

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemini etkileyen demiyelizan bir hastalıktır. MS'nin otoimmün yolaklarla giden bir hastalık olduğu birçok çalışmayla desteklenmiştir.^{1,2}

Otoimmün hastalıkların patogenezi benzer mekanizmalara dayanmaktadır.^{3,4} Bu nedenle MS hastalarının ve birinci derece yakınlarının otoimmün hastalıklara yatkınlıkları birçok olgu sunumunda ve geniş kapsamlı çalışmalarda gösterilmiştir.⁵⁻⁹ Bu çalışmalarda MS'ye eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları,¹⁰⁻¹⁵ otoimmün gastrit,^{10,16} addison hastalığı,^{10,17} romatoid artrit,^{10,14,18,19} skleroderma,^{15,20,21} sistemik lupus eritematozus,^{11,22,23} ankilozan spondilit,²⁴⁻²⁶ psöriazis,^{27,28} tip 1 diyabet,²⁹⁻³³ sjögren sendromu,⁹ Behçet hastalığı,³⁴ üveit,^{35,36} vitiligo,¹⁸ inflamatuvar bağırsak hastalıkları,³⁷⁻³⁹ myastenia gravis^{3,40,41} araştırılmıştır. Broadley ve arkadaşları çalışmalarında antikör bağımlı otoimmün hastalıkların prevalansının MS hastalarının ailelerinde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aynı ilişki otoimmün olmayan hastalıklarda gözlenmemiştir. Özellikle otoimmün tiroid hastalıkları ve psöriazisin MS hastalarının ailelerinde kontrol grubuna göre sık görüldüğü gözlenmiştir.⁷ Bazı araştırmacılar inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) prevalansının MS hastalarının ailelerinde daha yüksek olmasına rağmen, hastalarda otoimmün hastalık yüzdesinin artmadığını söylemektedirler.³⁸ Barcellos ve arkadaşları da tanımlayıcı çalışmalarında hastaların ailelerinde Hashimoto tiroditi, psöriazis, İBH ve

romatoid artritinin sırasıyla sık olarak görüldüğünü belirtmişlerdir.⁸

“Canadian Collaborative” Çalışma Grubu’nun yaptığı çalışmada MS hastalarında ve yakınlarında diğer otoimmün hastalık riskinde artış gözlenmemiştir. Tiroid hastalığı ve pernisiyöz anemide risk artışı gözlenmiş, fakat yaşa ve cinsiyete göre uyarılama yapıldığında bu fark ortadan kalkmıştır.⁴⁶

Bu çalışmada multipl skleroz (MS) hastaları ile hastaların birinci derece akrabalarındaki otoimmün hastalık ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. MS hastalarında yüzdesinin arttığı düşünülen 13 otoimmün hastalığın, hem hastalarda hem hastaların birinci derece yakınlarında sorgulandığı bir anket uygulanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

Hacettepe ve Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dallarında izlenen hastalar ile Türkiye Multipl Skleroz Derneği Ankara Şubesine üye hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Mc Donalds MS tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış toplam 784 hastaya ulaşılmıştır. Çalışmada veriler; 169 hasta ile yüz yüze veya telefon ile görüşülerek, 568 hastada yalnız dosya incelemesi, 47 hastada ise hem görüşme hem dosya incelemesi yapılarak toplanmıştır. Bu 47 hasta bulgular bölümünde hem anket uygulaması hem de dosya taraması analizinde değerlendirilmiştir.

Yüz yüze ve telefon görüşmeleri Temmuz-Ağustos 2006 tarihlerinde gerçekleştirilmiştir. Görüşmelerde bilgilerin öncelikle hastaların kendilerinden elde edilmesi hedeflenmiştir. Ancak sağlık durumu bilgi vermek için yeterli olmayan hastaların yakınlarından bilgi edinilmiştir. Anketi uygulamadan önce hastalara çalışma amacı ve içeriği hakkında bilgi verilmiş ve sözlü onam alınmıştır.

