

# İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkili Eklem Bulguları

Pınar ÖZTOP ÇİFTKAYA, Demet OFLUOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere birbirinden bir takım farklılıklar gösteren iki hastalığı kapsayan, gastrointestinal sistemin kronik, ataklarla seyreden idiopatik inflamatuvar hastalıklarıdır. İBH, esas olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle beraber eklemler, göz, cilt, pulmoner ve hepatobilyer sistem tutulumları gibi ekstra-intestinal belirti ve bulgularla da seyredebilir (1). Eklem tutulumu İBH olan hastalarda en sık görülen ekstra-intestinal bulgu olup prevalansı %17 ile %39 arasında değişir (1,2).

Eklemler ve bağırsak arasında bir ilişki olduğu ilk defa 1922 yılında segmental bağırsak rezeksiyonu uygulanan romatoid artritli hastalarda eklem yakınmalarının düzeldiğini gören Smith tarafından öne sürülmüştür (3). Daha sonra 1930'larda İBH olan hastalarda periferik artrit geliştiği ve bu artrit kolit atakları ile alevlenme gösterdiği, remisyonlarla ise düzeldiği bildirilmiştir (4). 1950'lerin sonunda bazı yazarlar ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastalarda sakroileit geliştiğini tanımlamışlardır (5). 1964'lerde Amerikan Romatizma Birliği İBH ile ilişkili artrit bağımsız klinik bir form olarak sınıflandırmış ancak daha sonra Wright ve Moll tarafından İBH ile ilişkili artrit spondiloartropatiler grubu içine dahil edilmiştir (6).

Spondiloartropatiler ortak genetik, epidemiyolojik, radyolojik, klinik bulgu ve belirtileri içeren, başta sakroiliak eklem ve vertebral kolon olmak üzere pek çok periferik eklem yapısını

tutabilen, eklem dışı organ tutulumunun da görüldüğü bir hastalık grubudur. İBH ile ilişkili artrit dışında bu grupta anki-lozan spondilit, psöriatik artrit, reaktif artrit ve andifferansiyel spondiloartropatiler yer alır (7).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

İBH ile ilişkili eklem bulguları hem periferik hem de aksiyel eklem tutulumu şeklinde görülür. Periferik eklem tutulumu İBH'nın sık görülen bir bulgusu olup frekansı %17-20 arasında değişir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler, başlangıç yaşı 25 ile 45 arasındadır (2). 1998'te Orchard ve ark.ları periferik eklem tutulumunu Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt gruba (Tablo 1) ayırmıştır (8). *Tip I pausi/oligoartiküler* formda beş veya daha az sayıdaki periferik eklemler tutulur, tutulan bu eklemler daha çok alt ekstremitelerde yük taşıyan, büyük eklemlerdir. Tutulum paterni akut başlangıçlı, asimetrik olup, kendini sınırlayan tarzdadır. İBH aktivitesi ile ve eritema nodosum, pyoderma gangrenosum gibi ekstraintestinal bulgularla da yakın ilişkilidir. Bazı hastalarda eklem bulguları İBH tanısından önce de başlayabilir. *Tip II poliartiküler* form beşten daha fazla sayıdaki eklemi etkiler, daha çok üst ekstremiteler ve özellikle metakarpofalangeal eklemlerin tutulumu ile seyreder. Diğer eklemler (diz, ayak bileği, dirsek, omuz, el bileği, proksimal interfalangeal ve metatarsfalangeal eklemler) daha az sıklıkta etkilenir. Sıklıkla geçici ve gezici tarzdadır, genellikle eklemde kalıcı hasara yol açmaz. Tip I forma

**Tablo 1.** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilişkili periferik artrit alt gruplarının klinik özellikleri

Tip I	Tip II
Oligoartiküler	Poliartiküler
Alt ekstremitelerde yük taşıyan eklemler	Üst ekstremitelerdeki küçük eklemler
Akut başlangıçlı, asimmetrik	Sıklıkla geçici ve gezici tarzda
Kendini sınırlayan tarzda	Kronikleşebilir, destrüktif olabilir.
İBH aktivitesi ile ilişkili	İBH aktivitesinden bağımsız
Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum ile ilişkili	Üveit ile ilişkili

göre kronikleşme eğilimindedir ve nadiren destrüktif olabilir. Artiküler tutulumun seyri bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsızdır, üveit ile birlikteliği sıktır (1,2,9).

