

Demyelinizan Hastalık ve İnflamatuvar Barsak Hastalığı Birlikteliği: Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Association of Demyelinating and Inflammatory Bowel Diseases: A Case Series and Overview of the Literature

Murat Mert ATMACA¹, Güneş ALTIOKKA UZUN¹, Erkingül SHUGAIV², Murat KÜRTÜNCÜ¹, Mefkûre ERAKSOY¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Tokat Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Tokat, Türkiye

ÖZET

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) nörolojik tutulum sıklığı %3'tür. Bu hastalarda en sık görülen nörolojik tablolar sırasıyla nöromusküler, serebrovasküler ve demiyelinizan hastalıklardır. Nörolojik olarak asemptomatik olan olgularda bile nadir olmayarak fokal serebral ak madde lezyonları görülebilmektedir. Otoimmün hastalıkların bazı ailelerde kümelenmesi, ortak genler, ortak çevresel etkilere maruz kalma ya da her ikisinin kombinasyonu ile açıklanabilir.

Bu yazıda CH tanısı ile izlenen ve nöbet geçirdiği için tetkik edilen; fokal serebral ak madde lezyonları saptanan, 1 sene sonra epilepsia parsialis continua (EPK) tablosuna giren bir hasta, multipl skleroz (MS) ve ülseratif kolitin kümelendiği bir aile ve hem MS hem de CH tanılı iki hasta, literatürdeki bilgiler eşliğinde tartışılarak bildirilecektir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, epilepsia parsialis continua, multipl skleroz

ABSTRACT

Neurological complications of inflammatory bowel diseases (i.e., ulcerative colitis and Crohn's disease) can be summarized as a combination of neuromuscular manifestations, cerebrovascular, and demyelinating diseases that can be seen in approximately 3% of patients. In addition, asymptomatic cerebral white matter lesions may be detected in these patients. Clustering of diseases within families may be explained by the exposure to similar environmental factors, shared genes, or complex

interactions between genetic and environmental factors. Here we report an epileptic patient with Crohn's disease and cerebral white matter lesions, a family with ulcerative colitis and multiple sclerosis, and two patients who have both multiple sclerosis and Crohn's disease.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, epilepsia partialis continua, multiple sclerosis

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) ataklar ve remisyonlarla giden idiyopatik inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (İBH). CH'de ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem mukozası transmural olarak tutulmaktadır. ÜK'de sadece kolon transmural olmadan tutulur (1,2). İBH'li hastalarının %20-40'ında ekstraintestinal tutulum da ortaya çıkabilmektedir. Bu tutulum sıklıkla barsak tutulumunun şiddeti ile paralel bir klinik seyir gösterip, İBH tedavisine yanıt verirken, bir kısmı ise barsak hastalığı aktivitesinden bağımsız bir klinik seyir izler (3). İBH ve multipl skleroz (MS) gibi otoimmün hastalıkların bazı ailelerde kümelenmesi, ortak genler, ortak çevresel faktörlere maruziyet ya da her ikisinin kombinasyonu ile açıklanabilir (4).

