelme sağlanmış, plasebo alan 7 hastada ise cevap alınamamıştır (69). 13 olguluk bir başka çalışmada ise 9 olguda kolit hali düzelmiştir (74).

- Bazı retrospektif çalışmalarda **mesalazinin MK**'de kullanımı ile hastaların yarısında cevap alındığı bildirilmiştir (12). Kontrol grubu olmayan bir prospektif çalışmada ise 6 aylık uygulamada yüksek oranda bir etkinlik olduğu rapor edilmiştir (70).
- Calabrese ve arkadaşlarının randomize çalışmasında (71), MK'li toplam 64 hastaya ya mesalazine tek başına, ya da **kolestiraminle** kombine olarak verilmiş ve 6 aylık tedavinin sonunda KK olgularının %91'inde, LK olgularının ise %85'inde remisyon sağlanmıştır.
- **Probiyotiklerle** ilişkili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (12).
- Veriler kısıtlı olmakla birlikte, budesonide cevap vermeyen ciddi olgularda **immünosupresiv tedaviler** denenebilmektedir. Böyle olgularda azathioprine veya 6-mercaptopurine, İBH'da kullanılan dozlara benzer şekilde kullanılabilir (72). Refrakter ve ciddi olgularda anti-tümör nekrozis faktör tedaviler de etkili olabilmektedir (73). Methotrexate ile ilgili veriler çelişkilidir (12).

- **Cerrahi girişimlere** ancak, hiçbir medikal tedaviye cevap vermeyen şiddetli olgularda başvurulabilir. Diverting ileostomi ve subtotal kolektomi uygulamaları söz konusu olabilmektedir (12). Yaşlı hastalarda ilk seçilecek cerrahi prosedür, ileostomidir. Bir çalışmada, KK'li 8 hastaya ileostomi, 1 hastaya sigmoidostomi uygulanmış ve tüm hastalarda diyare kesilmiş ve kollajen tabakasındaki kalınlaşma normale dönmüştür. Bu olgularda fekal akımının yönünün değiştirilmesinin, zararlı luminal faktörleri elimine ettiğini düşündürmektedir (76). Şekil 1'de tedavi yaklaşım algoritması sunulmuştur.

- **Diğer tedaviler:** Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda gluten sensitivitesi dikkate alınmalı ve hastalara 3 ay süreyle glutensiz diyet uygulanıp, hastanın vereceği cevap değerlendirilmelidir. Ayrıca hipertiroidizm, karsinoid sendrom, vipoma ve persistan NSAİİ kullanımı akla getirilmelidir. Değişik ajanlarla (metronidazole, octreotide, verapamil, probiyotik E. coli suşu Nissle, Boswellia Serrata ekstresi vs.) yapılan ve faydalı olduklarını bildiren küçük çaplı çalışmalar literatürde mevcuttur (1). Fakat bunları önerebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu ile ilgili henüz yayınlanmış bir çalışma yoktur.



Şekil 1. Aktif mikroskopik kolit için tedavi algoritması

- **Medikal tedavi sonrası seyir:** 37 KK, 44 LK olgusunu içeren bir çalışmada hastalar tanı sonrası ortalama 37 ay takip edilmişler, hastaların %70'inde diyare kesilmiş, %25-

