

Kollajenöz Kolitte Yeni Yaklaşımlar

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Tanja ÜÇER²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹ ve Gastroenteroloji Bilim Dalı², SAMSUN

- ✓ Kollajenöz kolit (KK) ilk defa 1976 yılında Lindström tarafından kronik sulu diyaresi ve krampli karın ağrıları olan orta yaşlı bir kadından alınan rektal biyopside subepitelyal kollajen tabakasının kalınlaşmasının gösterilmesi ile tanımlandı. Kollajenöz kolitli hastalar genellikle orta yaşlı kadınlardır. KK'in otoimmün bir patogenezi olduğu bazı yazarlarca ileri sürülmektedir. Sulu diyare KK'in primer semptomudur. Nokturnal diyare, abdominal ağrı ve meteorizm diğer semptomlardır. KK sıklıkla otoimmün orjinli hastalıklar ile birlikte bulunabilir. Romatoid artrit, tiroid hastalıkları ve çölyak hastalığı en sık birliktelik gösterdiği hastalıklardır. Tedavide antidiyareiklerin, 5-aminosalisilik asit ajanların, steroidlerin ve fekal diversiyon ameliyatının kullanılabileceği rapor edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kollajenöz kolit, sulu diyare, otoimmünite

✓ Collagenous Colitis

Collagenous colitis (CC) was first described in 1976 by Lindstrom after a rectal mucosal biopsy taken from a middle-aged woman with chronic watery diarrhea and crampy abdominal pain revealed a thickened subepithelial collagen layer. Patients with CC are usually middle-aged women. An autoimmune pathogenesis in CC has been suggested by some authors. Watery diarrhea is regarded as the primary symptom in collagenous colitis. Nocturnal diarrhea, abdominal pain and meteorism are fairly common. CC often have concomitant diseases of autoimmune origin. The three commonest are rheumatoid arthritis, thyroid disorders and coeliac disease. Reported treatments have included antidiarrheals, 5-aminosalicylic acid agents, steroids and even fecal diversion.

Key words: Collagenous colitis, watery diarrhea, autoimmunity

Kollajenöz kolit radyolojik, endoskopik ve mikrobiyolojik incelemelerin normal olduğu, kronik mukozal inflamasyonun histolojik bulgularına rastlanan, sulu diyare ile karakterize klinik bir sendromdur⁽¹⁾. İlk olarak 1976 yılında Lindström tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁾. Lindström 48 yaşında sulu diyaresi olan bir kadında, rektal biyopsi incelemesinde subepitelyal kollajen depolanmasını göstermiştir. 1996 yılına gelene kadar literatürde yaklaşık 500 kollajenöz kolit vakası bildirilmiş, bu tarihten sonra bir çok vaka rapor edilmektedir⁽²⁾.

Epidemiyoloji

Hastalığın insidansı ve prevalansı bilinme-

mektedir. Son çalışmalarda insidansının 0,6-2,3/10000 civarında olduğu tahmin edilmektedir⁽³⁻⁵⁾. Bohr ve ark. bu insidansı 1,8/10000 olarak bulmuşlardır⁽⁶⁾. Maksimum insidans 70-79 yaşındaki kadınlarda gösterilmiştir. Bu grupta insidans ülseratif kolitin insidansına benzerdir^(7,8). Audrey ve ark. 1400 non-neoplastik kolorektal biyopsiyi tekrar incelemiş ve 6 yeni kollajenöz kolit vakası ortaya koymuşlardır⁽⁹⁾. Bu bozukluk daha çok 55-65 yaş arası kadınlarda görülür. Bogomoletz ve ark. kadın/erkek oranını 9:1 olarak rapor etmişlerdir⁽¹⁰⁾. Bu oran Glordiello ve ark.'nın çalışmasında 20:1 şeklinde iken, Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada eşit olarak bulunmuştur^(11,12).