Ankette hastaların demografik özellikleri, kendilerinin ve birinci derece yakınlarının otoimmün hastalık ve sistemik hastalık hikayeleri, MS tipleri, hastalık süreleri, ilk atak semptomları, bugüne kadar geçirdikleri atak sayısı, kullandıkları tedaviler ve bu tedavilerin yan etkilerine ilişkin sorular mevcuttur. Otoimmün hastalıklardan MS, guatr, Hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, tip 1 diabetes mellitus (tip 1 DM), sistemik lupus eritamatozis, sistemik skleroderma, sjögren sendromu, Behçet hastalığı, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit, poliarteritis nodoza, psöriazis, ailevi Akdeniz ateşi, myastenia gravis sorgulanmıştır. Bu sorular içinden demografik bilgiler ile kendilerinin ve birinci derece yakınlarının otoimmün hastalık hikâyeleri değerlendirmeye alınmıştır. Guatr tanılı 19 hastanın tiroid hastalıklarının otoimmün etiyojisinden emin olunamadığı için, bu hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık varlığı değerlendirilememiştir.

Veriler Microsoft Excel programı ile bilgisayar ortamında işlenmiş, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 9.05 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgular iki boyutlu tablolar ile yüzde dağılımları olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Hastaların 515’i kadın (%66,2), 269’u erkek (%33,8) olup yaş sınırları 20-65’tir ($X \pm SS = 37,93 \pm 10,63$).

Anket

Araştırmada, anket uygulanan hastalar Samsun grubu ve Ankara grubu olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 1). Anket uygulanan hastalar değerlendirildiğinde Ankara merkezinde, 9 hastada (%5,3) MS’ye ek otoimmün hastalık, 26 (%15,3) hastanın ailesinde otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Samsun merkezinde anket uygulanan 46 hastanın 8’inde (%17,4) ek otoimmün hastalık, 21 (%45,7) hastanın ailesinde bir otoimmün hastalık tespit edilmiştir (Tablo 2-4). Samsun merkezinde otoimmün hastalık bulunma yüzdesi hem hastaların

kendilerinde hem de ailelerinde Ankara merkezinden daha yüksek gözlenmiştir. Kadınlarda ve kadın hastaların ailelerinde otoimmün hastalık bulunması her iki merkezde de erkek hastalarından fazla görülmüştür. Aynı şekilde iki araştırma grubunda da hastaların akrabalarında hastalara göre otoimmün hastalık yüzdesi daha yüksektir.

Anket kapsamında Ankara merkezinde 9, Samsun merkezinde 8 hastanın MS'ye ek başka bir otoimmün hastalığı olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Hastalarda MS'ye ek otoimmün hastalık olarak psöriazis Samsun grubunda daha fazla olup Ankara'da da en fazla görülen otoimmün hastalıklar arasındadır.

Anket kapsamında Ankara'da 26, Samsun'da 21 hastanın birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık saptanmıştır (Tablo 3). Ailevi MS vakaları, olguların Ankara'da %5,9'unu, Samsun'da %6,5'ini oluşturmaktadır. Ankara grubunda MS, Samsun grubunda romatoid artrit akrabalarda en fazla rastlanan otoimmün hastalıklardır.

Dosya taraması

Dosya taraması ile Ankara'da 518 (353 kadın, 165 erkek), Samsun'da 97 (61 kadın, 36 erkek) hasta değerlendirilmiştir (Tablo 5). Ankara'da hastaların kadın/erkek oranı 2,1, Samsun'da 1,7'dir. Hastaların yaşları 14-76 arasında olup, ortalama yaşları Ankara'da 37,67 (SS=10,66), Samsun'da 36,87 (SS=10,75)'dir.

Dosya taramasında Ankara'da 15 (%2,9), Samsun'da 5 (%5,2) hastada MS'ye ek başka otoimmün hastalık saptanmıştır (Tablo 6, 7).