OLGULAR

Olgu I

İshal, karın ağrısı ve ateş yakınmaları ile İç Hastalıkları Servisi'imize yatırılan, on yıldır CH tanısı ile izlenen 42 yaşındaki kadın hasta, epileptik nöbet geçirdiği için konsülte edildi. Hastanın öyküsünden, onaltı yıldır oral aftlarının olduğu, on yıl önce yapılan diş eti biyopsisinde nekrotizan granülom ve dev hücreler içeren ülser, aktivasyonlu kronik iltihabın saptandığı öğrenildi. Yatışından üç sene önce geçirdiği bir atak nedeniyle araştırılan hastanın o dönemde yapılan batin bilgisayarlı tomografisinde (BT) hepatosplenomegalisinin ve portal ven çapında artış olduğunun saptandığı anlaşıldı. Ayrıca hastanın batin doppler ultrasonografi (USG) incelemesinde portal hipertansiyon, karaciğer biyopsisinde ise granülomatöz, non-kazeifiye hepatit saptandığı öğrenildi. Hastanın yatışında yapılan kontrastlı batin BT incelemesinde tüm kolonda diffüz şekilde duvar kalınlığının arttığı saptandı. Akut CH atağı olduğu düşünülen hastaya siprofloksasin ve metranidazol tedavileri başladı. Yapılan pelvik MR incelemesinde abse görülmedi. Büyük bir retrovajinal fistül saptandı. Genel cerrahi birimine fistül ve kolektomi için yönlendirilmesi planlanan hastaya ek olarak anti-TNF- α tedavisinin başlanmasına karar verildiği öğrenildi.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatışı sırasında epileptik nöbet geçirmesi nedeni ile konsülte edilen hastanın başının ve gözlerinin zorlu olarak sağa deviye olduktan sonra bilincini kaybettiği anlaşıldı. Bunu takiben yaklaşık 2 dakika süren bir jeneralize konvülsiyon geçiren

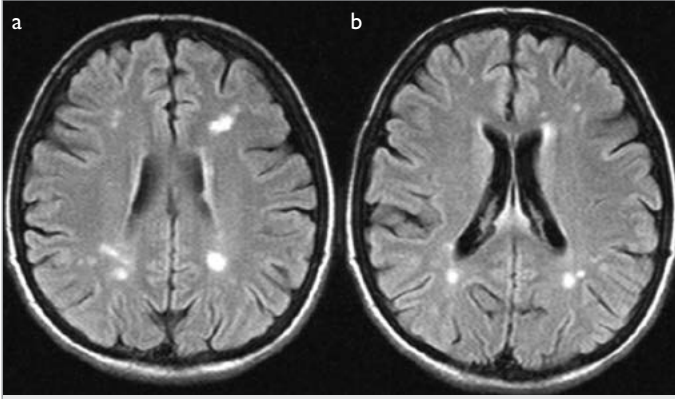


Yazışma Adresi/Correspondence Address: Dr. Murat Mert Atmaca, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: drmuratmertatmaca@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.08.2014 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 03.07.2015

©Copyright 2015 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropsikiyatriarsivi.com

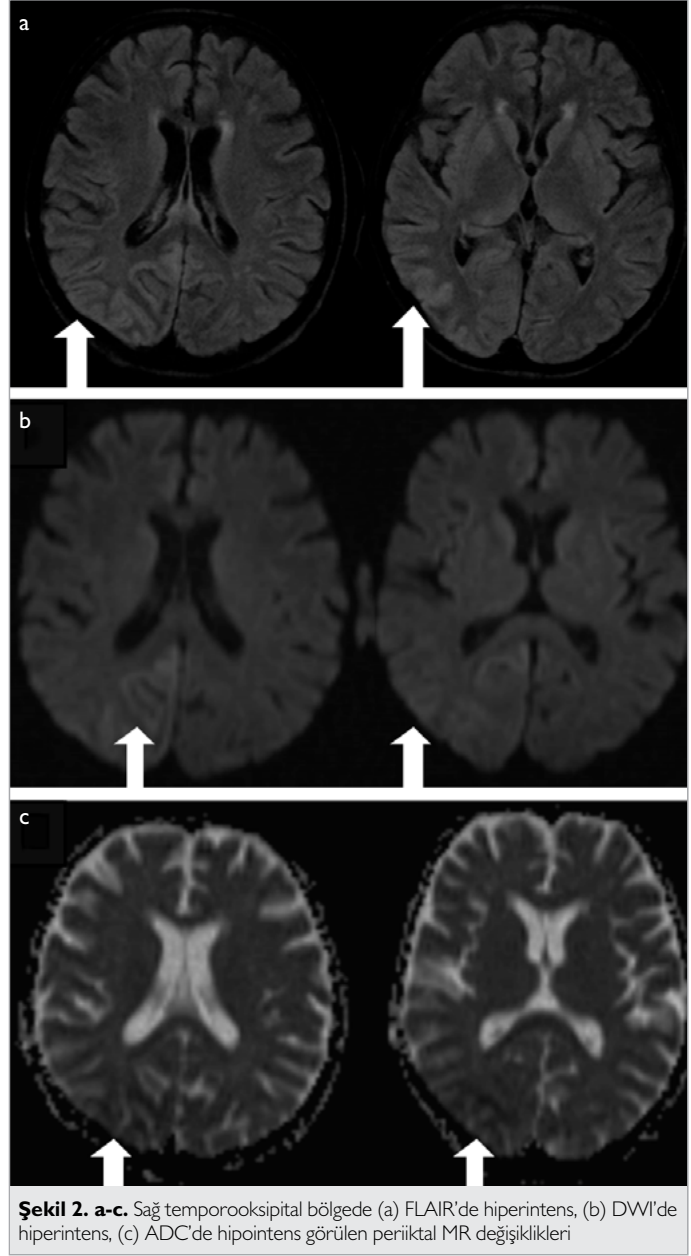
©Telif Hakkı 2015 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.