Patoloji

Kollajenöz kolitin histolojik görünümü barsak yüzey epitelinin altında kollajen bandın kalınlığının artmasıdır. Normalde bu kalınlık 6 µm'nin altındadır. Gledhill ve ark. subepitelyal membranın normal kişilerde kalınlığının 0 ile 3 µm arasında olduğunu göstermişlerdir⁽¹³⁾. Bu tabaka genelde proksimal ve inen kolonda, rektosigmoid bölgeden daha kalındır. Kollajenöz kolitte bu band 10 µm'den büyüktür ve 100 µm'yi aşabilir⁽¹⁴⁾. Normal kişilerde bu band tip IV kollajenden oluşur. Kollajenöz kolitte bu tabakanın daha çok tip I, tip III ve fibronektinden oluştuğu gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Kollajenöz tabakası predominant olarak tip III kollajenden oluşur. Bu tip onarım dönemlerinde üretilir. Bu durum postinflamatuvar birikimi düşündürür.

Kollajenöz kolit vakalarında mukozada infiltrate mononükleer hücre sayısında artış söz konusudur. Lamina propriada lenfosit ve plazma hücrelerinde artış mevcuttur. Eozinofiller ve mast hücreleri bulunur. Ancak nötrofil infiltrasyonu nadirdir^(1,16-19). İntraepitelyal lenfosit sayısı 5 ile 10 kat artar. 100 epitelyal hücreye karşı 20-25 lenfosit bulunur⁽¹⁷⁾. Bu lenfositler CD-8 pozitif T lenfositlerdir. Düzleşmiş yüzeyel epitel hücreleri, paneth hücre hiperplazisi, goblet hücre sayısında hafif derecede azalma, artmış epitelyal mitoz yaygın histolojik bulgulardır.

Etyoloji ve Patogenez

Kollajenöz kolit etyolojisi bilinmeyen daha çok immünolojik olayların rol oynadığı idiyopatik bir sendromdur. Anormal kollajen metabolizması, bakteriyel toksinler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), diğer ilaçlar, diabetes mellitus, otoimmünite ve diğer otoimmün hastalıklar etyolojide rol oynayabilir.

Antiyobiyotik tedavisine vakaların %60'unda cevap alınması bakteriyel toksin hipotezini gündeme getirmiştir. Bu hipotezde kollajen depolanması ve inflamasyon bakteriyel toksinler sonucudur. Kolestraminde bakteriyel toksinleri bağlayarak fekal sitotoksik aktiviteyi azaltır⁽²⁰⁾.

Anormal kollajen metabolizması kollajenöz kolitte çok çalışılan bir konudur. Kalınlaşmış kollajen tabakası predominant olarak tip III kollajenden oluşur. Bu tip kollajen onarım dönemlerinde oluşur. Bazı çalışmalarda tip IV kollajen ve tenaskin glikoproteininin artışı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Yapılan bir çalışmada ultrastürel olarak kollajenöz kolitte perikriptal fibroblast kılıfında yaygın değişiklikler gözlenmiştir⁽²²⁾.

NSAİD'lar kollajenöz kolit etyolojisinde çok suçlanmış ilaçlardır. NSAİD'lar deneysel modellerde gastrik, ince barsak ve kolonik inflamasyona neden olabilir⁽²³⁾. Riddel ve ark.'nın çalışmasında 31 kollajenöz kolitli hastanın 19'unda 6 aydan daha uzun süreli NSAİD kullanımını tesbit edilmiştir⁽²⁴⁾. Başka bir çalışmada NSAİD kullanımı ile kollajenöz kolit arasında etyolojik bir ilişki tesbit edilememiştir⁽²⁵⁾. Mayo klinik çalışmasında kollajenöz kolitli hastaların %53'ünde bir ya da daha fazla ilaca bağlı reaksiyonlar gözlenmiştir⁽¹²⁾. Simvastatin, lansoprozol, penisilinler, prokainamid, felfrin, kloromfenikol suçlanan ilaçlardır⁽²⁶⁾.