Dosya taraması ile elde edilen sonuca göre multipl sklerozlu hastalarda ek otoimmün hastalık yüzdesi Ankara grubunda %2,9, Samsun grubunda %5,2'dir.

Hastaların dosyalarında birinci derece akrabalarıyla ilgili yeterli bilgiye ulaşılamaması nedeniyle akrabaların otoimmün hastalık varlığı açısından değerlendirmesi yapılamamıştır.

Tablo 1. Yüz yüze görüşme yapılan MS hastalarının merkeze ve bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı (Ankara, Samsun, 2006)

Özellik	ANKARA (n=170)		SAMSUN (n=46)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Erkek	71	41,8	14	30,4
Kadın	99	58,2	32	69,6
Yaş				
20-29	32	18,8	12	26,1
30-39	50	29,4	13	28,3
40-49	52	30,6	16	34,8
50-59	32	18,8	3	6,6
60,+	4	2,4	2	4,4
Çalışma durumu				
Çalışıyor	76	44,7	14	30,4
Emekli	32	18,8	4	8,7
İşsiz	54	31,8	25	54,3
Öğrenci	8	4,7	3	6,5
Eğitim durumu				
Ortaokul veya altı	54	31,8	29	63,0
Lise	42	24,7	5	10,9
Yüksek öğrenim	74	43,5	12	26,1

Tablo 2. Yüz yüze görüşme yapılan MS hastalarının ek otoimmün hastalıklarının olması durumuna göre dağılımı (Ankara, Samsun 2006)

Özellik	Ek Otoimmün Hastalık			
	ANKARA (n=170)		SAMSUN (n=46)	
	n	%	n	%
YOK	161	94,7	38	82,6
VAR	9	5,3	8	17,4
Psöriazis	2	1,2	4	8,7
Ankilozan spondilit	2	1,2	1	2,2
Tip 1 DM	2	1,2	-	-
Romatoid artrit	1	0,6	1	2,2
FMF	1	0,6	1	2,2
Graves	1	0,6	1	2,2
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	-	-	1	2,2

Tablo 3. Yüz yüze görüşme yapılan MS hastalarının ailelerinde otoimmün hastalık olma durumuna göre dağılımı (Ankara, Samsun 2006)

Özellik	Ailede Otoimmün Hastalık			
	ANKARA (n=170)		SAMSUN (n=46)	
	n	%	n	%
YOK	144	84,7	25	54,3
VAR	26	15,3	21	45,7
MS	10	5,9	3	6,5
Romatoid artrit	5	2,9	15	32,6
Psöriazis	6	3,5	3	6,5
FMF	6	3,5	1	2,2
Tip 1 DM	4	2,4	-	-
Behçet hastalığı	1	0,6	2	4,3
Skleroderma	1	0,6	-	-
Ankilozan spondilit	1	0,6	-	-

Tablo 4. Yüz yüze görüşme yapılan MS hastalarının ve ailelerinin cinsiyete ve başka otoimmün hastalık olma durumuna göre yüzde dağılımı (Ankara, Samsun, 2006)

Başka Otoimmün Hastalık Varlığı (%)	ANKARA (n=170)			SAMSUN (n=46)		
	Erkek (n=71)	Kadın (n=99)	Toplam (n= 170)	Erkek (n=71)	Kadın (n=99)	Toplam (n= 170)
Kendisinde	2,8	7,1	5,3	14,3	25,0	17,4
Ailesinde	12,7	17,2	15,3	33,3	50,0	45,7

Tablo 5. Dosya incelemesi ile değerlendirilen MS hastalarının bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı (Ankara, Samsun, 2006)