İBH ile ilişkili aksiyel eklem tutulumu Crohn Hastalığında (%5-22) ülseratif kolitten (%2-6) daha sık görülür, başlangıcı ve seyri bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsız özellik gösterir. Aksiyel eklem tutulumu izole sakroileit ve ankilozan spondilit olmak üzere iki şekilde görülür. İzole sakroileit İBH olan hastaların %32'sinde görülür, sıklıkla asemptomatiktir, genellikle görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen fark edilir. İBH ile ilişkili ankilozan spondilit klinik olarak idiopatik ankilozan spondilite benzer veya aynıdır ancak cinsiyet farkı göstermez. Genellikle İBH'dan önce başlar ve seyri bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsızdır (1,2). Bazı yazarlar aksiyel eklem tutulumu ve periferik eklem tutulumunun birlikte görüldüğü olguları *Tip III form* olarak sınıflandırmışlardır (2).

Ayrıca İBH olan hastalarda entezit (%6-50 oranında), daktilit ve artralji gibi eklem dışı kas-iskelet sistem bulguları; yine myofasyal ağrı sendromu, fibromiyalji gibi kronik yaygın ağrı ile seyreden durumlar da görülebilir. İBH olan hastalarda %10 ile 30 oranında fibromiyalji veya kronik yaygın ağrı bildirilmiştir (1,2,10).

## PATOGENEZ

İBH ilişkili artropati patogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen, genetik açıdan yatkın bireylerde bakteriyel bağırsak enfeksiyonlarının eklem inflamasyonuna yol açtığına görülmesi bağırsak mukozasındaki inflamasyonla artrit arasında bir ilişki olduğuna dair önemli bir kanıt olmuştur. 1980'lerin sonunda yapılan çalışmalarda spondiloartropatili hastaların üçte ikisinden fazlasında herhangi bir gastrointestinal yakın-

ma olmasa bile bağırsak mukozalarında mikroskopik inflamatuvar değişiklikler olduğu ve hatta bu hastaların yaklaşık %7'sinde klinik olarak İBH geliştiği görülmüştür (1,2,11).

Kesin olmamakla birlikte güncel teoriler bu ilişkiyi, genetik açıdan yatkın bireylerde inflame bağırsak mukozasından lenfositlerin ve makrofajların eklemlere beklenmedik migrasyonu ile açıklamaya çalışırlar ve bunda da bağırsak bakterilerinin önemli rol oynadığını ileri sürerler. Patogenezde bağırsak bakterilerinin rolü hayvan modellerinden elde edilen kanıtlara dayandırılmıştır (1,2,12). HLA-B27/insan  $\beta$ 2 mikroglobulin transgenik rat modelinde, transgenlerin çok sayıda tekrarının ratlarda bağırsak, cilt ve eklem tutulumu ile karakterize spondiloartropatiye benzer bir hastalığa neden olduğu; ancak bakteri bulunmayan bir ortamda ratlarda eklem ve eklem dışı tutulumlarla karakterize bu hastalığın gelişmediği görülmüştür (13). Bundan yola çıkarak spondiloartropati gelişimi için uygun genetik alt yapı ve bakteriyel maruziyetin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (1,2). Ancak bu teori bağırsak ve sinovia inflamasyonunun birlikteliğini ve hangi spesifik bakteriyel antijenlerin inflamasyonu tetiklediğini açıklayamamıştır (1). Bir başka teoriye göre lenfositlerin farklı dokulara göçü çeşitli adezyon molekülleri ve reseptörlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bağırsak için özellikle  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 ve  $\alpha$ E $\beta$ 7 integrinleri ve MadCAM-1 mukozal vasküler reseptörleri üzerinde, intestinal lenfositlerin sinovyaya bağlanması içinse vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1) üzerinde durulmuştur (14). Yine spondiloartropatili hastaların sinovya ve bağırsak mukozalarında özdeş T lenfosit kümeleri tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra Crohn hastalığı ve spondiloartropatili hastaların hem sinovya hem de bağırsak mukozalarında makrofajların ekspresse ettiği temizleyici CD163 reseptör bulunmuştur (15). Bu da makrofajların da bağırsaktan eklemlere göç ettiğini ve sinovyal doku damarlarına bağlandığı düşüncesini desteklemek-

tedir. Bu modeller lenfosit ve makrofaj akışının önemini ve efektör hücrelerin hem bağırsak mukozası hem de eklemdeki birlikteliğini açıklayabilse de başlatan antijen veya immün tetikleyiciler belirsiz kalmaya devam eder (1).