Kandemir ve ark., diyaresi olmayan diyabetik hastalarda subepitelyal kollajen tabakasında kalınlaşma olduğunu göstermişlerdir⁽²⁷⁾. Kollajen kalınlığı ile hastanın yaşı ve diyabet süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Kollajenöz kolitli hastalarda ağır kahve alımı söz konusudur⁽²⁸⁾. Bilindiği gibi kahve ince barsak hipersekresyonuna neden olur.

Kollajenöz kolit sıklıkla otoimmün orjinli bir hastalık ile birlikte dir⁽²⁹⁾. En çok romatoid artrit, tiroid hastalıkları ve çölyak hastalığı ile birlikteliği söz konusudur^(29,30). Astma ve diabetes mellituslu hastalarda da görülebilir⁽³⁰⁾. Kollajenöz kolitle birlikte kollajenöz gastrit ve sicca sendromu vakaları rapor edilmiştir^(24,31).

Kollajenöz kolitle çölyak hastalığı arasında histopatolojik açıdan paralellikler mevcuttur. Kollajenöz kolitli hastaların %22'sinin ince barsak biyopsilerinde çölyak hastalığına rastlanmaktadır^(32,33). Armes ve ark.'nın 10 kollajenöz kolit vakasında yaptıkları çalışmada 4 hastanın jejunal biyopsisinde çölyak hastalığı bulunmuştur⁽³⁴⁾. Bununla birlikte kollajenöz

kolit, glutensiz diyetle cevap vermez, malabsorbsiyon gözlenmez ve HLA B8 ve DR 3 birlikteliği yoktur.

Yakınlarda Benucci ve ark. romatoid faktörü pozitif romatoid artritli bir hastada kollajenöz kolit tanımlamışlardır⁽³⁵⁾. Diğer bir ilginç konu psödomembranöz enterokolit ve kollajenöz kolitin senkron oluşumudur. Vesaulis ve ark. 73 yaşında kronik sulu diyare ve 6 haftadan beri abdominal krampları olan bir hastada kollajenöz ve psödomembranöz kolitin birlikteliğini tanımlamışlardır⁽³⁶⁾.

Kollajenöz kolitte meydana gelen sulu diyarenin mekanizması tartışmalıdır. Daha çok sekretuar tip diyare olarak kabul edilir. Bazı yazarlar, lamina propiadaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun diyare oluşumunda önemli bir rol oynadığını bildirmektedirler^(29,36,37). Lee ve ark. lamina propiadaki inflamasyonun derecesi ile dışkı sıklığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir⁽³⁷⁾. Kollajenöz kolitte oluşan diyarede hem sekretuar hem de osmotik mekanizmaların rol oynadığını ileri sürülmüştür.

Kollajenöz kolitli hastalarda prostaglandin metabolizmasında değişiklikler bildirilmiştir. Subepitelyal kollagen metabolizması mukozal hipoksiye yol açar. Bunun sonucu da lokal prostaglandin (PG) oluşumu artar. Madson kollajenöz kolitli hastaların dışkı ve jejunal aspiratlarında PG E₂ seviyelerinin arttığını göstermiştir⁽³⁸⁾.

Klinik Bulgular

Kollajenöz kolit kansız sulu diyare ile karakteristiktir^(25,30,39,40). Tek episod olabileceği gibi genellikle aralıklı ve bazende devamlı bir gidiş gösterir. Dışkılama sıklığı günlük 3 ile 20 arasında değişir. Bohr ve ark.'nın çalışmasında %12 hastada 3 veya 3'den az, %66 hastada günlük 4 ile 9 dışkılama, %22 hastada günlük 10'dan fazla dışkılama bildirilmektedir⁽³⁰⁾. Diyarenin bazen nokturnal komponenti önem kazanabilir. 163 hasta içeren bir seride %27 hastada nokturnal diyare saptanmıştır⁽³⁰⁾. Başlangıç, hastaların %58'inde gizli ve %42'sinde anidir⁽³⁰⁾. Abdominal ağrı ve mete-

orizm yaygın semptomlardır^(10,30,41,42). Başlangıçta kilo kaybı %42 hastada olabilir.