30 kadarında ise relaps görülmüştür (75). Çoğu hastalarda, semptomlarla ilişkili olarak intermittant tedavi uygulanmaktadır, kesintisiz tedavi tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rutgeerts P. Lymphocytic and collagenous colitis (microscopic colitis). Up To Date 2015
2. Sonnenberg A, Genta RM. Lymphocytic and collagenous colitis: epidemiologic differences and similarities. *Dig. Dis Sci* 2013;58:2970-75.
3. Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhea- a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87.
4. Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78(2):264-71.
5. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Lymphocytic colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20(1):18-28.
6. Sylwostrowicz T, Kelly JK, Hwang WS, Shaffer EA. Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989;84:763.
7. Sapp H, Hhamukkala S, Brien TP, et al. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1484.
8. Brown WR, Tayal S. Microscopic colitis. A review. *J Dig Dis* 2013;14:277-81.
9. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiologic study in Örebro, Sweden 1993-1998. *Gut* 2004;53:346-50.
10. Wickbom A, Nyttin NES, Bohr J, et al. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden 1999-2008. *Gut* 2009;58 (Suppl II):758.
11. Pardi DS, Loftus Jr EV, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007;56:504-8.
12. Münch A, aust D, Bohr J, et al. Microscopic colitis: current status, present and future challenges. Statements of the European Microscopic colitis Group. *J Crohn's and Colitis* 2012;6:932-45.
13. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. (Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology). *Gastroenterology* 2011;140:1155-65.
14. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;Oct9.doi:10.1016/j.cgh.2013.09.066.
15. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, et al. Microscopic colitis-a common cause of diarrhea in older adults. *Age Ageing* 2010;39:162-8.
16. Erdem L, Yıldırım S, Akbayır N, et al. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol* 2008;14 (27):4319-23.
17. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
18. Vignen L, Sjöberg K, Benoni C, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1334-9.
19. Yen EF, Pokhrel B, Du H. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(10):1835-41.
20. Abdo AA, Zetler PJ, Halparin LS. Familial microscopic colitis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:341.
21. Jarnerot G, Hertervig E, Gravanni C, et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:959.
22. Wildt S, Madsen JL, Rumessen JJ. Small-bowel permeability in collagenous colitis. *Scand Gastroenterol* 2006; 104:679-85.
23. Munch A, Soderholm JD, Ost A, et al. Increased transmural uptake of E. coli K12 in collagenous colitis persists after budesonide treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:679-85.
24. Fernandez F, Estere M, Salas A, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001;46:2231-8.
25. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46:170-5.
26. Laing AW, Pardi DS, Loftus Jr EV, et al. Microscopic colitis is not associated with cholecystectomy or appendectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:708-11.
27. Bjornlak C, Engel PJ, Nielsen P, et al. Microscopic colitis: clinical findings, topography, and persistence of histopathological subgroups. *Ailment Pharmacol Ther* 2011;34:1225-34.
28. Ung K, Kilander A, Nilsson O, et al. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and the bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:601-9.
29. Bohr J, Tysk C, Yang P, et al. Auto antibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996; 39:73-76.
30. Freeman HJ. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in collagenous or lymphocytic colitis with or without celiac disease. *Can J Gastroenterol* 1997;11:417-20.
31. Jamerot G, Bohr J, Tysk C, et al. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut* 1996;38:154-155.
32. Fire KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114:29-36.
33. Nurayani RI, Burton MP, Young GS. Resolution of collagenous colitis after treatment for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2002;97:498.
34. Stahle-Backdahl M, Maim J, Veress B, et al. Increased presence of eosinophilic granulocytes expressing transforming growth factor in repair mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:397.
35. Griga T, Tromm A, Schmieg W, et al. Collagenous colitis: Implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:397.
36. Taha Y, Raab Y, Larsson A, et al. VEGF-a possible mediator of inflammation and mucosal permeability in patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49:109.
37. Yen EF, Pokhrel B, Du H, et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1835.
38. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846-51.