Şekil 1. a, b. FLAIR ağırlıklı kesitlerde lateral ventrikül komşuluğunda izlenen hiperintens lezyonlar

hastanın 15 dakikalık postiktal konfüzyon sonrasında kendine geldiği öğrenildi. Nörolojik muayenesi normal sınırlar içinde olan hastanın elektroensefalogramında (EEG) yaygın organizasyon bozukluğu dışında bir patoloji izlenmedi. Hastanın kontrastlı kranyal MR incelemesinde lateral ventrikül komşuluğunda kontrast tutmayan, T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens şekilde izlenen lezyonlar olduğu görüldü (Şekil 1). Servikal MR ve VEP incelemeleri normal olan hastanın beyin omurilik sıvısı'nda (BOS) $552/\text{mm}^3$ lenfosit olduğu saptandı. BOS glukozu 55 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 94 mg/dL), BOS proteini 30,5 mg/dL olan hastanın BOS IgG indeksi 0,56 olarak hesaplandı. BOS'ta oligoklonal band (OKB) incelemesi pattern 3 olarak sonuçlandı. BOS kültüründe üreme olmayan hastanın vaskülit panelinde bir özellik saptanmadı. Her ne kadar OKB'si patern 3 olarak bulunsun da hastada lenfositik pleositoz olması ve ayrıca epileptik nöbet ile prezente olması nedeni ile hastada bir demiyelinizan süreç yerine öncelikle santral sinir sistemi vaskülitinin araştırılmasının gerekli olduğu düşünüldü. Ancak hasta kontrol amaçlı lomber ponksiyon ve kranyal MR incelemesi tekrarlarını kabul etmedi. Takip eden süreç içinde hastanın nörolojik muayenesinin tamamen normal olması, EEG'sinin normalleşmesi, kranyal MR incelemesinde MS ile uyumlu olabilecek tipik lezyonların varlığı, vaskülit düşündürecek mikrokranamaların izlenmemesi nedeni ile hastanın sadece klinik takip altında tutulması yeterli görüldü ve DSA, BT anjiyo veya beyin biyopsisi gerekli görülmedi. İnfliksımab tedavisi ile taburcu edilen hasta 1 yıllık izleminde nörolojik açıdan asemptomatik seyretti.

