

Mikroskopik kolitli hastalarda çölyak hastalığı daha mı sık görülüyor?

Is celiac disease more common in patients with microscopic colitis?

İD Berat EBİK¹, İD Muhsin KAYA², İD Vedat GÖRAL³

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Mikroskopik kolit, daha çok yaşlı kadınları etkileyen ve kronik ishal ile seyreden bir hastalıktır. İnflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen kolonoskopide mukozal görünüm normaldir. Çölyak hastalığı duyarlı kişilerde gluten alımıyla tetiklenen ve genetik geçişli bir enteropatidir. Literatürde mikroskopik kolit hastalarında, çölyak hastalığı sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı mikroskopik kolitli hastalarda çölyak hastalığı görülme oranını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Eylül-2011 ile Temmuz-2019 tarihleri arasında kronik ishal nedeniyle kolonoskopi yapılan 382 hastadan; mikroskopik kolit tanısı konulan 34 hastada çölyak hastalığının varlığı araştırıldı. Bu hastalarda serolojik testlerin yanı sıra endoskopik biyopsi de yapılarak bulbus ve duodenumdaki değişiklikler ile çölyak hastalığının varlığı histopatolojik olarak araştırıldı. **Bulgular:** Kronik diyaresi olan 382 hastanın 34'ünde (%8.9) mikroskopik kolit tespit edildi. Mikroskopik kolitli 34 hastanın 30'u lenfositik kolit, 4'ü ise kollajenöz kolitti. Hastaların 28'i kadın (%82.4), 6'sı erkekti (%17.6). Yaş ortalamaları 60.5'ti. Hastaların %41.2'si (n = 14) herhangi bir ilaç kullanmazken, hastalar arasında en sık kullanılan ilaç (n = 13; %38.2) proton pompa inhibitörü idi. Mikroskopik kolitli hastaların bakılan çölyak paneli testlerinde; anti-gliadin immünglobulin A pozitiflik oranı %8.8 (n = 3) idi. Endomysyal anti-kor immünglobulin A ve anti-transglutaminaz-2 immünglobulin A pozitifliği hiçbir hastada saptanmadı. Ortalama; anti-gliadin immünglobulin A titresi 7.8 U/ml, endomysyal anti-kor immünglobulin A 6.0 U/ml ve anti-transglutaminaz-2 immünglobulin A titresi ise 5.7 U/ml idi. Hastaların endoskopik biyopsileri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde hiçbirinde çölyak hastalığına özgü değişikliklere rastlanılmadı. Fakat hastaların %23.5'inde (n = 8) duodenumdan alınan mukozal biyopsilerinde ise intraepitelyal lenfositler saptandı. **Sonuç:** Çalışmamız sonuçlarına dayanarak mikroskopik kolit hastalarında çölyak hastalığı açısından artmış bir risk olmadığını ifade edebiliriz. Mikroskopik kolit hastalarında çölyak hastalığı açısından rutin laboratuvar ve endoskopik inceleme yapmak için güçlü bir öneri sunabilecek sonuçlara ulaşamadığımızı belirtmek isteriz.

Anahtar kelimeler: Mikroskopik kolit, çölyak hastalığı, prevalans

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) gluten enteropatisi olarak da isimlendirilen, genetik geçişli ve ince bağırsağı etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Buğday ve arpa gibi tahıllarda bulunan glutenin alımıyla tetiklenen immün yanıt sonucu ince barsaklardaki enterositler zarar görür ve villus atrofisi ve kriplerde hiperplazi meydana gelir (1).

Çölyak hastalığının tanısı, hasta glutensiz diyet yapmadığı bir anda bakılan anti-endomysyal immünglobulin A (EMA IgA) veya anti-doku transglutaminaz immünglobulin A (anti-TG2