Özellik	ANKARA (n=170)		SAMSUN (n=46)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Erkek	165	31,9	36	37,1
Kadın	353	68,1	61	62,9
Yaş				
<20	5	1,0	2	2,1
20-29	115	22,2	25	25,8
30-39	178	34,4	25	25,8
40-49	126	24,3	27	27,8
50-59	52	10,0	12	12,4
60,+	18	3,5	1	1,0
Bilinmeyen	24	4,6	5	5,2

Tablo 6. Dosya incelemesi ile değerlendirilen MS hastalarının cinsiyete ve başka otoimmün hastalık olma durumuna göre yüzde dağılımı (Ankara, Samsun, 2006)

Başka Otoimmün Hastalık (%)	ANKARA (n=518)		SAMSUN (n=97)	
	Erkek (n=165)	Kadın (n=353)	Erkek (n=36)	Kadın (n=61)
Var	3,0	2,8	5,5	4,9
Yok	97,0	97,2	94,5	95,1

Tablo 7. Dosya incelemesi ile değerlendirilen MS hastalarının başka otoimmün hastalığı olma durumuna göre dağılımı (Ankara, Samsun 2006)

Başka Otoimmün Hastalık	ANKARA (n=518)		SAMSUN (n=97)	
	n	%	n	%
Yok	503	97,1	92	94,8
Var	15	2,9	5	5,2
Otoimmün tiroid hastalığı	4	0,8	-	-
Myastenia gravis	3	0,6	1	1,0
Skleroderma	2	0,4	-	-
Behçet hastalığı	2	0,4	2	2,1
Romatoid artrit	1	0,2	1	1,0
SLE	1	0,2	-	-
Sjögren sendromu	1	0,2	-	-
Psöriazis	1	0,2	1	1,0
Tip 1 DM	1	0,2	-	-

TARTIŞMA ve SONUÇ

Son dönemde yapılan çalışmaların bir kısmına göre bir otoimmün hastalığı olanlarda, diğer bir otoimmün hastalık görülme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. Bu ikincil otoimmünitenin artışından, iki hastalığı da etkileyen aynı genetik nedenler, iki hastalığı da tetikleyebilecek ortak çevresel etkenler sorumlu tutulabilir.⁴⁴ Ancak Keyser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün kökenli olduğu varsayılan diğer hastalıkların yüzdesinin, MS hastalarında genel toplumdakinden daha yüksek olmaması dikkat çekicidir.⁴⁵

Farklı populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda MS ve otoimmün hastalık ilişkisi açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye’de bu konu ile ilgili geniş çaplı araştırmaların bulunmaması bu çalışmanın çıkış noktası olmuştur.

Türkiye’de, Çelik ve arkadaşlarının 115 000 nüfuslu Edirne’de oturan kişiler arasındaki MS sıklığını inceleyen çalışmasında MS sıklığı 33,9/100000 bulunmuştur.⁴⁷ Bu oran ülkemizin belirli bir bölgesindeki MS sıklığını belirtmesi açısından önemli olup bu konuda henüz çok sınırlı veri bulunmaktadır.

Çalışmadaki veriler Ankara ve Samsun merkezli olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Samsun grubunda yer alan hastaların doğum ve ikamet yerleri Karadeniz Bölgesi ile sınırlıyken, Ankara grubunda yer alan hastaların doğum ve ikamet yerleri farklılık göstermektedir. Samsun hastalarının kendileri ve akrabalarındaki otoimmün hastalık görülme yüzdesinin Ankara grubundakinden daha yüksek olması dikkat çekicidir. Karadeniz Bölgesi’nde otoimmün hastalık görülme yüzdesinin daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Ancak bu öngörü ile ilgili literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Karadeniz Bölgesi’nin otoimmün hastalıklar açısından bir mikroçevre olup olmadığı henüz araştırılmaya açıktır.

Samsun ve Ankara merkezleri değerlendirildiğinde kadın hastalarda ve ailelerinde otoimmün hastalık görülme yüzdesi erkeklerden fazladır. Bu durum

kadınların otoimmün hastalıklara olan yatkınlığı ile açıklanabilir.