Laboratuvar Bulguları

Eritrosit sedimentasyon hızı hafifçe yüksek olabilir. Serum Ig G, C₃, C₄ seviyelerinde değişiklikler gözlenebilir^(30,41). Bazen hafif bir anemi bulunabilir.

Gaita incelemesinde patolojik organizma gözlenmez. Steatore ve fekal lökositlere rastlanabilir. Dışkı eritrosit içermez. Gaita miktarı ortalama 522 gr/gündür⁽¹²⁾. Bu miktar 2000 gr/güne kadar çıkabilir.

Bazı vakalarda otoantikör pozitifliği mevcuttur. Bu antikörler antimitokondrial antikör (AMA), ANA, romatoid faktör ve ANCA'dır^(30,43,44). Bir çalışmada p-ANCA pozitifliği %10 vakada bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Ayrıca kollajenöz kolitli hastalarda serum Ig M seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Kollajenöz kolite karşı spesifik bir antikör henüz saptanmamıştır.

Bohr ve ark. kollajen tip III metabolizmasının bir yıkım ürünü olan prokollajen III peptidinin serum düzeyinin kollajenöz kolitli vakalarda normal olduğunu göstermişlerdir⁽⁴⁶⁾.

Ayırıcı Tanı

Kollajenöz kolitin diğer tüm sekretuar diyare yapan nedenlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir (Tablo I). Klinik pratikte en çok iritabl barsak sendromunun (İBS) diyare bas-

Tablo I. Sekretuar Diyare Nedenleri

1- Konjenital
2- Bakteriyel
3- Laksatifler
4- Diüretikler
5- Toksinler
6- Villöz adenom
7- Vipoma
8- Mastositoz
9- Tiroid medüller karsinom
10- Karsinoid sendrom
11- Hipertiroidi
12- Safra tuzu malabsorbsiyonu

kın tipi ile karışır. Bu hastaların bir kısmı genç yaşta kollajenöz kolit tanısı alır. Kollajenöz kolit ileri yaş hastalığıdır. Biyopsi ile İBS'ten kolayca ayrılabilir.

Kollajenöz kolit ve çölyak hastalığı arasında histopatolojik benzerlikler vardır. Bu iki hastalığın birlikteliği de söz konusu olabilir. Mahony ve ark., bazı çölyaklı hastaların glutensiz diyet ile tedavisi sırasında kollajenöz kolit geliştiğini göstermişlerdir⁽⁴⁷⁾. İlginç bir benzerlikte, çölyak hastalarının %36'sının serumunda saptanan antiretikülin antikolların kollajenöz kolitli vakaların %3,4'ünde saptanmasıdır⁽⁴⁸⁾.

Kollajenöz kolit lenfositik kolite benzer bir çok özellik sergiler (Tablo II). Subepitelyal kollajen tabakasının anormal kalınlığı ile birbirlerinden ayrılırlar. Bazı yazarlar, kollajenöz kolitte lenfositik kolit benzeri inflamasyonu gözlediklerinden bu iki hastalığı aynı hastalığın iki ayrı evresi gibi düşünmektedirler^(49,50).

Tablo II. Kollajenöz ve Lenfositik Kolitin Özellikleri⁽³⁷⁾.