Background and Aims: Microscopic colitis is a disease that mostly affects older women and is characterized by chronic diarrhea. Although it is an inflammatory disease, the mucosal appearance is normal on colonoscopy. Celiac disease is a genetically inherited enteropathy triggered by gluten intake in susceptible individuals. There are different results in the literature regarding the frequency of Celiac disease in microscopic colitis patients. Our study aims to investigate the incidence of celiac disease in patients with microscopic colitis. **Material and Method:** In our study, among 382 patients who underwent colonoscopy due to chronic diarrhea between September 2011 and July-2019; the presence of celiac disease was investigated in 34 patients diagnosed with microscopic colitis. In addition to examining the autoantibody levels of these patients, an endoscopic biopsy was performed and the changes in the bulb and duodenum and the presence of celiac disease were investigated histopathologically. **Results:** Microscopic colitis was detected in 34 (8.9%) of 382 patients with chronic diarrhea. Of the 34 patients with microscopic colitis, 30 had lymphocytic colitis and 4 had collagenous colitis. 28 (82.4%) of the patients were female and 6 (17.6%) were male. Their average age was 60.5. While 41.2% (n = 14) of the patients did not use any medication, the most frequently used medication among the patients (n = 13; 38.2%) was proton pump inhibitors. In the celiac panel tests of patients with microscopic colitis; anti-gliadin immunoglobulin A positivity rate was 8.8% (n = 3). Endomysial antibody immunoglobulin A and anti-transglutaminase-2 immunoglobulin A positivity was not detected in any patient. The mean anti-gliadin immunoglobulin A titer was 7.8 U/ml, endomysial antibody immunoglobulin A was 6.0 U/ml, and anti-transglutaminase-2 immunoglobulin A titer was 5.7 U/ml. When the endoscopic biopsies of the patients were evaluated histopathologically, no celiac disease-specific changes were found in any of them. However, intraepithelial lymphocytosis was detected in the mucosal biopsies taken from the duodenum in 23.5% of the patients (n = 8). **Conclusion:** Based on the results of our study, we can state that there is no increased risk of celiac disease in microscopic colitis patients. We would like to point out that we could not reach results that would provide a strong recommendation for routine laboratory and endoscopic examination for celiac disease in microscopic colitis patients.

Key words: Microscopic colitis, celiac disease, prevalence

IgA) otoantikör testi ve endoskopik biyopsi ile elde edilen histopatolojik bulguların değerlendirilmesiyle konulur (2).

Mikroskopik kolit (MK), kolonun inflamatuvar bir hastalığı olup kronik ishal ile seyrederek yaşlı kadın hastalarda daha sık görülür. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte özellikle ilaçlar suçlanmaktadır. Lenfositik kolit ve kollajenöz kolit olmak üzere iki alt tipi vardır. Tanısı kolonoskopi sırasında yapılan mukozal biyopsilerle konulur. Kolonoskopik incelemede mukozal görünüm çoğunlukla normaldir (3,4).

EBİK B, KAYA M, GÖRAL V. Is celiac disease more common in patients with microscopic colitis? *Endoscopy Gastrointestinal* 2024;29:05-09.

İletişim: Berat EBİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Geliş Tarihi: 25.02.2024 Kabul Tarihi: 20.03.2024

Literatürde bu iki hastalığın birlikte sık görüldüğü ifade edilmektedir. Özellikle tedaviye yanıtız ishali olan hastalarda bu iki hastalığın da araştırılması gerektiğini öneren araştırmalara karşın bu iki hastalık arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızın amacı MK tespit ettiğimiz hastalarda ÇH sıklığının artıp artmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Protokolü ve Etik Durum

Çalışmaya Eylül 2011-Temmuz 2019 tarihleri arasında kronik ishal nedeniyle kolonoskopi yapılan 382 hastadan kolonoskopik biyopsi sonucu MK tanısı konulan 34 hasta alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yapılacak tüm inceleme ve kan testlerinden önce bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır (Tarih:20.09.2011 Sayı:177).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

