

# Mikrokimerizm Psikiyatri Araştırmalarında Kendine Yer Bulabilir mi? *Can Microchimerism Find Itself a Place in Psychiatric Research?*

Bülent Demirbek<sup>1</sup>, Erdal Yurt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dr., Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana

---

## ÖZET

Mikrokimerizm bir bireye ait az miktardaki hücre veya DNA'nın başka bir bireyde bulunmasıdır. En sık sebebi gebeliktir. Sorunsuz gebeliklerden sonra bile annede fetüse ait hücreler, fetüste ise anneye ait hücrelere rastlanabilmektedir. Yapılan çalışmalar mikrokimerik hücrelerin yıllarca kontakta kalabildiğini göstermiştir. Bilim adamları mikrokimerik hücrelere karşı tıpkı greft versus host reaksiyonuna benzer bir yanıt oluşabileceği ve bunun bazı otoimmün hastalıkların sebebi olabileceği üzerinde durmaktadır. Sıçanlarda ve fetüslerde yapılan çalışmalarda mikrokimerik hücrelerin birçok doku ve organın yanı sıra beyinde de yerleştiği belirlenmiştir. Anneden bebeğe geçen ve çeşitli dokulara yerleşen bu mikrokimerik hücrelerin oluşan bir patolojiyi onarmaya mı çalıştıkları yoksa patolojinin sebebi mi oldukları konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Birçok alanda mikrokimerizm ile ilgili çalışmalar devam etmekte olmasına karşın psikiyatri alanında herhangi bir çalışma bu güne kadar yapılmış değildir. Mikrokimerizmin süregelen yeti yıkımı ile giden ruhsal hastalıkların ve doğum sonrası ortaya çıkan bazı klinik durumların aydınlatılmasında katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Bu yazının amacı son on yılda tıbbın özellikle onkoloji, immünoloji, endokrinoloji, romatoloji gibi çok farklı alanlarında birçok araştırmanın yapıldığı mikrokimerizmin psikiyatri alanında uygulanabilirliğini tartışmaya açmaktır.

*Anahtar Sözcükler: mikrokimerizm, postpartum depresyon, kök hücre, nörobiyoloji, otoimmünite, psikoz*

## ABSTRACT

Microchimerism is the existence of small amount of cells or DNA of one individual within another individual. The most common reason for this condition is pregnancy. Even after normal pregnancies, cells that belong to

the fetus can be found in the mother and maternal cells can be found in the fetus. It was shown that microchimerism can survive in the host. Researchers have speculated that microchimeric cells could induce a reaction similar to graft versus host disease which in turn may lead to autoimmune disorders. Microchimeric cells have been detected in the brain tissue of rats and fetuses and in other tissues and organs as well. There is no consensus on whether the microchimeric cells that migrate from mother to fetus is to repair some pathology in the body or is the cause of any possible future pathology. Even though there have been many studies on microchimerism in medicine, no study have been performed on the field of psychiatry. We believe that microchimerism may be an important alternative explanation to the etiology of chronic degenerative psychiatric diseases and postpartum clinical conditions. This manuscript discusses the applicability of microchimerism research in the field of psychiatric studies.

*Keywords: microchimerism, postpartum depression, stem cells, neurobiology, autoimmunity, psychosis*

**R**uhsal hastalıkların çoğunun etiyolojisi bilinmemektedir. Hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bu hastalıkların, hem hastalara yüklediği maddi-manevi külfet hem de ülke ekonomisine verdiği zarar, ihmal edilemeyecek kadar büyüktür. Tıpta hastalıklara yeni tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi için, öncelikli olarak nedenlerinin açığa çıkarılması gerekmektedir. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaşanan başarısızlıklar şimdiye kadar olan psikofarmakolojik yöntemlerde bir değişiklik yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Mandell, objektif ölçülere vurulduğu takdirde, modern psikofarmakolojinin aslında bir başarısızlık olduğunun kabul edilmesi gerektiğini söylemektedir. Bunu söylerken de insan vücudunun en istikrarsız, kaotik, dinamik, sonsuz boyutlu ve değişkenli organı olan beyini tedavi etmek için oluşturulan paradigmanın reduksiyonist (indirgemeci) olduğunu iddia etmektedir. Mandell'in kastettiği paradigma ; “bir gen, bir peptid, bir enzim, bir nörotransmitter, bir reseptör, bir davranış biçimi, bir klinik sendrom, bir ilaç, bir klinik değerlendirme ölçeği” şeklinde ki doğrusal çizgidir.[1] Geri beslemesi olmayan bu çizgisel anlayış psikofarmakolojideki hemen hemen bütün araştırma ve tedavi yöntemlerinin şablonunu oluşturmaktadır. Binlerce hücre, yüzlerce nörotransmitteri, karmaşık elektromanyetik fenomenolojisi ile daha yüzlerce değişkeni olan ‘beynimizin hastalıklarını’ anlamak ve tedavi etmek mevcut çizgisel anlayış ile mümkün gözükmemektedir. Bu sürece katkıda bulunmak isteyen birçok araştırmacı ruhsal bozuklukların nedenlerini araştırmada daha önce çok düşünülmemiş ya da diğer bilim dalla-