Bir yıl sonra halsizlik, kilo kaybı, melen ve enfeksiyon nedeniyle hasta tekrar İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda yatırıldı. Yatışı sırasında bilincin konulduğu sol kol ve bacakta devamlı atmalar şeklinde nöbetler geçirmeye başlayan hastaya epilepsia parsialis continua (EPK) tanısı ile intravenöz fenitoin yüklemesi yapıldı. İdame tedavisi olarak önce oral levetirasetam başlandı, daha sonra hastanın kreatinin değerleri yükselince levetirasetam kesilerek karbamazepin verildi. Klinik olarak EPK sıklığı azaldıktan sonra yapılan EEG incelemesinde hemisferlerin ön yarılarında sağda belirgin yaygın organizasyon bozukluğu ile sağ temporal bölgede çok aktif epileptojenik bir odağın var olduğu izlendi. Bunu takiben hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Bu sefer BOS'unda hücre görülmemeyen hastanın BOS proteininin 77 mg/dL olduğu saptandı ve BOS IgG indeksi 0,74 olarak hesaplandı. BOS'ta tekrarlanan OKB incelemesi yine "pattern" 3 olarak sonuçlandı. Bir sene önce BOS'unda $552/\text{mm}^3$ lenfosit saptanan hastanın o dönemde hücre sayımının cihaz kullanılarak yapılmış olması nedeni ile retrospektif olarak yanlış olabileceği düşünüldü. Tekrarlanan beyin MR incelemesinde sağ temporal bölgede FLAIR ve DWI sekanslarında hiper; ADC sekansında hafif düzeyde hipointens olarak izlenen lezyonların periiktal değişiklikler olduğu düşünüldü (Şekil 2). Bir sene önceki MR'i ile karşılaştırıldığında yeni bir ak madde lezyonunun gelişmediği izlenen hasta EPK'den bir hafta sonra febril nötropeni ve septik şok nedeniyle kaybedildi.



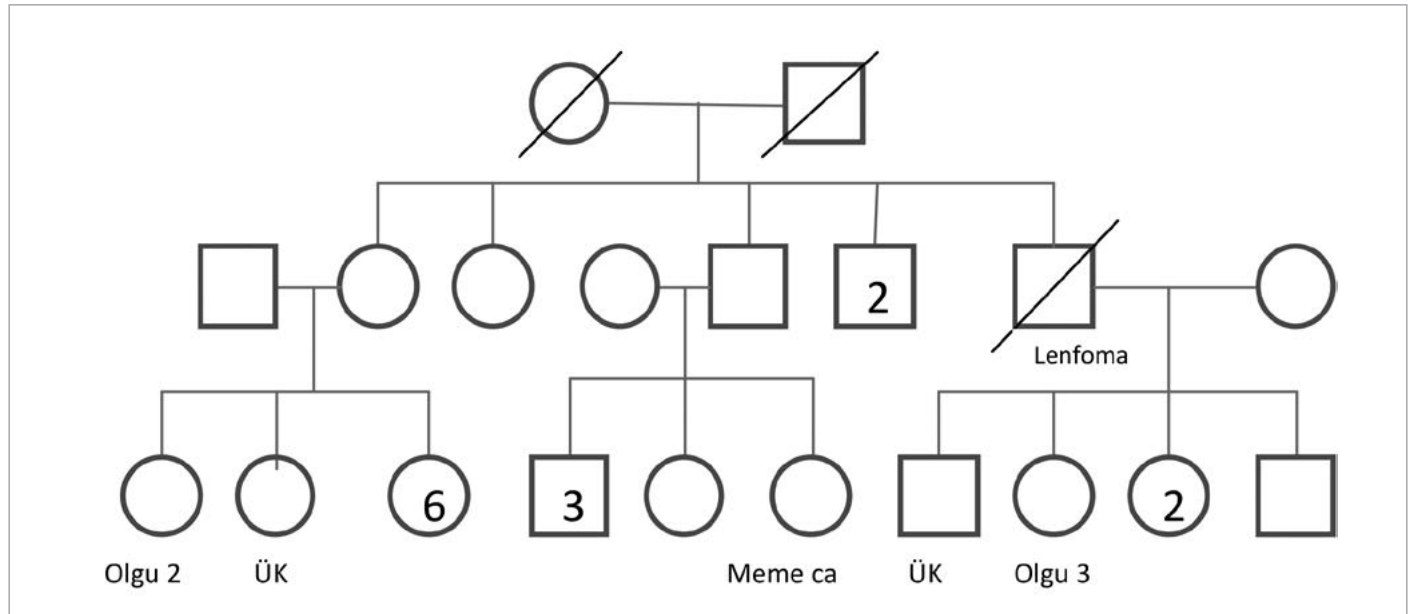
Şekil 2. a-c. Sağ temporookipital bölgede (a) FLAIR'de hiperintens, (b) DWI'de hiperintens, (c) ADC'de hipointens görülen periiktal MR değişiklikleri