MK tanısı olan, 18 yaşından büyük ve endoskopik biyopsi yapılmasını kabul eden hastalar çalışmaya kabul edildi.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Endoskopik işlemin riskli olabileceği kronik sistemik hastalığı olan kişiler (ileri derecede kalp ve solunum yetmezliği hastaları), mide-duodenum cerrahisi geçiren hastalar ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çölyak Hastalığı Tanı Kriterleri

a. Doku transglutaminaz, anti endomisyum ve anti gliadin antikör testleri

Her üç otoantikör titresine mikro-Elisa yöntemiyle bakıldı. Hastanemizde bulunan hazır temin edilmiş kitlerdeki insan doku transglutaminaz, doku endomisyum ve anti-gliadin antikörleri ile kaplanmış şeritler, plazma ile karşılaştırılarak test edildi. Fotometrik analiz sonucu ile oluşan renk değişikliği sayısal değerlere dönüştürüldü. Doku transglutaminaz için referans değer 12 U/ml üstü değerler kabul edildi (5). EMA-IgA için 7 U/ml üstü değer pozitif kabul edildi (6). Anti gliadin antikörleri içinse 12 U/ml'den daha büyük sonuçlar pozitif kabul edildi (7).

b. Üst gastrointestinal endoskopi ve duodenal biyopsi

Çalışmaya alınan tüm hastalara en az 8 saatlik açlık sonrası endoskopi yapılarak duodenum proksimal kesimi ve bulbus-tan en az 4 mukozal biyopsi alındı. Formalin solüsyonu içinde patoloji laboratuvarına gönderilen örnekler burada parafin bloklar içinde kesitlere ayrıldı. Mukozal biyopsi örnekleri intraepitelyal lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villöz atrofi yönünden değerlendirildi (8).

İstatiksel Analiz

Hasta verilerinin normal dağılımını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, skewness ve kurtosis yöntemleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma değerleri belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. P değeri < 0.05 saptanan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS23.0 for Windows (SPSSInc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