rında üstünde durulan birçok konuyu psikiyatriye uyarlamayı başarmışlardır. Örneğin önceleri fizikte önemli bir kuram olarak kabul edilen kaos teorisi başta bipolar bozukluk olmak üzere psikiyatrik hastalıkların sürecini yordamada kullanılabilir bir araç olarak değerlendirilmiş, ve çeşitli çalışmalarda uygulama alanı bulmuştur.[1] Bu bağlamda, bizde tiroid bozukluklardan sistemik skleroz gibi sistemik hastalıklarda önemli rol üstlenen mikrokimerizmin bazı psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde rolü olabileceğini öngördük. Bu yazıda mikrokimerizmin tanımı yapılarak, etyolojilerinde rol oynayabileceği hastalıklar aktarılmış, ardından psikiyatrik hastalıklarda ki olası rolü ile ilgili hipotezimiz tartışılmıştır.

### **Mikrokimerizm**

“Kimera” sözcüğü Yunan mitolojisinde başı aslandan, gövdesi keçiden ve kuyruğu yılandan oluşmuş hibrid bir canavardır. İnsan-hayvan hibridi olarak da betimlenmiştir.[2] Kökenini mitolojiden almış olan kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumunu ifade etmektedir. Mikrokimerizm ise bir bireye ait az miktarda hücrenin ya da DNA'nın başka bir bireydeki varlığını ifade etmektedir. Başka bir deyişle, genetik olarak birbirinden farklı olan ve ayrı kaynaklardan gelen iki hücre topluluğunun, biri az yoğunlukta olmak üzere, aynı birey ya da organda bulunma durumudur.[3]

Mikrokimerizm'in en sık ve doğal kaynağı gebeliktir.[4] Normal insan gebeliği süresince, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçebilmekte, aynı zamanda anneye ait hücreler de fetüs dolaşımında bulunabilmektedir. Gebelik süresince, plasenta yoluyla, hematopoetik hücrelerin iki taraflı geçişi olmaktadır ve bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra onyıllar boyunca bile varlıklarını sürdürmeye devam etmektedir. Bianchi ve arkadaşları, doğumdan sonra fetüse ait hücrelerin, anne dolaşımında 27 yıla kadar yaşayabildiklerini rapor etmişlerdir.[3]

Kimerik hücrelerin geçiş yönüne göre iki farklı durum söz konusu olmaktadır. Fetal hücre ya da fetüse ait DNA'nın anne kanı ve dokularında tespit edilmesi durumu fetal mikrokimerizm olarak adlandırılır. Fetüse ait kan ve dokularda anneye ait hücre ya da DNA tespiti durumunun ise maternal mikrokimerizmdir. İnsanlarda bu karşılıklı hücre geçişi, gebeliğin 4. haftası gibi erken bir dönemden itibaren erkek DNA'sına bakılarak tespit edilebilmektedir.[5] Maternal mikrokimerizm ile ilgili çalışmalar fetal mikrokimerizm ile yapılanlardan çok daha az sayıdadır. Normal sağlıklı fetüs-

lerin yaklaşık %39'unda maternal hücreler bulunabilir.[5] Gebeliğin ikinci trimesterinde yapılan bir çalışmada maternal hücrelerin ve maternal DNA'nın özellikle fetal karaciğer, akciğer, kalp, dalak, pankreas, beyin ve gonadlarda yer aldığı bildirilmiştir.[5,6]