	Kollajenöz kolit	Lenfositik kolit
K/E oranı	15/1	3/1
Diyare tipi	Sekratuar	Sekretuar
Ortalama yaş	58	58
Fekal ağırlık	565 gr/gün	712 gr/gün
L.propiadaki hücre tipi	Plazma hücreleri ve nötrofiller	Plazma hücreleri ve nötrofiller
İnflamatuvar hücre yüzdesi	%68	%64
Subepitelyal kollajen band	Artmış	Normal

Johns Hopkins grubunun yaptığı son çalışmada 109 kollajenöz kolitli ve 75 lenfositik kolitli hastadan sadece 2'sinde lenfositik kolitten kollajenöz kolite dönüşüm gözlenmiştir⁽³⁹⁾.

Tedavi

Kollajenöz kolit tedavisinde etkili ilaçları ve tedavi modellerini belirleyen büyük randomize, kontrollü çalışmalar henüz yoktur. Tedavi üzerine düşünceler daha çok küçük sayı da hasta gruplarını kapsayan çalışmalardan oluşmuştur.

Genel olarak iyi gidişli bir hastalık kabul edilen kollajenöz kolitte hastanın NSAİD kullanımını söz konusu ise bu ilaç grubu kesilir. Bazen bu işlem ile diyare birkaç haftada iyileşir. Genel olarak tedavi başarısı mevcut sulu diyarenin kaybolması veya azalması ile belirlenir. İlk seçenek genellikle loperamid ile yapılan antidiyaretik tedavidir⁽³⁰⁾. Pimentel ve ark.'nın çalışmasında antidiyaretiklere 17 hastadan 2'si cevap vermiştir⁽⁴²⁾. Bohr ve ark.'nın çalışmasında 69 hastanın %71'inde etkili bulunmuş, %3 hastada yan etki gözlenmiştir (Tablo III)⁽³⁰⁾.

Tablo III. Bohr ve Ark.'nın Çalışmasında Kollajenöz Kolitte Tedavi Oranları (Kaynak 30'dan değiştirerek).

	Hasta sayısı	Cevap oranı	Cevapsızlık oranı
Sülfazalasin	108	%34	%24
Mesalazin	16	%50	%50
Olsalazin	15	%27	%40
Prednisolon	39	%82	%15
Budesonid	2	%100	
Metronidazo	44	%55	%36
Eritromisin	15	%67	%27
Penisilin	8	%100	
Kolesteramin	44	%59	%39
Mepakrin	19	%53	%37
Loperamid	69	%71	%26

Eğer loperamide cevap alınmazsa mesalamin, olsalazin veya sülfazalazin gibi aminosalisilatlar denir⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Küçük çalışma gruplarında sülfazalazine cevap oranları %25 ile %75 arasında değişmektedir^(37,42,54). Bohr ve ark.'nın çalışmasında ise 108 hastaya sülfazalazin verilmiş ve cevap oranı %34 bulunurken, yan etki oranı %42'lere ulaşmıştır⁽³⁰⁾. Bu çalışmada mesalazine cevap oranı %50 ve olsalazine %27'dir. Mesalazin uygulanan 16 hastadan hiçbirisinde yan etki gözlenmemiştir⁽³⁰⁾.

Bu tedaviye de cevap alınmazsa kısa süreli kolesteramin tedavisi denir. Bohr ve ark.'nın çalışmasında 46 hastaya uygulanmış

ve %59 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir⁽³⁰⁾. Kolesteramin intestinal bakteriyel toksinleri bağlayarak bakteriyel toksisiteyi azaltabilir⁽²⁰⁾.

Bir sonraki basamak sistemik steroid tedavisidir. Prednisolon kollajenöz kolit tedavisinde çok etkili bulunmuştur. Tedavide cevap oranı %80'lerin üzerindedir^(30,42). Prednison kolonik inflamasyonun ve kollajen band kalınlığının azalmasını sağlar. Bununla birlikte relaps sıklığıdır. Yüksek glukokortikoid reseptör aktivitesine sahip olan budesonid iki seride kollajenöz kolitte etkili bulunmuştur^(55,56). Bohr ve arkadaşları ise 2 hastaya oral budesonid vermişler ve tedavi cevabı almışlardır⁽³⁰⁾.