### Genetik Faktörler

Spondiloartropatilerle genetik faktörler içinde en güçlü ilişki HLA B27 için tanımlanmış, özellikle ankilozan spondilitli hastalarda HLA B27'nin %90'ın üzerinde pozitif olduğu bildirilmiştir. İBH ile ilişkili spondilitle de HLA B27 arasında bir ilişki olduğu ancak oranın daha düşük (%30-80) olduğu görülmüştür. Buna karşın Crohn hastalığında gelişen asemptomatik izole sakroileitle HLA B27 arasında güçlü bir ilişkinin olmadığı ve bu oranın sadece %7 olduğu bildirilmiştir. İBH ile ilişkili artropatilerde B27 dışında diğer HLA genleri arasında da ilişki saptanmıştır. Tip I periferik eklem tutulumunun HLA DrB10103, HLA B35 ve HLA B24 ile Tip II periferik artritin ise HLA B4 ile ilişkili olduğu görülmüştür (1,2,16).

İBH ve spondiloartropatilerle ilişkili bir diğer genetik predispozisyon, IL-23 reseptör polimorfizmidir. Etkisi tam olarak bilinmemekle beraber İBH ve spondiloartropatilerin ortak patogenetik mekanizmalarında görevli Th-17 aracılı inflamasyonda kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (1,2).

Doğal immünyetede etkili bir proteinin (NFκB) kodlanmasında görevli CARD15 (NOD2) genetik varyantlarının Crohn hastalığı ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Bu genetik varyantlar heterozigot bireylerde yaklaşık üç kat, homozigot bireylerde yaklaşık dört kat Crohn hastalığı riskini artırır. Bununla birlikte bu varyantlar Crohn hastalığında artrit gelişim riskinden çok, spondiloartropatili hastalarda subklinik/klinik bağırsak inflamasyonu gelişimine neden olurlar (1,2).

Yine çalışmalarda İBH ve spondiloartropatiler arasında 1q13 kromozomunda KIF21B, STAT3, IL-12B, CDKAL1, LRRK2/MUC19 ve 13q14 kromozomunda ek başka ilişkiler bulunmuştur. STAT3, IL-12B genlerinin de IL-23 reseptör polimorfizmi gibi Th-17 aracılı inflamasyonda etkili olduğu düşünülmüştür (1,2,17).

### TANI

İBH ile ilişkili artrit tanısı veya hastalık aktivitesini belirlemek için özel bir laboratuvar test yoktur. Tanı büyük oranda klinik olarak, İBH olan hastalarda periferik veya aksiyel artrit varlığı

ğında konulur. Serum akut faz reaktanlarında özellikle C reaktif protein (CRP) de yükselme, özellikle Crohn Hastalığında trombositoz ve kronik kan kaybına veya kronik hastalığa bağlı gelişen hipokromik anemi en sık gözlenen bulgulardır. Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Sinovyal sıvı analizleri karakteristik özellik göstermez, ılımlı ile belirgin düzeyde inflamatuvar değişiklikler görülür, ancak mono/oligoartiküler tutulumu olan hastalarda septik artrit ayırıcı tanısı açısından son derece önemlidir (1,9).