Mikrokimerizmin oluşması için terme ulaşan bir gebelik olması şart değildir. Tekrarlayan spontan düşük yapan hastaların %59.7'sinde mikrokimerizm için pozitif olarak saptanmıştır.[4] Ek olarak elektif olarak sonlandırılan gebeliklerden sonra da, fetüse ve anneye ait süregelen mikrokimerizm rapor edilmiştir. Diğer gebeliklerle ilişkili mikrokimerizm kaynakları ise emzirme ve ikizden geçiştir. Anne kanında, fetüse ait hücrelerin çok geniş bir yelpazede buldukları tespit edilmiştir. Bunlar trofoblastlar, CD34+ ve CD38+ hücreleri, hematopoetik öncül hücreleri, mezenkimal kök hücreleri çekirdekli eritroblastları, T ve B lenfositleri, monositleri ve doğal öldürücü hücreleri (natural killer) içermektedir.[4,7]

Henüz yanıtlanmamış birçok soru olmakla birlikte, fetomaternal mikrokimerizm'in başka faktörlerin de eklenmesi ile birlikte insan sağlığında çok önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Mikrokimerik hücrelerin niye bazı bireylerde devamlılık sağladığı bazılarında sağlamadığı bilinmemektedir. Mikrokimerik hücrelerin devamlılığını, farklılaşmasını ve son kaderini belirlemek üzere, genetik, çevresel ve tanımlanamamış başka birçok faktör bir araya geldiği düşünülmektedir.[4] Otoimmün bir süreç mikrokimerik hücrelerin devamlılığında rol oynayan önemli bir faktör gibi gözükmektedir. Konağın mikrokimerik hücrelere karşı toleransının oluştuğu durumlarda, iki hücre grubu arasında immünojenik herhangi bir reaksiyon gelişmediğinde, kimerik hücreler konakçı dokuya farklılaşarak (ya da olağan ömürlerini tamamlayarak) herhangi bir klinik sorun oluşturmamaktadır. Ancak bahsettiğimiz toleransın gelişmediği durumlarda tıpkı greft versus host hastalığında olduğu gibi iki hücre grubu arasında başlayan "immünojenik çekişme" kimerik hücrelerin devamlılığında katkı sağlarlar.[4] Özellikle bahsedilen kimerik hücrenin kaynağı kök hücre ise durumunda kimerik hücrelerin kendiliğinden sayılarını artırmaları ve devam eden immünojenik reaksiyona ihtiyaç duyulan hücrelere farklılaşma olasılıkları araştırmaya değer bir konu olarak dikkatleri çekmektedir.

## Mikrokimerizmi Etkileyen Faktörler

Gebelik süresince sağlıklı ve hastalıklı durumlarda oluşan iki taraflı hücre geçişini belirleyen koşulların ne olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Mikrokimerik hücre göçünün olası belirleyicileri arasında genetik faktörler, çevresel etkenler, toksik durumlar, immünolojik baskılanma, travma, preeklampsi ve diğer hastalıklar sayılabilir.[4]

Maternal tolerans olarak adlandırılan durumu etkileyen bazı faktörlerin kimerik hücre trafiğine yön veriyor olmaları olasıdır. Gebelik, fetüs tarafından eksprese edilen antijenlere karşı maternal immün sistemin toleransı ile karakterize fizyolojik bir durumdur.[8] Normal gebelik süresince semiallojenik (yarı yarıya kendinden olan) embriyo, maternal immün sistemin saldırılarından kaçabilecek stratejiler gerçekleştirir ve organize olur. Maternal tolerans olarak adlandırılan bu durum ağırlıklı olarak plasenta ve burada yer alan trofoblast adı verilen hücrelerle ilgili bir olaydır.[8] Sonuçta başarılı bir gebeliğin devamı için ya maternal immün sistemin fetal dokuları yabancı olarak algılaması engellenmekte ya da maternal immün sistem hücrelerinin fetal hücrelere immün bir reaksiyon geliştirmek üzere tutunmasının önüne geçilmektedir.[9] İntrauterin yaşam döneminde immünolojik denge içinde bulunan fetüs bazı olumsuzluklara maruz kalabilir. Annenin herhangi sistemik bir hastalığı, toksinler, ilaçlar ve özellikle ve de sıklıkla enfeksiyonlar anne ve fetüs arasında bulunan dengeyi olumsuz etkileyerek mikrokimerik hücre trafiğini normalden anormal bir çizgiye taşıyabilir.[9]