Olgu 2

Otuz bir yaşında kadın hasta, 2005 yılında dengesizlik, baş dönmesi, bulantı ve kusma yakınmaları nedeni ile değerlendirildi. Hastanın beyin MR incelemesinde MS ile uyumlu plaklar olduğu saptandı. Bir beyin sapı atağı olduğu düşünülen hastaya bir ay boyunca önce intravenöz, takiben de oral idame olacak şekilde metilprednizolon tedavisi verildi. Hasta bu tedavinin ardından 2 ayda tam olarak düzeldi. Radyolojik özellikleri nedeni ile MS tanısı alan ve glatiramer asetat tedavisi altında başka bir atağı olmayan hastanın bir sene sonra yapılan nörolojik muayenesinde solda sekel internükleer oftalmopleji dışında nörolojik bir muayene bulgusunun olmadığı ve EDSS'sinin 2,0 olduğu görüldü. Hasta, olgu 3'ün kuzeniydi ve ayrıca kardeşinde ülseratif kolit hastalığı vardı (Şekil 3).

Olgu 3

Otuz dokuz yaşında kadın hastada, 2005 yılında sağ optik nörit nedeniyle yapılan kranyal MR incelemesinde periventricüler ve subkortikal ak maddede yer yer birleşmiş kontrast tutmayan ak madde lezyonları ve servikal spinal MR incelemesinde C3-C4 seviyelerinde MS ile uyumlu plaklar saptandığı ve hastanın intravenöz metilprednizolon tedavisi sonrasında yakınmasının tamamen düzeldiği öğrenildi. 2007'de el ve ayak uyuşmaları



Şekil 3. Aile ağacı: Kuzen olan MS tanılı olgu 2 ve 3 ile onların ÜK tanılı kardeşleri, ayrıca lenfoma nedeni kaybedilen ve meme ca tanılı ailenin diğer iki ferdi gösterilmektedir. (Yuvarlak ya da kare içerisindeki rakamlar, o sayıda kadın veya erkek aile ferdi olduğu anlamına gelmektedir), ÜK: ülseratif kolit

ile giden yeni bir duysal atak geçiren hastanın oral metilprednizolon tedavisi ile düzeldiği ve IFN β -1b s.c. tedavisine başlandığı ifade edildi. 2007'den beri atak geçirmeyen, klinik ve radyolojik progresyonu olmayan hastanın 2012'de yapılan nörolojik muayenesinde EDSS'sinin 2,0 olduğu görüldü. Hasta, olgu 2'nin kuzeniydi; ve ayrıca bu hastanın da bir kardeşinde ülseratif kolit tanısının olduğu görüldü (Şekil 3).

Olgu 4

Yirmi dokuz yaşında kadın hasta, 2005 yılında ayaklarında uyuşma nedeni ile değerlendirilmişti. Kranyal ve spinal MR görüntülemelerinde supra ve infratentoryal, servikal ve dorsal medulla spinalis'te MS ile uyumlu plaklar saptanmıştı. 1,5 sene kadar IFN β -1b s.c. tedavisini kullandıktan sonra, yıllık atak sıklığının fazla olması ve EDSS puanının 1,0'dan 3,0'a yükselmesi nedeni ile 2008'de natalizumab tedavisine geçildi. Hastanın klinik ve radyolojik tablosu stabil kalırken, 2010'da serum CRP değeri sürekli yüksekliğin nedeni araştırılırken, natalizumab tedavisine ara verildi. Yemek yedikten sonra karında şişkinlik ve meteorizm yakınmaları olan hastaya, kolonoskopi ile biyopsi alınarak CH tanısı kondu. Bir yıl kadar metotreksat kullanan hastanın CRP düzeyi normalleştikten sonra Nisan 2013'te metotreksat tedavisi kesildi ve hem MS hem de CH'ye yönelik tekrar natalizumab tedavisi başlandı. Son MS atağı Mart 2013'te, sol kol ve bacakta beceriksizlik şeklinde ortaya çıkan hastanın yapılan muayenesinde, iki yanlı optik disklerinin soluk olduğu, solda parmak-burun testi ve adımlama testlerinin hafif düzeyde beceriksiz olduğu saptandı. Hastanın EDSS skoru 2,0 idi. Hastanın birinci derece akrabalarında herhangi bir otoimmün hastalık olmadığı görüldü.