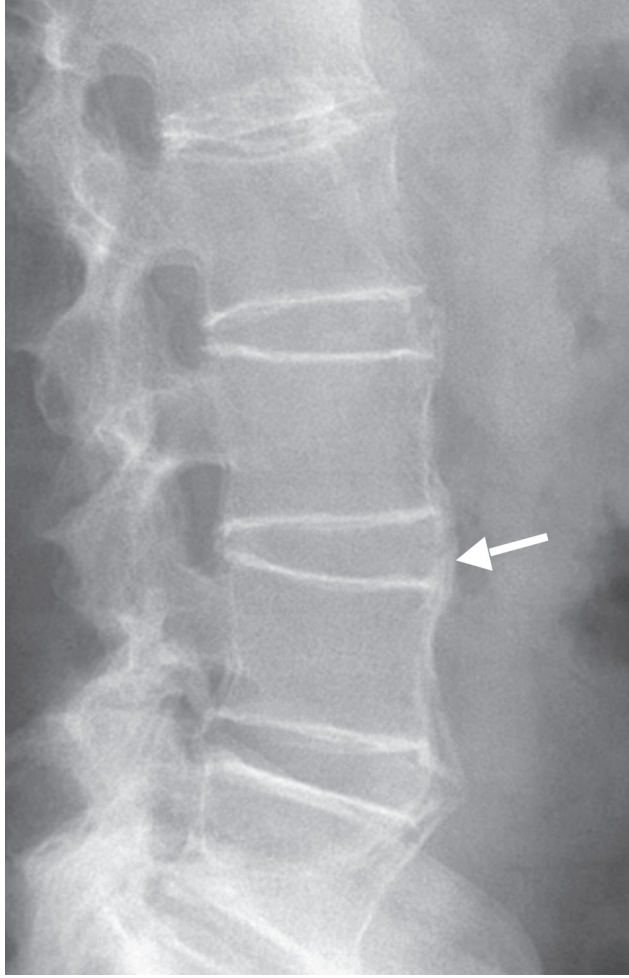
### Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme İBH ile ilişkili periferik artrit tanısı için genellikle gerekli olmamasına rağmen, ayırıcı tanı açısından faydalı olabilir. Direkt grafilerde periferik eklemlerde diğer inflamatuvar artritlerde olduğu gibi effüzyon ve periartiküler osteopeni görülebilir ancak erozyon ve eklem destrüksiyonları nadirdir (1,2).

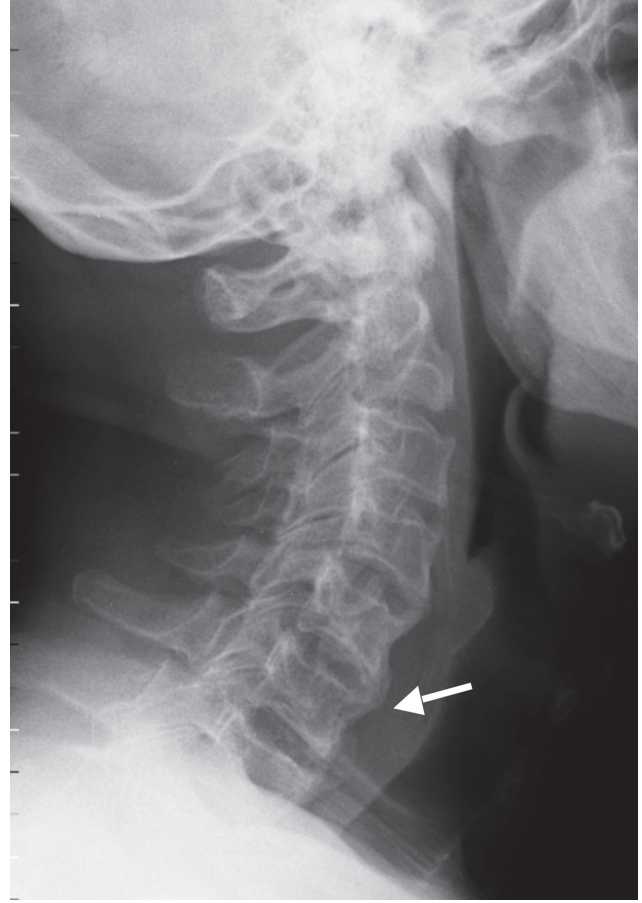
Periferik eklemlerin aksine aksiyel tutulumun değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme değerlidir. İdiyopatik ankilozan spondilit ve İBH ile ilişkili artropatide omurgada ve sakroiliak eklemdaki bulgular çok benzerdir. Ankilozan spondilitte omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki, erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar (Resim 1). Annulus fibrozis ve spinal ligamentlerin kalsifikasyonu ile omur cisimleri arasında sindesmotit olarak adlandırılan köprüler oluşur. Bu sindesmotitler bilateral ve simetrik olup tutunma noktaları birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır (Resim 1,2). Sindesmotit oluşumuna ek olarak apofizer eklemlerde de skleroz oluşabilir ortaya çıkan görünüm 'bambu kamışı' görünümüdür (1,18).