Bu süreçte fetüsün herhangi bir enfeksiyon ile karşılaşması durumunda bazen kalıcı sekeller oluşmasına neden olabilen fetal inflamatuvar yanıt sendromundan (fetal inflammatory reaction syndrome-FIRS) da bahsedilmektedir.[10] FIRS maternal toleransın denge durumunu olumsuz olarak etkileyen bir olaydır. Herhangi bir enfeksiyon durumunda aktive olan sitokinler dolaşımdaki lökositleri aktive eder ve kan-beyin bariyerinin etkinliğini azaltır. Kan beyin bariyerini geçen aktive lökositler mikroglia ve astrositleri uyarır. Aktive olan bu mikroglia ve astrositler daha çok sitokin ve kemokin yapmaya başlayarak beyin hasarına sebep olabilen bir kısır döngü oluşturur.[11] FIRS, fetal kanda interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonunun >11 ng/ml olması şeklinde tanımlanmaktadır.[12] İntrauterin inflamasyon ile serebral hasar arasındaki ilişkiyi araştıran bir araştırmada doğum sonrası beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile göbek kordonu kanında artmış sitokin konsantrasyonları (IL-1, IL-6 ve IL-10) ve T lenfositleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişki intrauterin immün cevabı artmış olan fetüslerde serebral lezyon riskinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.[13] Uzun dönem nörolojik sonuçları açısından ele alındığında FIRS; serebral palsi (SP), motor işlev bozukluğu ve bilişsel bozukluklara neden olabilmektedir. Ancak tek başına intrauterin enfeksiyonun beyin hasarı ve SP gelişimi açısından yeterli nedenler olmadığı

ileri sürülmektedir. Çünkü bazı araştırmalarda amniyotik kavitede mikrobiyal invazyonun varlığı gösterilen fetüslerin %82'sinde ve intrauterin enflamasyonun varlığı gösterilen fetüslerin %76'sında SP gelişmemektedir.[14] Bunun nedeni açıklanamamakla birlikte SP gelişenler ile gelişmeyen fetüslerin santral sinir sistemlerinde mikrokimerik hücre varlığının olası rolü araştırmaya değer gözükmetedir.

Fertilizasyondan doğuma kadar geçen süre içinde anne ve fetüs arasında olan çift yönlü hücre trafiğinin anne ve fetüs yaşamında ne gibi etkiler oluşturduğunun anlaşılması gerekmektedir. Bu önemli hücre trafiğini ve bu trafiğin insan sağlığını nasıl etkilediğini açıklayabilmek için bilimsel bir zemin oluşturulmaya çalışılmakta olup 2010 Ağustos ayında sadece kimerizm üzerine farklı disiplinler arası çalışmaların yayınlandığı bir dergi yayın hayatına başlamıştır. Bu derginin ilk sayısında editör tarafından yazılan "the voices of chimerism" başlıklı yazıda kimerizmin birçok hastalığın ve insan doğasının anlaşılmasında önemli katkılar sağlayabileceğine dikkat çekilmiştir.[15] Mikrokimerizm ile ilgili henüz çok az düzeyde olan bilgiler bile bazı hastalıkların açıklanmasında önemli katkılar sağlamıştır. mikrokimerizm'in anlaşılabilmesi için bazı hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalara değinmek gerekmektedir.

## Mikrokimerizm ve Otoimmün Hastalıklar

Mikrokimerizm ile ilgili ilk çalışmalar bir grup otoimmün hastalık üzerinde yapılmıştır. Otoimmün hastalıklar, heterojen bir hastalık grubudur ve bireyin kendi dokusuna yönelmiş patolojik yanıtlar ile karakterizedir.[4] Çoğu otoimmün hastalığın kadınlarda sık olması, gebelik sonrası bazı otoimmün hastalıkların sıklığında artış olması ve kronik graft versus host hastalığına benzemesi nedeniyle, bu hastalıkların patogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceği akla gelmiştir. İlk defa Nelson 1996 yılında, fetüse ait hücre mikrokimerizminin otoimmün hastalıklarda rol oynadığı hipotezini ileri sürmüştür.[16]