Olgu 5

Otuz bir yaşında kadın hastanın başvurusundan 3 yıl önce sağ kolda uyuşma şikayeti ile doktora başvurduğu öğrenildi. Beş ay ara ile iki günde geçen sağ kol uyuşmalarından altı ay sonra yine sağ yüz, kol ve bacakta 20 gün kadar süren uyuşma yakınmasının olduğu, bu dönemde yapılan beyin MR incelemesinin normal olduğu, servikal MR incelemesinde C2-C7 düzeylerinde kord içerisinde kontrast tutulumu görülmeyen T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal artış alanlarının saptandığı, BOS incelemesinde hücre görülmediği, BOS proteininin 66 mg/dL, OKB'sinin patern 2 ve IgG indeksinin 1,25 olduğu öğrenildi. Serumda NMO-IgG incelemesi negatif sonuçlanan hastanın antinükleer antikor (ANA) incelemesi benekli pozitif, anti-ds-DNA'sının 52 U/mL (<25), p-ANCA'sının pozitif ve ENA taramasının negatif olduğu saptandı. Romatoloji tarafından değerlendirilen hastada farklılaşmış bir

romatolojik hastalık tanısı konmadı. Hastanın tekrarlanan p-ANCA incelemesinin yine pozitif olduğu, iki yanlı VEP ve SEP yanıt latansının uzadığı görüldü. MS tanısı konan hastanın 2 gün 1000 mg/gün i.v. pulse steroid tedavisinden sonra 3-4 ay kadar azatioprin 50 mg 1 x 1/gün kullandığı sonra 1 yıl kadar interferon β -1a i.m., bir yıl kadar da glatiramer asetat tedavilerini kullandığı, 6 aydır tedavi almadığı ve 3 sene önceki ataklar dışında başka bir atak da geçirmediği öğrenildi. Beş ay boyunca ishal ve kilo kaybı olan hasta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda yatırılarak yapılan kolonoskopisinde tüm kolon mukozasında yaygın, çok sayıda derin ülserlerin ve arada yer yer sağlam alanların kaldırım taşı manzarasının olduğu saptandı. CH tanısı konan hastanın son nörolojik muayenesinde bakış yönüne vuran nistagmus dışında özellik yoktu ve EDSS puanı 1,0 idi. Tekrarlanan kranyal ve servikal MR incelemelerinde değişiklik olmayan hastanın birinci derece akrabalarında herhangi bir otoimmün hastalık bulunmamaktaydı.

TARTIŞMA

Nörolojik belirtisi olmayan İBH'li hastalarda fokal serebral ak madde lezyonları saptanabilmektedir (5). Bu lezyonların iskemik, aterosklerotik, vaskülitik veya demiyelinizan doğada olabileceği düşünülmüştür (5,6). Geissler ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada, hiçbir nörolojik semptomu olmayan ÜK'li hastaların %46'sında, CH'li hastaların %42'sinde, sağlıklı kontrollerin ise %16'sında serebral ak madde lezyonları saptanmış, ve serebral fokal ak maddede lezyon sıklığının artmasının, İBH'nin ekstraintestinal tutulumu nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmadaki olguların MR lezyonlarının hiç birinin kontrast tutmadığı görülmüştür. Hart ve ark. (7) yaptığı başka bir çalışmada ise, yine nörolojik belirtisi olmayan İBH'li hastaların %12,5'inde ak madde lezyonlarına rastlanmıştır. Ancak bu lezyonların aktif santral sinir sistemi hastalığının varlığını göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada, lezyonların biri hariç hepsinin ventrikül sisteminden uzakta olduğu görülmektedir. Sunduğumuz hastalardan olgu 1'de de serebral ak madde lezyonlarının asemptomatik olması, lezyonların ventriküllerden uzakta yerleşmesi ve kontrast tutmamaları da dikkat çekicidir.