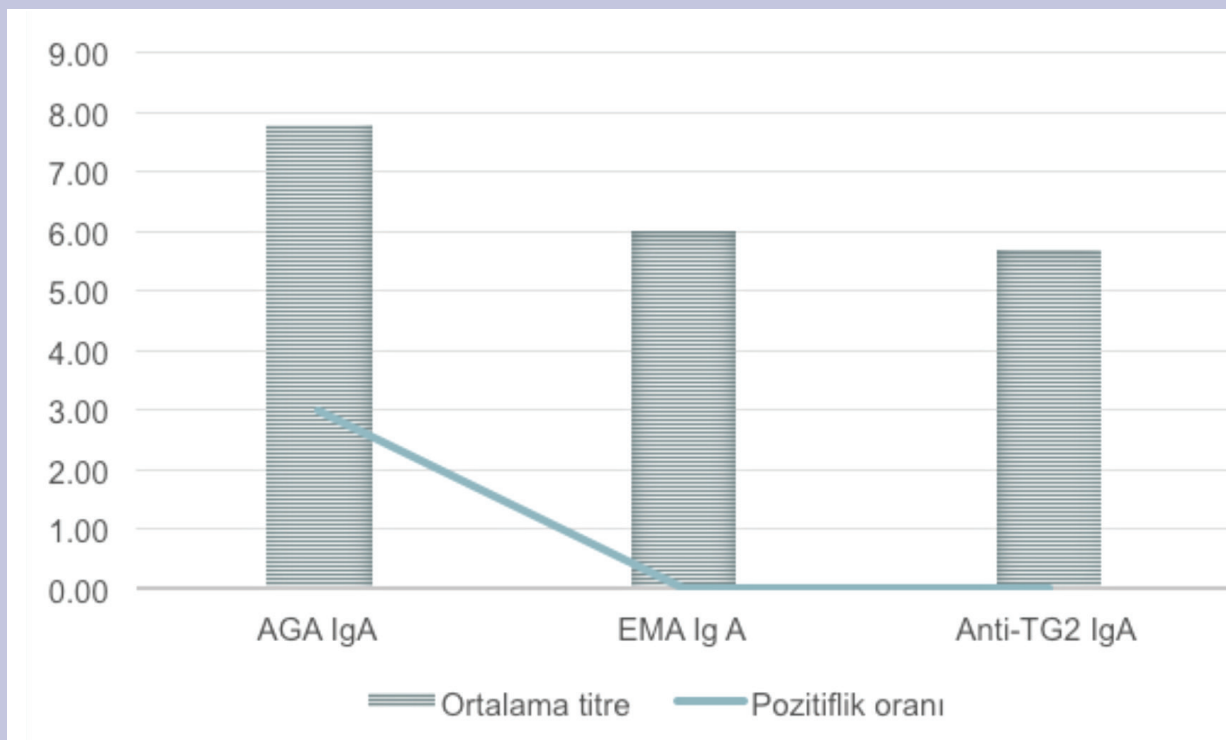
Demografik Veriler

Kronik diyaresi olan 382 hastanın 34'üne (%8.9) MK tanısı konuldu. MK'lı 34 hastanın 30'u histopatolojik olarak lenfositik kolit, 4'ü ise kollajenöz kolitti. Hastaların 28'i (%82.4) kadın 6'sı (%17.6) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 59.4, erkeklerin ise 65.3'tü. Kümülatif yaş ortalaması 60.5'ti. Hastaların %41.2'i (n=14) herhangi bir ilaç kullanmazken, hastalar arasında en sık kullanılan ilaç (n=13; %38.2) proton pompası inhibitörü (PPI) idi. PPI'lerden sonra en sık kullanılan ilaçlar ise antihipertansif ilaçlar (n=9; %26.4) ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAID) (%20.5) idi. MK hastaları arasında sigara içme oranı %20.5'ti (n=7) (Tablo 1).

Tablo 1. Mikroskobik kolitli hastaların demografik verileri, tedavi yanıtları ve kullandığı ilaçlar

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Kronik ishal (n/ %) | 382 (%100) |
| Mikroskobik kolit | 34 (% 8.9) |
| Mikroskobik Kolit (n /%) | |
| Lenfositik kolit | 34 (%100) |
| Kollajenöz kolit | 30 (%88.2) |
| | 4 (%11.8) |
| Yaş | 60.5 (37-81) |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 28 (%82.3) |
| Erkek | 6 (%17.7) |
| Kullanılan ilaçlar | |
| İlaç kullanmıyor | 14 (%41.2) |
| PPI | 13 (%38.2) |
| Antihipertansif ilaç | 9 (%26.4) |
| NSAID | 7 (%20.5) |
| Oral antidiyabetikler | 6 (%17.6) |
| SSRI | 4 (%11.7) |
| Antibiyotik | 4 (% 11.7) |
| Diğer | 7 (%20.5) |
| Sigara içimi | |
| Evet | 7 (%20.5) |
| Hayır | 27 (%79.5) |
| Çölyak aile öyküsü | |
| Evet | 1 (%2.9) |
| Hayır | 33 (%97.1) |

PPI: Proton pompa inhibitörü; NSAID: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç; SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü.



Şekil 1. Mikroskopik kolitli hastalarda çölyak hastalığına ait otoantikorların ortalama titreleri ve pozitiflik oranları

AGA IgA: Anti-gliadin immünglobulin A; EMA IgA: Endomisyal antikor immünglobulin A; Anti-TG2 IgA: Anti-translutaminaz-2 immünglobulin A.

Anti Gliadin, Anti Endomisyum ve Anti Transglutaminaz Antikorları

MK'lı hastaların bakılan çölyak otoantikor testlerinde; AGA IgA pozitiflik oranı %8.8 (n=3) idi. EMA IgA ve Anti-TG2 IgA pozitifliği hiçbir hastada saptanmadı. Ortalama AGA IgA titresi 7.8 U/ml, EMA IgA 6.0 U/ml ve Anti-TG2 IgA titresi ise 5.7 U/ml idi (Şekil 1).

Histopatolojik Bulguların Analizi

Duodenumdan alınan endoskopik mukozal örnekler histopatolojik olarak değerlendirildi. Olguların hiçbirinde ÇH'ye özgü değişikliklere (villus atrofi veya kript hiperplazisi) rastlanılmadı. Fakat hastaların %23.5'inde (n=8) duodenumdan alınan mukoza biyopsilerinde intraepitelyal lenfositoz saptandı. Hastalarda endoskopide bulbit saptanma oranı %11.7 (n=4), endoskopik biyopsilerde ise %23.5 (n=8) idi. Hastaların %52.9'unda (n=18) *Helicobacter pylori* pozitif olarak saptandı (Tablo 2). Sonuç olarak mikroskopik kolitli hastalarımızın hiçbirinde, çölyak hastalığını gösteren otoantikor pozitifliği veya histopatolojik bulgu saptanmadı.