Yüz yüze görüşmeler ile elde edilen veriler incelendiğinde psöriazis, Ankara ve Samsun merkezlerinde hastalarda en çok rastlanan otoimmün hastalıklardandır. Bu durum MS ve psöriazisin patogeneziinde ortak yolların rol oynaması ile açıklanabilir. Midgard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multipl sklerozlu hastalarda ve ailelerinde psöriazis görülme riskinin arttığı gösterilmiş, bu risk artışının nedeni MS ve psöriazisin ortak genetik lokusu paylaşmalarına dayandırılmıştır.³⁹

Anket verilerine göre hastaların akrabaları incelendiğinde, Ankara'da MS en fazla karşılaşılan otoimmün hastalık olarak bulunmuştur. Heinzelf ve arkadaşları da MS hastalarının ailelerinde MS'ye yatkınlık olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Samsun grubunda akrabalarda en fazla görülen hastalık romatoid artritir.

Dosya kayıtlarında hastaların ailelerine ilişkin bilgilerin yeterli düzeyde olmaması nedeniyle, sadece hastalara ait veriler değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede de anket sonuçlarıyla uyumlu olarak Samsun merkezinde ek otoimmün hastalık yüzdesi Ankara merkezinden fazladır. Hastalarda MS'ye ek olarak en çok görülen otoimmün hastalıklar Ankara'da otoimmün tiroid hastalıkları (Graves, Hashimoto hastalıkları), Samsun'da Behçet hastalığıdır (%2,1).

SONUÇ ve ÖNERİLER

MS ve otoimmün hastalık arasındaki ilişkinin gösterilmesi, mekanizması tam olarak bilinmeyen MS hastalığının patogenezi üzerine yapılan çalışmalara ışık tutmaktadır. Bu çalışmada MS ve otoimmün hastalık ilişkisinin bir grup hastada belirlenmesi amaçlanmıştır. Ancak hasta kayıtlarının standart olmaması bilgiye ulaşmada zorluklara yol açmıştır. Ek otoimmün hastalık verilerinin hastalardan sözel olarak öğrenilmesi ve tanıların kayıtlardan doğrulanamaması çalışmanın

kısıtlılıklarındandır. Ayrıca Türkiye'de otoimmünite ile ilgili çalışmaların yetersiz olması çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasını kısıtlamaktadır. Bu çalışmanın Türkiye'de yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar için bir başlangıç olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Martin R, McFarland HF. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995;32:121-182.
2. Pender MP. Multiple sclerosis. In: Pender MP, McCombe PA (eds). *Autoimmune neurological disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995;89-154.
3. Tournier-Lasserre E, Bach J-F. The immunogenetics of myasthenia gravis, multiple sclerosis and their animal models. *J Neuroimmunology*. 1993;47:103-14.
4. 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.
5. Henderson R, Bain C, Pender M, et al. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2000;7(5):434-437.
6. Laroni A, Calabrese M, Perini P, Albergoni M P, Ranzato F, Tiberio M, Battistin L, Gallo P. Multiple sclerosis and autoimmune diseases Epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy. *J. Neurology* 2006;253:636-639.
7. Broadley S A, Deans J, Sawcer S J, Clayton D, Compston D A S, et al. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. Jun 2000. 123:1102-1111.
8. Barcellos L F, Kamdar B B, Ramsay P P, DeLoa C, Lincoln R R, Caillier S, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:924-31.
9. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT et al. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101:748-56.
10. Baker HWG, Balla JI, Burger HG, Ebeling P, Mackay IR. Multiple sclerosis and autoimmune diseases. *Aust NZ J Med* 1972;3:256-260.
11. McCombe PA, Chalk JB, Pender MP. Familial occurrence of multiple sclerosis with thyroid diseases and systemic lupus erythematosus. *J Neurol Sci* 1990;97:163±7.
12. Karni A, Abramsky O (1999) Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 53:883-885.
13. Niederwieser G, Buchinger W, Bopnelli RM, et al. (2003) Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 250:672-675.
14. Colin MH, Daniels GH (1996) Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335:99-107.
15. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005;2:9.
16. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, et al. A genome screen in Multiple Sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet*. 1996;13:464-8.
17. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's Disease in Coventry. UK. *Postgrad Med J*. 1997;73:286-8.

18. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1995;85:311±18.
19. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S (1998) Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 57:315–318.
20. Trostle DC, Helfrich D, Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma) and multiple sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:124–127.
21. Jawad SH, Askari A, Ward AB. Case history of a patient with multiple sclerosis and scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997;36:502–509.
22. Kinnunen E, Muller K, Keto P, Ketonen L, Helve T, Sepponen R. Cerebrospinal fluid and MRI findings in three patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand* 1993;87:356–360.
23. Hietaharju A, Peltola J, Seppa J, Luukkainen R, Dastidar P. The coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis in a mother and daughter. *Scand J Rheumatol* 2001;30:120–22.
24. Khan MA, Kushner I. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis. *Arthritis Rheum* 1979;22:784–786.
25. Whitman GJ, Khan MA. Unusual occurrence of ankylosing spondylitis and multiple sclerosis in a black patient. *Cleve Clin J Med* 1989;56:819–822.
26. Tan FU, Tellioglu S, Aydin G, Erdemoglu AK, Keles I. Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis in an HLA-B27 negative patient. *Acta Neurol Belg* 2004;104:169–72.
27. Cendrowski W. Multiple sclerosis and psoriasis. *Wiad Lek* 1989;42:575–578.
28. Barker JN. Psoriasis a T cell-mediated autoimmune disease (Review). *Hosp Med*. 1998;59:530–3.
29. Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between MS and type 1 diabetes mellitus. *J Neurol* 1992;239:43–45.
30. Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1986;38:170–87.
31. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1461–65.
32. Cucca F, Todd JA (1996) HLA susceptibility to type 1 diabetes: methods and mechanisms. In: Browning MJ, McMichael AJ, (eds) *HLA/MHC: gene, molecules and function*. Oxford BIOS Scientific Publishers, pp 383–406.
33. Gatling W, Budd S, Walters D, Mullee MA, Godderd JR, Hill RD. Evidence of an increasing prevalence of diagnosed diabetes mellitus in the poole area from 1983 to 1966. *Diabet Med* 1998;15:1015–21.
34. Azizlerli G et al. (2003) Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 42:803–806.
35. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 1993;100:818–25.
36. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Rouillet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 1999;52:179–181.
37. Rang EH, Brooke BN, Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis. *Lancet* 1982;2:555.
38. Sadovnick AD, Paty DW, Yannakoulis G. Concurrents of Multiple Sclerosis an inflammatory bowel disease (letter). *N Engl J Med*. 1989;321:762–3.
39. Midgard R, Grønning M, Riise T, Kvåle G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. *Acta Neurol Scand* 1996;93:322–328.
40. Kerzin-Storror L, Metcalfe RA, Dyer PA, Kowalska G, Ferguson I, Harris R. Genetic factors in myasthenia gravis: a family study. *Neurology* 1988;38:38±42.
41. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire. *England J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:492–6.
42. Gorodkin R, Leahy B, Neary D, Herrick AL. Coexistence of systemic sclerosis and multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1524–25.
43. Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, Chillet P, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Rouillet E. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101:36–40.
44. 8th Edition Adams & Victor's Principles Of Neurology 774–775.
45. De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 38:371, 1988.
46. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007;6:604–10.
47. Çelik Y, Birgili O, Kıyat A, Güldiken B, Yılmaz H, Saip S, Yandım Kuşçu D, Sutlas N, Ağaoglu J, Utku U, Siva A. Prevalence of Multiple Sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *ECTRIMS* 2003, *Multiple Sclerosis* 2003; P211.