Sakroiliak eklemdaki tutulum genellikle çift taraflıdır. Erken dönemde eklem aralığında bulanıklaşma ve genişleme görülür. Bu görüntüyü önce eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir (18).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) erken sakroileit ve spondilitin belirlenmesinde belki de en iyi radyolojik tetkiktir (Resim 3). Sakroiliak eklemlerde yapısal radyografik değişikliklerin görülmesinden yıllar önce, bu eklemlerin MRG'sinin pozitif belirleyici değeri %60'tır. MRG ile kronik değişiklik



**Resim 1.** Lateral lumbosakral grafide omurlarda kareleşme ve sindesmofit görünümü.



**Resim 2.** Lateral servikal grafide sindesmofit görünümü.

lerin değerlendirilmesi halen araştırılmaktadır; ancak direkt radyografi yapısal değişikliklerin belirlenmesinde MRG'den daha duyarlıdır (1,18).

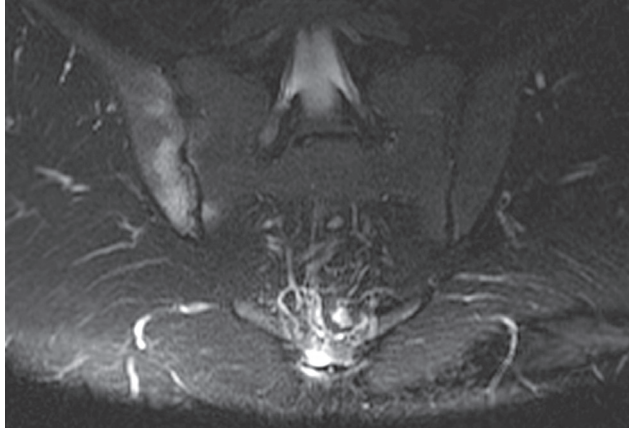
## TEDAVİ

İBH ile ilişkili eklem bulguları olan hastaların tedavisindeki başarı öncelikli olarak hastayı takip eden gastroenteroloji, romatoloji ve/veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzman hekimleri arasındaki aktif iletişime bağlıdır (2,9).

İBH ile eklem tutulumunda tedavideki amaç inflamasyonu azaltmak, özürüllük ve deformiteleri önlemektir. Aktif inflamasyon özellikleri taşıyan eklem istirahat ve fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları uygulanacak ilaç dışı tedavi yöntemleridir. Özellikle İBH ile ilişkili aksiyel eklem tutulumunda fizik tedavi uygulamaları ve hastaların yapacağı egzersizlerin

omurga hareketliliği ve ağrı üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Hastalara tanı konulduğunda ve belirli aralıklarla özellikle omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir. Vücut ağırlığının ortadan kalktığı ve maksimum eklem hareketinin kazanıldığı su içi egzersizlerde hastalara büyük yarar sağlamaktadır (18).

Tip I pausi/oligoartiküler form hastalık aktivitesi ile yakın ilişkili olduğu için İBH'nin etkin tedavisi bu tip periferik artrit de tedavisini sağlar. Ancak Tip II poliartiküler form ve aksiyel eklem tutulumu, İBH'dan daha bağımsız seyrettikleri için tedavileri daha karmaşıktır ve aktivitelerini sadece bağırsak içinde gösteren geleneksel İBH tedavileri bu tip artritlerin tedavilerinde etkili değildir (1,2,9).



**Resim 3.** Koronal planda STIR sekansında elde edilen manyetik rezonans görüntüsünde sağ sakroiliak eklem yüzeyinde ödem ile uyumlu sinyal intensite değişikliği.

Periferik eklem tutulumunda ağrı ve inflamasyonun kontrolünde basit analjezikler, *steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar* (SOAII) ve eklem içi steroid enjeksiyonları tercih edilir. SOAII eklem inflamasyonunu kontrol altına alarak hastaların büyük çoğunluğunda hızlı bir yanıtı neden olur ancak bu ilaçlar eklem hasarını önleyemediği gibi İBH alevlenmesi gibi bağırsak üzerine de ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle kullanımları mümkün olan en düşük etkin dozda ve sadece kısa bir süre şeklinde sınırlandırılmalıdır (1,2,9).