TARTIŞMA

Kronik ishali olan ve kolonoskopisi normal olan birçok MK hastasına yanlışlıkla irritabl bağırsak hastalığı (IBS) tanısı konulabilir. IBS nedeniyle takip edilen birçok hastanın daha sonraki değerlendirmelerinde MK tanısı aldığı belirtil-

mektedir. Roma- III kriterlerine göre IBS tanısı konulan 300 hastanın dahil edildiği bir araştırmada kronik diyaresi olan hastaların %18'inde, kabızlığı olan hastaların da %0.7'sinde

Tablo 2. Mikroskopik kolitli hastaların endoskopik, histopatolojik ve kolonoskopik bulguları

| Endoskopik Bulgular | |
|---|------------|
| Normal | 15 (%44.1) |
| Gastrit (pangastrit, antral veya superfisial gastrit) | 10 (%29.4) |
| Bulbitis | 4 (%11.7) |
| Özofajit | 3 (%8.8) |
| Hiatal herni | 6 (%17.6) |
| Gastrik polip | 1 (%2.9) |
| Atrofik gastrit | 2 (%5.8) |
| Malignite | 0 (%0.0) |
| Diğer | 3 (%8.8) |
| Endoskopik Biyopsi Bulguları | |
| Normal | 11 (%32.3) |
| Tip A gastritis | 2 (%5.8) |
| Tip B gastritis | 14 (%41.1) |
| Tip C gastritis | 1 (%2.9) |
| <i>H. pylori</i> pozitifliği | 18 (%52.9) |
| Bulbitis | 8 (%23.5) |
| Çölyak | 0 (%0.0) |
| Malignite | 0 (%0.0) |
| Diğer | 4 (%11.7) |

MK saptanmıştır (9). Özellikle kronik sulu diyaresi olan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bizde kronik ishali olan hastalarda MK saptanma oranı %8.9 idi.

Yaklaşık 90 IBS'li hastanın 59 sağlıklı hasta ile karşılaştırıldığı çalışmada hastaların hepsine rektal biyopsi yapılarak MK araştırılmıştır. Fakat hastaların hiçbirinde MK saptanmamıştır (10). Bu çalışmada MK'nın yamalı tutulumu ve daha çok sağ kolonu etkilemesi nedeniyle biyopsilerin sadece rektumdan alınması gözden kaçmasına neden olmuş olabilir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada ise 46 MK'lı hastada çölyak hastalığı görülme oranı açısından normal popülasyona göre fark bulunmamıştır. Fakat çölyak hastalarında artmış MK sıklığı tespit edilmiştir (11). Bu çalışma sonunda çölyak hastalarında MK görülme sıklığının arttığı buna karşın MK hastalarında çölyak hastalığı açısından artan bir risk olmadığı ifade edilmiştir. Bu araştırmanın aksine Kanada'dan yapılan bir başka çalışma MK ile çölyak hastalığı arasında ilişki olduğunu öne sürerek glutensiz diyetle yanıtız kronik diyaresi olan çölyak hastalarının MK açısından araştırılması gerektiği önerilmiştir (12).

MK'lı 45 hastada ince bağırsak mukozal biyopsi örnekleriyle ÇH'nin araştırıldığı başka bir çalışmada ise sadece bir hastada ÇH saptanmıştır (13). Bu düşük oranlar dikkate alınarak MK hastalarının rutin olarak ince bağırsak biyopsisiyle taranmasının gereksiz olduğu vurgulanmıştır. Tedavi yanıtız ve malabsorbsiyonu olan hastalar bu çalışmada kapsam dışı bırakılmıştı.

Çölyak hastalarının yaklaşık üçte birinde kolon mukozasında MK'ya benzeyen değişiklikler olabilmektedir. Özellikle intraepitelyal lenfosit sayısında artış görülebilmektedir (14). Bu durum MK ile histolojik benzerliklere neden olmakta ve klinik karışıklığa neden olabilmektedir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada çölyaklı hastaların %4.3'üne kolonoskopik biyopsiyle MK tanısı konulmuştur ve bu oranın normal popülasyona göre 72 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (15). MK'lı hastalarda ise yapılan çalışmalarda bu hastalarda çölyak otoantikörlerinin pozitifliği açısından normal popülasyona göre artmış bir risk saptanmamıştır (16).