Kollajenöz kolitli bazı hastalar kortikosteroid tedavisine direnç gösterirler. Bu durumda kollajenöz kolit etyolojisinde bakteriyel hipotezi de göz önünde bulundurarak antibiyoterapi denenebilir. Metranidazol ve eritromisine cevap %60 dolaylarındadır. Mepakrine cevap oranı %50 civarlarındadır.

Kollajenöz kolitte medikal tedaviye dirençli diyare vakalarında bir seride 8 hastaya ileostomi bir hastaya da sigmoidostomi açılmış, postoperatif tüm hastalarda diyare kesilmiş ve kollajen tabakasının normal ölçülere döndüğü gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾.

Geliş Tarihi : 02.04.2002

Yayına kabul tarihi : 19.02.2003

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhea a new entity? *Pathol Eur.* 1976; 11: 87-89.
2. Bohr J. A review of collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 2-9.
3. Fernandez BF, Forne M, Esteve M, et al. Collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terassa, Spain: an epidemiologic study 1993-1996. *Gastroenterology* 1997; A15.
4. Roclat G, Queneau PE, Ottignon Y, et al. Incidence of collagenous colitis. A retrospective study in the east of France *Gastroenterology* 1994; 106: A23.
5. Taha Y, Kraaz W, Löf L, et al. Kollajen kolit i biopsier vid kolonoskopi med makroskopist normal slenhinna. *Sv Lakarsällskapet Handl Hygiea* 1995;104: 167.
6. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiologic study 1984-1993. *Gut* 1995; 37: 394-397.
7. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-1256.
8. Tysk C, Jarnerot G. Ulcerative proctocolitis in Örebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 945-950.
9. Audrey J, Lazenby AJ, et al. Pitfalls in the diagnosis of collagenous colitis. *Human Pathol.* 1990; 21: 905-910.
10. Bogolometz WV, Flejou JF. Newly recognized forms of colitis: collagenous colitis, microscopic colitis and lymphoid follicular proctitis. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 178-189.
11. Giardiello FM, Lazenby AJ, et al. Lymphocytic colitis a clinicopathologic of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 1730-1738.
12. Wong KH, Perrault J, Carpenter HA, et al. Collagenous colitis a clinicopathologic correlation *Mayo Clinic Proc.* 1987; 62: 665-671.
13. Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut* 1984; 25: 1085-1088
14. Tanaka m, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis; utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65-71.
15. Flejou JF, Grimoud JA, Males G, et al. Collagenous colitis: ultrastructural study and collagen immunotyping of four cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1984; 108: 977-984.
16. Bogololetz WV. Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. An evolving concept. *Virchows Arch* 1994; 424: 573-579.
17. Lazenby A, Yardly JH; Giardiello FM, et al. Lymphocytic colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Human Pathol* 1989; 20: 18-28.
18. Lazenby AJ, Alieniello RG, Fox WM, et al. T cell receptors in collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 459.