Sistemik sklerozisli kadın hastalar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada sistemik sklerozisli kadın hastaların kanında, kontrol grubunda yer alan kadınlara oranla erkek DNA düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.[17] Bir çalışmada sistemik sklerozisli hasta otopsislerinde Y kromozomu taşıyan hücreler en sık dalak kesitlerinde ve azalan sıklıkla lenf düğümü, akciğer, böbreküsti bezi ve cilt kesitlerinde saptanmıştır.[18] Sistemik sklerozisli hastalarda anneye ait DNA, hastaların 6/9'unda gösterilmiş

olup maternal mikrokimerizm sıklığı sistemik sklerozisli kadınlarda (%72) kontrollerden (%22) daha yüksek bulunmuştur.[19] Gebe kalmadan sistemik sklerozis tanısı konulmuş hastaların, gebelik yaşadktan sonra tanı konulmuş hastalara oranla daha ağır klinik seyir gösterdikleri bildirilmiştir.[20]

Birincil biliyer sirozu; kadınlarda sık olması ve kronik graft versus host hastalığının karaciğer tutulumuna benzemesi nedeniyle mikrokimerizm açısından ilgi çekmiştir. Bir çalışmada birincil biliyer sirozlu hastaların karaciğer biyopsilerinin çoğunda (26/37; %70) erkek DNA'sı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubuyla olan fark (28/39; %72) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[21] Daha sonra gerçekleştirilen bir çalışmada fetal mikrokimerizm kontrollere oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen, bu konu ile ilgili çalışmaların çoğunda mikrokimerizm açısından birincil biliyer sirozla diğer karaciğer hastalıkları arasında fark saptanamamıştır.[21]

Tiroid bozukluklarının kadınlarda sık olması ve doğum sonrası dönemde daha sık ortaya çıkışı ya da alevlenmesi mikrokimerizm ile ilişkisini araştırmaya değer kılmıştır. Srivatsa ve arkadaşları bu temel nedenlerden yola çıkarak, fetüse ait hücre mikrokimerizmi ile tiroid bozuklukları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır.[22] Bu araştırmada çeşitli tiroid bozukluklarından dolayı tiroidektomi yapılmış 29 kadının cerrahi örnekleri üzerinde çalışılmıştır. X ve Y kromozomlarına özgül problr kullanarak, floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi sonuçlarına göre, 16 hastanın tiroid kesitlerinde, erkek fetüse ait hücreleri bulunmuş, ancak kontrollerde erkek hücrelerine hiç rastlanılmamıştır. Erkek hücrelerinin inflamatuvar tiroid bozukluklarıyla sınırlı olmadığı, tüm tiroid bozukluklarında tek tek ya da kümeler halinde bulunduğu bildirilmiştir.[22] İlerleyici genişleyen bir guatrı olan bir hastada ise, tiroide yakından yapışmış ve geride kalan tiroid dokusundan ayırt edilemeyen tam farklılaşmış erkek tiroidit folikülleri gözlemlenmiştir. Srivatsa ve arkadaşları elde ettikleri bulgulara dayanarak, tiroid hastalıkları ile fetüse ait hücre mikrokimerizmi arasında bir ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca fetüse ait kök hücrelerin, yeni konakları olan annelerinde, uygun çevresel ve gelişimsel etkenler altında, olgun tiroid foliküllerine farklılaşma kapasiteleri olabileceğini de ileri sürmüşlerdir.[22] Kronik otoimmün tiroidit olarak da tanımlanan Hashimoto hastalığının orta yaşlı kadınlarda daha yaygın görüldüğü ve doğumdan sonra alevlenme eğiliminin olduğu iyi bilinmektedir. Klintschar ve arkadaşları, Hashimoto tiroiditi olan kadın hasta grubunun yaklaşık %50'sinde, erkek çocuk doğurduktan 12-46 yıl sonra fetüse ait hücre mikrokimerizmini başarılı bir şekilde ortaya koymuşlardır.[23] Bu çalışmada,

annenin tiroid dokusuna yerleşen fetüse ait hücrelerin, tiroid içi graft-versus-host reaksiyonuna neden olarak, kronik inflamasyon, hormon salınımına neden oldukları, ve bu yolla Hashimoto tiroiditinin etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.[23]