Lossos ve ark. (8) yayınladıkları retrospektif bir çalışmada 638 İBH'li hastanın sadece %3'ünde bir nörolojik tutulum olduğunu saptamıştır. Hastaların 17'sinde İBH tanısı konduktan sonra ortalama 6 yıl içinde nörolojik hastalık tanısı konmuşken, 2'sinde İBH ile aynı anda tanı konmuştur. Bu hastaların 10'unda daha sonra başka ekstraintestinal tutulumlar da ortaya çıkmıştır. Bu hastaların 6'sında periferik sinir hastalığı (3 akut inflamatuvar demiyeli-

nizan polinöropati, I brakial pleksopati, I mononöritis multipleks), 5'inde miyelopati, 4'ünde serebrovasküler hastalık, 3'ünde miyopati ve I'inde myasthenia gravis tanısı konmuştur.

Benavente ve ark. (9) tarafından 2010 yılında yayınlanan, nörolojik belirtisi olan 84 İBH'li hastanın incelendiği bir derlemede en sık inflamatuvar ve aksonal nöropatileri içeren nöromusküler hastalıklar, arteriyel veya venöz kaynaklı serebrovasküler hastalıklar ve demiyelinizan hastalıklar görülmüştür.

Crohn hastalığı tanılı birinci olgumuza, nöbet geçirmesi ve kranyal MR incelemesinde ak madde lezyonlarının saptanmasından dolayı BOS incelemesi yapılmıştır ve patern 3 oligoklonal bantların olduğu görülmüştür. Bu durum intratekal sentezlenen IgG'nin ve otoimmün demiyelinizasyonun varlığını akla getirmektedir. Epileptik nöbetler, santral ve periferik demiyelinizan lezyonlara neden olabilen anti-TNF- α tedavisini (10), hastalığın başlangıcında almayan hastanın geçirdiği nöbet, o dönemde almakta olduğu siprofloksasin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir: CH'de infliximab kullanımı sistemik ciddi enfeksiyon görölme riskini iki kat arttırmaktadır (11). Hastamız da böyle bir enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir ve muhtemelen bu enfeksiyonun kolaylaştırıcı etkisi ile ikinci yatışında EPK tablosuna girmiştir.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile MS arasında bir ilişki olduğu da bildirilmiştir. MS hastalarının birinci derece akrabalarında CH gelişme riskinin 1,4 kat arttığı (12), İBH hastalarında ise MS gelişme riskinin 1,7 kat arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (13).

Birçok otoimmün hastalığa yakınlık oluşturan en önemli genetik lokus 6. kromozomda bulunan MHC lokusudur. Çeşitli otoimmün fenotiplerin farklı MHC haplotipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Son zamanlarda MHC ile ilişkili olmayan iki genin; sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA4) ve protein tirozin fosfataz (PTPN22) geninin de otoimmün hastalıklar için yakınlık oluşturduğu gösterilmiştir (15). Otoimmün hastalıkların bazı ailelerde kümelenmesi, ortak genler, ortak çevresel etkenlerin tetiklemesi ya da ikisinin kombinasyonu ile açıklanabilir (4). Otoimmün hastalıkların ailesel özelliklerini araştıran bir çalışmada PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizminin bu ailelerde tip I diyabetes mellitus, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve Hashimoto tiroiditi riskini arttırdığı da gösterilmiştir (16).

Multipl skleroz hastalarının ailelerinde %64 oranında bir başka otoimmün hastalık olduğu bildirilmiştir (4). Bu hastalıklardan en sık olarak izlenenleri Hashimoto tiroiditi, psöriasis, İBH ve romatoid artritir. Bu durum genel otoimmüniteye yakınlık yaratan bir veya birkaç genin olduğu savını desteklemektedir. Bu ailelerde CTLA4 gen polimorfizminin de sağlıklı ailelerdeki göre daha sık olduğu görülmektedir (4).