19. Molas GJ, Flejou JF, Potet F. Microscopic colitis, collagenous colitis and mast cells. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 920.
20. Andersen T, Andersen JR, Tvede M, et al. Collagenous colitis are bacterial cytotoxins responsible? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 375-377.
21. Aigner T, Neureiter D, Müller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136-144.
22. Levin DS. Diffuse excess mucosal collagen in rectal biopsies. *Dig Dis Sci* 1998; 33: 1345-1352.
23. Bjarnason I, Hayllor J, MacPherson AJ, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1840.
24. 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: 683-689.
25. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995; 36: 880-887.
26. Thomson Rd, Bensen SP, Toor A, et al. Lansoprazole associated microscopic colitis. *Gastroenterology* 199; 116: 938.
27. Kandemir O, Utaş C, Gonen O, et al. Colonic subepithelial collagenous thickening in diabetic patients *Dis Colon Rectum* 1995; 34: 195-201.
28. Sloth H, Bisgard C, Grove A. Collagenous colitis: a clinicopathological follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1989; 1: 73-76.
29. Pierrugues R, Bories P, Barneon G, et al. La colite collagene. Reflexions a propos de 40 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 811-815.
30. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis; a retrospective study of clinical presentation and treatment 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846-851.
31. Soulier C, Saraus A, Baro D, et al. Is collagenous colitis a new etiology of sicca syndrome? *Rev Rhem Eng Ed* 1996; 63: 600-610.
32. DuBois RN, Lazenby AJ, Yardley JH, et al. Lymphocytic enterocolitis in patients with refractory spru. *JAMA* 1989; 262: 935-942.
33. Wolber R, Owen D, Freeman H, et al. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990; 21: 1092-1094.
34. Armes J. Collagenous colitis . jejunal and colorectal pathology. *Clib Pathol* 1992; 45: 784-787.
35. Benucci M, Bardazzi G, Magaro L, et al. A case report of a man with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis associated with collagenous colitis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 475-476.
36. Vesoulis Z, Lazanski G, Loudice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudomembranous colitis. *Can J Gastroenterol* 200; 14: 353-358.
37. 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: 1790-1797.
38. Madson R. Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1345-1352.
39. Gierdiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM. The new colitides. Collagenous, lymphocytic and diversion colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 717-724.
40. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis : Subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1394-1342.
41. Gierdiello FM, Bayless TM, Yardley JH. Collagenous colitis. *Compr Ther* 1989; 15: 49-54.
42. Pimentel RR, Achkar E, Bedford R. Colagenous colitis. A treatable disease with an elusive diagnosis. *Dig Dis Sci* 1995;40: 1400-1404.
43. Sylvestrowicz T, Kelly JK, Hwang WS, et al. Collagenous colitis and microscopic colitis: The waterhy diarrhea colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 763-770.
44. Kingsmore JGC, Kingsmore DB, Hall BD, et al. Coocurrence of collagenous colitis with serpnegative spondyloarthritis : Repot of a case and literature review. *J Rheumatol* 1993; 20: 2153-2159.
45. Yang P, Bohr J, Tysk C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease and collagenous colitis : no association with lactoferrin, B-glucuronidase, myeloperoxidase, or proteinase 3. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 2: 173-177.
46. Bohr J, Jones I, Tysk C, et al. Serum procollagen III propeptide is not of diagnostic predictive value in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 1: 276-279.
47. Mahony SO, Nauro IM, Ferguon A. Coeliac disease and collagenous colitis. *The Fellowship Postgraduate* 1990; 66: 238-241.

48. Giardiello FM. Antitreticulin antibodies in collagenous and lymphocytic colitis. *Med Pathol* 1990; 3: 259-260.
49. Kingham JGC, Levison DA, Marson BC, et al. Collagenous colitis. *Gut* 1986; 27: 570-577.
50. Palmer KR, Berry IT, Wheeler PJ, et al. Collagenous colitis - a relapsing and remitting disease. *Gut* 1986; 27: 578-580.
51. Katanuma A, Kodama T, Tamoki T, et al. Collagenous colitis. *Intern Med* 1995; 34: 195-199.
52. Weidner N, Smith J, Pottee B. Sulfasalazine in treatment of collagenous colitis: case report and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77: 162-166.
53. Alberti-flor JJ, Howells S. Olsalazine in collagenous colitis. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 48: 158-163.
54. Gubbins GP, Dekowich AA, Ma CK, et al. Collagenous colitis: report of nine and review of the literature. *South Med J* 1991; 84: 33-37.
55. Delarive J, Saroga E, Dorta G, et al. Budesonid in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998; 59: 364-370.
56. Tromm A, Grigo T, Mollmann W, et al. Budesonide for the treatment of collagenous colitis: First result of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1871-1876.
57. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, et al. Collagenous colitis and fecal diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-455.