39. Kao KT, Pedraza BA, Mc Clune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organisation experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15:3122.
40. Olesen M, Erikson S, Bohr J, et al. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53:536-41.
41. Miehke S, Madisch A, Voss C, et al. Long-term follow up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1115-9.
42. Bonderup OK, Hansen JB, Tegljoerg PS, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2009;58:68-72.
43. Nyhlin N, Montgomery SM, Wickbom A, et al. Symptom burden in collagenous and lymphocytic colitis compared to a matched control group. *Gut* 2009; 58 (Suppl II):A309.
44. Bohr J, Larrson LG, Erikson S, et al. Colonic perforation in collagenous colitis: an unusual complication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 121-4.
45. Wickbom A, Lindqvist M, Bohr C, et al. Colonic mucosal tears in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:726-9.
46. Yen EF, Pokhrel B, Bianchi Lk, et al. Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with Microscopic colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57(1):161-9.
47. Hjortswang C, Tysk C, Bohr J, et al. Defining clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1875-81.
48. Mullhaupt B, Guller U, Anabitate m, et al. Lymphocytic colitis: Clinical presentation and long-term course. *Gut* 1998;43:629.
49. Baert F, Wouters K, D'Haens G, et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic collagenous colitis. *Gut* 1999;45:375.
50. Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphositis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990; 21:1092-6.
51. Green PHR, Yang J, Chen J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 1210-6.
52. Hussain Z, Kelly S, Clarke A, et al. Colonic perforation in collagenous colitis: a systematic review of a rare complication and guidance on management. *Surg Endosc* 2010;24(12): 2930-4.
53. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, et al. The association of celiac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(12):1340-9.
54. Lorinczy K, Lakatos G, Müllner K, et al. Low bone mass in microscopic colitis. *BMC Gastroenterol* 2011;11:58.
55. Özdil K, Şahin A, Calhan T, et al. The frequency of microscopic and focal active colitis in patients with irritable bowel syndrome. *BMC gastroenterol* 2011;11:96.
56. Suzuki G, Mellander MR, Suzuki A, et al. Usefulness of colonoscopic examination with indigo carmine in diagnosing microscopic colitis. *Endoscopy* 2011;43:1100.
57. Sherman A, Ackert JJ, Rajapaksa R, et al. "Fracture colon" An endoscopically distinctive lesion associated with colonic perforation following colonoscopy in patients with collagenous colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:341-5.
58. Kakar S, Pardi DS, Burgart LJ, et al. Colonic ulcers accompanying collagenous colitis: implication of NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1834-7.
59. Koskela RM, Niemela SE, Lehtola JK, et al. Gastroduodenal mucosa in microscopic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(5):567-76.
60. Surawicz CM. Collating collagenous colitis cases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:307.
61. Jesswun J, Yardley JH, Lee EL, et al. Microscopic and collagenous colitis: different names of the same condition? *Gastroenterology* 1986; 91: 1583-4.
62. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:7280-8.
63. Liszkal L, Woszczyk D, Pajak J. Histopathologic diagnosis of microscopic colitis. *L Gastroenterol Hepatol* 2006;21:792-7.
64. Bjornbak C, Engel PJ, Nielsen PL, et al. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1225-34.
65. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short and long term treatment of microscopic colitis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:881-90.
66. Chande N, Mac Donald JK, Mc Donald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:235-41.
67. Miehke S, Madisch A, Voss C et al. Log-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:115-9.
68. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, et al. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:606-10.
69. Fine KOE, Lee E, Lafon G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116:A880.
70. Chande N, Mc Donald JW, Mac Donald JK. Interventions for treating microscopic colitis. *Cochrane Database Sys Rev* 2008; Cd003575.
71. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomised controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:809-14.
72. Pardi DS, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-MP. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483-4.
73. Munch A, Ignatowa S, Stom M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012;47: 59-63.
74. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114:29-36.
75. Fernandez-Banaes F, Salas A, Esteve M, et al. Collagenous and lymphocytic colitis. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003;98:340.
76. Cimmino DG, Mella JM, Pereyra L, et al. A colorectal mosaic pattern might be an endoscopic feature of collagenous colitis. *J Crohn's Colitis* 2010;4(2):139-43.
77. Fitzgerald SC, Conton S, Leen E, et al. Collagenous colitis as a possible cause of toxic megacolon. *Ir J Med Sci* 2009; 178(1): 115-7.
78. Barmeyer C, Erko I, Fromm A, et al. Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Am N Y Acad Sci* 2012; 1258:143-8.
79. Iacucci M, Urbanski S. Recognition of microscopic colitis at colonoscopy. *Can J Gastroenterol*. 2012 Apr;26(4):183-4.
80. <http://www.pathologypics.com/PictView.aspx?ID=76>.