Sistemik lupus eritematosus (SLE) komplikasyonlarından ölen bir kadın hastanın otopsisinde histolojik olarak anormal olan dokuların tamamında Y kromozomu taşıyan hücreler gösterilmişken, normal olan dokularda bu hücrelere rastlanmamıştır.[24] Başka bir çalışmada, SLE'li olgularda mikrokimerizm oranı kontrol grubu ile aynı (%50) bulunmuştur.[25] Stevens ve arkadaşları, neonatal lupus ve konjenital kalp bloğu olan çocuklarda maternal mikrokimerizm varlığını doku ve kanda göstermiş ve bu durumun patogeneizde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.[26] Aynı grubun bir başka çalışmasında neonatal lupuslu olguların tamamın kalp dokusunda maternal-mikrokimerizm olduğu; kontrol grubunda ise 8 olgunun sadece 2'sinde ebu durumun mevcut olduğu bildirilmiştir.[27]

İnflamatuvar miyozitlerde maternal-mikrokimerizm araştıran iki grup bu hastalarda maternal-mikrokimerizm'nin anlamlı şekilde yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir.[28,29] Mikrokimerizm, juvenil dermatomiyozitli çocuklarda 13/15 oranında, bunların hasta olmayan kardeşlerinde ise 5/35 oranında saptanmıştır.[28] Öte yandan juvenil idiyomatik inflamatuvar miyozitli hastalarda FISH yöntemiyle maternal mikrokimerizm varlığı 9 hastanın 8'inde saptanmışken sağlıklı kontrol grubunun 9 üyesinden 2'sinde maternal mikrokimerizm görülmüştür.[29] Her iki çalışmada da miyozitlerin etiolojisinde mikrokimerik hücrelerin rol oynamış olabileceği yorumu yapılmıştır.

## Mikrokimerizm ve Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatri ve mikrokimerizm ile ilgili hipotetik düzeyde tek bir yayın bulunmakta olup bu konuda yapılmış araştırma bulunmamaktadır.[30] Hipotez niteliğindeki bu tek yayında, postpartum bozukluklarla mikrokimerizm arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Bu ilişkiyi gösteren olası kanıtlar şu şekilde sunulmuştur; Ülkemizde yapılan bir çalışmada postpartum depresyonun prevalansı %17,5 olarak bulunmuştur.[31] Bu çalışmada anlamlı çıkan bir parametre de birden fazla çocuk sahibi olmaktır. Yüksek parite ile postpartum depresyon arasında belirgin bir ilişki görülmüştür. Buna göre, önceden çocuğu olan olgularda, doğum sonrası depresyon görülme oranları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.[31] Doğum



sayısının artışı ile bozukluk riskinin artması, bebekten anneye kimerik hücre geçme riskinin artması ile ilişkili olabilir. Bu verilere dayanarak; fetüsten anneye geçen ve belki de kritik düzeyin üzerine çıkan mikrokimerik materyale karşı gelişen immün yanıtın santral sinir sisteminde yarattığı etki ile doğum sonrası depresyon ve psikoz gelişiminin bir tetikleyicisi olabileceği hipotezi kurulmuştur.[30]

Mikrokimerizmin psikotik bozuklukların etyolojisinde rol oynayabileceği hipotezine bir diğer dayanak olarak; psikotik bozuklukların etyolojik açıklamalarında fetal hayattan itibaren bazı süreçlerin yolunda gitmediğine dair nörogelişimsel ve nörodejeneratif teorilerin olması, ancak tetiği çeken faktörün ne olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmaması gösterilmiştir.[30] Gebelik döneminde annenin rubella ve influenza enfeksiyonuna uğraması ile çocukta şizofreni spektrum bozukluğu gelişmesi arasında bağlantı gözlenmiştir.[32] Benzer şekilde hamilelik sırasında herpes simpleks virüsüne karşı gelişen maternal antikolar çocuğun erişkin döneminde ortaya çıkan artmış psikoz oranlarıyla paralellik göstermektedir.[32] Şizofrenide ilk nöral anormalliklerin nörogelişim sırasında ortaya çıktığından, perinatal bir viral enfeksiyonun gelişmeyi gizlice bozup, daha sonra klinik tanı öncesinde immün sistemi (annenin immün sistem hücreleri) tarafından temizlenmiş olması olasıdır.[32] Burada hipoteze yönelik akla gelen temel soru, viral enfeksiyonu santral sinir sisteminden temizleyen annenin mikrokimerik doğadaki immün hücrelerine ne olduğudur. Kök hücre çalışmaları somatik hücrelerin çeşitli virüsler ve kimyasal ajanlarla dedifferansiye olabildiklerini ve kök hücreye dönüşebildiklerini göstermiştir.[33] Bu sonuca göre annenin somatik hücrelerinin dediferansiyasyon ve tekrardan diferansiyasyon ile fetüs beyin dokusunun bir bölümünü oluşturabilecek şekilde organize olmaları mümkündür. Lokus sereleusta olduğu gibi çok küçük sayılardaki hücrenin bir nörotranzmitter sistemini kontrol edebileceği düşünüldüğünde anneden geçen mikrokimerik hücrelerin beyin dokusu gelişimini etkileyerek bazı ruhsal hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olması mümkün gibi gözükmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi mikrokimerizmin otoimmün hastalıkların etyolojisinde rol oynadığına dair çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Şizofrenisi olan hastalarda da otoimmün bir sebebin olabileceğinden şüphelenilmiştir. Ancak şizofreni hastalarında santral sinir sisteminin doku bileşenlerine karşı otoantikör izole etme çalışmaları hastalıkta bulunan beyin değişikliklerini yaratan özgül bir antijen saptayamamıştır. Şizofrenide çeşitli santral sinir sistemi doku hasarları görülebileceği için beyin antijenlerinin salınması ve santral