Buna karşın Kanada merkezli bir epidemiyolojik çalışmada MS hastalarında ve birinci derece akrabalarında kontrollere göre otoimmün hastalık riskinin artmadığı ve ayrıca çok sayıda MS hastası içeren ailelerde sadece bir hasta içeren ailelere göre otoimmün hastalık riskinde daha fazla artış olmadığı izlenmektedir (17). Bu durum MS'li ailelerde bildirilmiş olan artmış riskin, ailelerin hastalıklar açısından daha fazla haberdar olması gibi seçme biasından kaynaklandığını düşündürülebilir.

Multipl skleroz hastaları ve akrabalarında kanser riskini araştıran, 35 yıllık izlem yapılan, bir çalışmada MS hastalarında tüm organ kanserlerinin görölme riskinde %10 azalma olduğu saptanmıştır. Ancak tek tek organlar incelendiğinde beyin tümörü ve üriner sistem kanserlerinin sıklığında bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Hastaların diğer aile bireylerindeki kanser riskinde ise bir değişiklik izlenmemektedir (18).

Sonuç olarak, İBH'de serebral ak madde lezyonları bulunabilir ve BOS'ta pat-

ekstra-intestinal tutulumunu düşündürülebilir. Otoimmün hastalıkların ve kanserlerin bazı ailelerde kümelenmesi insidental olabileceği gibi bazı ortak genler, ortak çevresel etkenlerin tetiklemesi ya da ikisinin kombinasyonu ile de açıklanabilir. MS ve İBH arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için büyük hasta gruplarının uzun süreli olarak izlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369:1627-1640. [\[CrossRef\]](#)
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-1657. [\[CrossRef\]](#)
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-1122. [\[CrossRef\]](#)
4. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, Deloa C, Lincoln RR, Caillier S, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Oksenberg JR, Hauser SL. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5:924-931. [\[CrossRef\]](#)
5. Geissler A, Andus T, Roth M, Kullmann F, Caesar I, Held P, Gross V, Feuerbach S, Schölmerich J. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel-disease. *Lancet* 1995; 345:897-898. [\[CrossRef\]](#)
6. Agranoff D, Schon F. Are focal white-matter lesions in patients with inflammatory bowel-disease linked to multiple-sclerosis. *Lancet* 1995; 346:190-191. [\[CrossRef\]](#)
7. Hart PE, Gould SR, MacSweeney JE, Clifton A, Schon F. Brain white-matter lesions in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1998; 351:1558. [\[CrossRef\]](#)
8. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel-disease. *Neurology* 1995; 45:416-421. [\[CrossRef\]](#)
9. Benavente L, Moris G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *Eur J Neurol* 2011; 18:138-143. [\[CrossRef\]](#)
10. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:864-872. [\[CrossRef\]](#)
11. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-630. [\[CrossRef\]](#)
12. Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Mult Scler* 2008; 14:823-829. [\[CrossRef\]](#)
13. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129:819-826. [\[CrossRef\]](#)
14. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, Goodin DS, Pelletier D, Lincoln RR, Bucher P, Swerdlin A, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL; Multiple Sclerosis Genetics Group. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet* 2003; 72:710-716. [\[CrossRef\]](#)
15. Brand O, Gough S, Heward J. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev Mol Med* 2005; 7:1-15. [\[CrossRef\]](#)
16. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Moser KL, Begovich AB, Carlton VE, Li W, Lee AT, Ortmann W, Behrens TW, Gregersen PK. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005; 76:561-571. [\[CrossRef\]](#)
17. Ramagopalan SV, Dymant DA, Valdar W, Herrera BM, Criscuolo M, Yee IML, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6:604-610. [\[CrossRef\]](#)
18. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekblom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009; 72:1170-1177. [\[CrossRef\]](#)