Çalışmamız sonunda yaklaşık 10 yıllık bir sürede özellikle kronik ishal nedeniyle kolonoskopisi yapılan ve biyopsi ile tanı alan 34 MK'lı hastada ÇH prevalansını araştırdık. Hem serolojik olarak hem de histopatolojik olarak tetkik ettiğimiz hastaların hiçbirinde ÇH'ye rastlamadık. Türkiye'de ÇH prevalansı ile ilgili yapılan araştırmalar %0.47-%1.06 aralığında sonuçlar vermektedir (17).

MK ve ÇH arasındaki ilişkiyi tam olarak ifade etmek için, aydınlatılması gereken birçok soru işareti vardır. ÇH genetik olduğu ispatlanmış bir hastalıktır. MK içinse henüz genetik bir ilişki ortaya konamamış olmasının yanı sıra, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (18). Bu hastalığı tetikleyen, özellikle ilaçlar ve sigara kullanımı başta olmak üzere birçok etiyolojik neden tariflenmiştir. Çölyak hastalarının çoğu yaşamın ilk dekadlarında tanı alırken MK hastalarının çoğunluğu 50 ve 60'lı yaşlarında semptom verip tanı almaktadır. Çölyak hastalarında belirgin bir cinsiyet farkı yokken, MK hastalarında kadın cinsiyetin bariz bir üstünlüğü söz konusudur (19).

Sonuç olarak, literatür verileri ağırlıklı olarak çölyak hastalarında MK riskinin arttığını belirtmektedir. Çalışmamız sonuçlarına dayanarak MK hastalarında ÇH açısından artmış bir risk olmadığını ifade edebiliriz. Buna dayanarak tedavi yanıtı olmayan MK hastalarını bir kenara koyarsak, MK hastalarında ÇH araştırılması açısından rutin laboratuvar ve endoskopik inceleme yapmak için güçlü bir öneri sunabilecek sonuçlara ulaşamadığımızı belirtmek isteriz. Bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi net ortaya koyabilecek ve literatürdeki sis bulutunu kaldıracak, özellikle genetik tabanlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 20.09.2011 tarih ve 177 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
- Hahn M, Hagel AF, Hirschmann S, et al. Modern diagnosis of celiac disease and relevant differential diagnoses in the case of cereal intolerance. *Allergo J Int*. 2014;23(2):67-77.
- Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(5):1302-8.
- Nielsen OH, Fernandez-Banares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *Elife*. 2022;11:e79397.
- Parizade M, Bujanover Y, Weiss B, Nachmias V, Shainberg B. Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(11):1576-82.
- Poland DC, Ceelie H, Dinkelaar RB, Beijer C. Determination of anti-endomysium IgA antibodies in the diagnosis of celiac disease: comparison of a novel ELISA-based assay with conventional immunofluorescence. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2779-80.
- Tonutti E, Visentini D, Picierno A, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(3):165-71.
- McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, Ling C, Rustagi T. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2018;6(11):E1369-E1378.

9. Carmona-Sánchez R, Carrera-Álvarez MA, Pérez-Aguilar RM. Prevalencia de colitis microscópica en pacientes con criterios del síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea [Prevalence of microscopic colitis in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea predominance]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(1):39-45. Spanish.
10. MacIntosh DG, Thompson WG, Patel DG, et al. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol.* 1992;87(10):1407-9.
11. Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, et al. Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(3):225-7.
12. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, Beck PL, Storr M. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1340-9.
13. Zns BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA: Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leukocytes. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:430-3.
14. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
15. Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:265-76.
16. Ebik B, Ekin N, Bacaksiz F, et al. What is the incidence of celiac disease in patients with microscopic colitis? Why are these two diseases related? *Prz Gastroenterol.* 2024;19(1):81-8.
17. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1512-7.
18. Pisani LF, Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L. Microscopic Colitis: What Do We Know About Pathogenesis? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):450-8.
19. Yen EF, Yoo J, Ture A, et al. Medication exposure and the risk of microscopic colitis: results from a prospective US trial. *Gastroenterology.* 2017;152:S194.