sinir sistemi dokularına karşı beyin otoantikörlerinin oluşması, santral sinir sistemi patolojisinin sebebi olmaktan çok bir sonucu olabilir.[32]

Özellikle psikotik belirtilerin hakim olduğu klinik durumların etiyolojik açıklamalarında kullanılan nörogelişimsel ve nörodejeneratif teorilerin bireyin fetal hayatından itibaren ortaya çıkan bazı dinamikler ile geliştiğine vurgu yapan yayınlar bulunmaktadır. Ancak daha önce de vurgulandığı gibi tetiği çeken faktörün ne olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Hipotezimize göre, annenin geçirdiği virütik hastalıklar sonucu hastalık etkeni virüsler veya virüse ait protein yapılar plasenta bariyerini geçerek fetüs beyin dokusunda tahribat yapıyor, fetal beyin dokusunun yaydığı imdat sinyallerine (henüz fetüs kaynaklı immünite gelişmediğinden) anne vücudu kaynaklı lenfositik veya pluripotent kök hücreler enfeksiyon ile mücadele etmek amacıyla fetüs beyin dokusuna geçiyor olabilirler. Anne kaynaklı mikrokimerik hücreler, fetal beyin dokusuna ulaşarak virütik enfeksiyonu tedavi ederek fetüsün sağaltımını sağlıyor olabilir. Ancak bu hücreler görevlerini tamamladıktan sonra, anne vücuduna geri dön(e)meyerek beyin dokusunda yaşamaya devam ediyor ve fetusun santral sinir sistemi içinde nöronal hücrelere diferansiyasyon gösteriyor olabilirler. Yani anne kaynaklı olan bir beyin dokusu oluşumu için temeller atılır. Bu tıpkı otoimmün hastalıklarda ve transplant cerrahisinde bahsedilen konağın uyumsuzluğu sendromuna benzer bir sonuç doğurabilir. Santral sinir sistemi içine yerleşmiş kimerik hücrelere karşı gelişen yavaş bir yabancı doku reaksiyonu belirli bir kritik düzeye ulaşıp, psikoz tablosu ortaya çıkıncaya dek kendini gerek yumuşak nörolojik belirtiler gerekse psikozun prodromal belirtileri (sosyal içe kapanıklık, azalmış üretkenlik düzeyi, somatik ve obsesif uğraşlar, bilişsel testlerden düşük puan, vb..) ile gösterebilir. Görüntüleme çalışmalarında tespit edilen ve hep var olduğu düşünülen ventrikül genişlemesi gibi dejeneratif bulgulara ek olarak, frontal, temporal, striatal alanlarda görülen ve takip çalışmalarında devamı gösterilen hacim azalmaları en başından beri olan ve halen devam eden dejeneratif bir sürece işaret eder. Olan ve halen devam eden dejeneratif sürecin klinik yansımaları ise yozlaşma ve yıkımdır.