Konservatif tedavilere dirençli hastalarda hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARDs) kullanılabilir. İBH tedavisinde sıklıkla kullanılan sulfasalazin özellikle ülseratif kolitli hastalarda ılımlı periferik artrit tedavisinde etkilidir ancak eklem deformitesine neden olan şiddetli periferik artrit ve aksiyel eklem tutulumunda etkileri yoktur. Romatoid artrit

tedavisinde uzun yıllardır kullanılan *metotreksat* İBH ile ilişkili artrit tedavisinde de etkindir, aynı zamanda özellikle Crohn Hastalığında bağırsaktaki inflamasyon üzerine de etkilidir ve özellikle bağırsak üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1,2,9). Hidroksiklorokin ve azatioprin gibi diğer DMARD'lar İBH ile ilişkili artropatide yeterince etkili değildirler (1).

Steroid bağımlı veya konservatif tedavilere dirençli İBH olan hastalarda anti-TNF ajanların oldukça etkili oldukları görülmüştür. Monoklonal antikor olan infliksimab, İBH tedavisinde en çok araştırılmış anti-TNF ajandır. İnfliksimab ılımlıdan şiddetliye hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte oldukça etkilidir; fistüllerin kapanmasını, mukozanın iyileşmesini ve steroid kullanımının azaltılmasına yardımcı olur. Aynı zamanda İBH ile ilişkili periferik ve aksiyel artrit tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (19). Bir diğer monoklonal antikor olan adalimumab da İBH tedavisinde etkilidir. Yapılan çalışmalarda özellikle Crohn hastalığında ve bağırsak dışı bulgular üzerinde etkili olduğu görülmüştür (20). TNF reseptör füzyon proteini olan etanercept İBH ile ilişkili eklem bulguları üzerine etkiliyken, Crohn hastalığında bağırsak üzerine hiçbir etkisi yoktur, hatta juvenil idiyopatik artritli çocuklarda İBH insidansını artırdığı görülmüştür (21). Diğer anti-TNF ajanlardan sertolizumab ve golimumab'ın İBH ile ilişkili artrit tedavisinde etkinliği üzerine yeterli veri yoktur (1,9).

Romatoid artrit ve spondiloartropatilerde TNF inhibitörlerinin dışındaki diğer biyolojik ajanlarla ilgili deneyimler olmasına rağmen, İBH ile ilişkili artrit tedavisinde bu ajanların (ustekinumab, abatacept, rituximab, tocilizumab, natalizumab) kullanımı ile ilgili veriler henüz çok yetersizdir (1,22-24).

## KAYNAKLAR

1. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet med* 2011; 4:123-31
2. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol* 2013. doi:10.1155/2013/631408. Epub 2013 Apr 15.
3. Smith R. Treatment of rheumatoid arthritis by colectomy. *Annals of Surgery* 1922; 76:515-78
4. Bargen JA, Jackman JR, Kerr JG. Complications and sequel of chronic ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine* 1929; 3:335-52.
5. Bywaters EG, Ansell BM. Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1958; 17(2):169-83.
6. Wright V, Moll JHM. Seronegative polyarthritis, North Holland Publishing Company, Amsterdam, the Netherlands, 1976.
7. Özgül A. Spondiloartritler. Beyazova M, Kutsal YG editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri 2011; 2263-85.
8. Orchard TR, Wordworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42(3):387-91.
9. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology* 2011; 24(3): 173-80.
10. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006; 26:663-8.

11. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, et al. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. Gut 1987; 28(4):394-401.
12. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. Current Opinion in Rheumatology 2010; 22(4): 368-74.
13. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. J Exp Med 1994; 180:2359-64.
14. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. J Immunol 2001; 166:4650-7.
15. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. J Pathol 2002; 196:343-50.
16. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000; 118(2):274-8.
17. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielant H, et al. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present and future. Current Rheumatology Reports 2011; 13(5): 409-15.
18. Arasil T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Kutsal YG editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri 2011; 2263-85.
19. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63:1664-9.
20. Lofberg R, Louis EV, Reinisch W, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn Disease: Results from CARE. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(1):1-9.
21. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. J Rheumatol 2011; 38(7):1441-6.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology 2008; 135:1130-41.
23. Goetz M, Atreya R, Ghalibafioan M, et al. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:1365-8.
24. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. Gastroenterology 2007; 132:1672-83.



**SOKRATES**  
**(MÖ 469-MÖ 399)**

*Kimseye hiçbir şey öğretemem, sadece onların düşüncelerini sağlayabilirim.*