Başka olası bir durum ise fetal beyin hücreleri arasında bulunan anne DNA'sı taşıyan mikrokimerik hücrelerin nörogelişim sürecinde olması gereken normal akışı örneğin sinaptik budanmayı aksatıyor olabilmesidir. Doğru sinaptik budanma için bilindiği gibi nöronal hücreler arasında doğru bilginin doğru nöromedyatörler ile aktarılması gerekir. Farklı DNA'ya sahip mikrokimerik hücreler tarafından sentez edilmesi mümkün olan yanlış bilgi taşıyan nöromedyatörler ile yolunda gitmeyen bir sinaptik budanma veya

budanmama süreci kritik assosiasyon yollarını etkileyerek, nörotransmitter ve reseptörlerin sentez miktarlarının değişmesine ve çeşitli klinik durumların ortaya çıkmasına sebep olabilir.

İnsanlarda yapılan herhangi bir çalışma olmamakla birlikte özellikle fareler üzerinde yapılan çalışmalar fetal mikrokimerik hücrelerin kan beyin bariyerini geçebildiklerini göstermektedir. Tan ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada fetal kök ve progenitör hücrelerin anne beyinde farklı birkaç bölgede bulunabildikleri ve bu hücrelerin immünohistokimyasal ve morfolojik olarak nöral hücre benzeri dönüşüme uğradıkları tespit edilmiştir.[34] Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, fetal kök hücre ve progenitör hücrelerin beyinde birkaç bölgeye entegre olabildikleri ve maternal nöronal hücrelere farklılaşabildikleri, aksonal ve dentritik oluşumlara katıldıkları ve yetişkin nörogenezisinde rol alabildikleri gösterilmiştir. Bu çalışmada progenitör hücre infüzyonu ile belki de santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarının tedavi edilebilme olasılığının oluşturulabileceğinden söz edilmiştir.[35] Bu bulgularda, ortaya attığımız hipotezi destekleyen öncü temel bilim verileri olarak değerlendirilebilir.

## Sonuç

Sonuç olarak mikrokimerizm ile ilgili olarak bu yazıda otoimmünite ile ilgili durumlardan bahsedilmiş olsa da, mikrokimerizm özellikle son 10 yıl içinde neredeyse tıbbın bütün alanlarında kendine çalışma alanı bulmuştur. Bugün için postpartum depresyon ve postpartum psikoz olgularında fetal hücrelerin ve fetal DNA'nın santral sinir sistemi içindeki varlığı ve mevcut mikrokimerik duruma karşı gelişme ihtimali bulunan immünolojik yanıtın göstergeleri (sitokinler, otoantikolar, beyaz küre dağılımında değişiklik vb.) araştırılmalıdır. Bu süreçte antipsikotik tedavilere ek olarak (veya tek başına) otoimmün baskılayıcı olarak düşük doz kortikosteroidlerin de kullanımının tedavi edici olacağı düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Mikrokimerizm'in özellikle psikotik bozukluklar ve postpartum dönemde gelişen ruhsal hastalıklar için açıklayıcı olabileceğini ve bu yönde yapılacak çalışmaların önemli bir ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Gleick J. Chaos: Making a New Science. London, Penguin Books, 1988.
2. İleri T. Kimerizm. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Bülteni Damla Dergisi 2007; 76:2-8.

3. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, De-Maria Ma. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:705-708.
4. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004; 3:454-463.
5. Gamill SH, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol* 2010; 54:531-543.
6. Götherstrom C, Johnsson AM, Mattsson J, Papadogiannakis N, Westgren M. Identification of maternal hematopoietic cells in a 2nd-trimester fetus. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:355-358.
7. Aractingi S, Uzan S, Dausset J, Carosella ED. Microchimerism in human diseases. *Immunol Today* 2000; 21:116-118.
8. Bulla R, Fischetti F, Bossi F, Tedesco F. Feto-maternal immune interaction at the placental level. *Lupus* 2004; 13:625-629.
9. deLemos MA. How your mother tolerated you for nine months? *BioTeach Reviews and Readings* 2003; 1:27-30.
10. Kumral A, Yeşilırmak DC. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu ve beyin zedelenmesi. *Güncel Pediatri* 2007; 5:25-27.
11. Dammann O, Durum S, Leviton A. Do white cells matter in white matter damage? *Trends Neurosci* 2001; 24:320-324.
12. Dammann O, Durum S, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:99-104.
13. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358(9294):1699-1700.
14. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; 110(Suppl 20):124-127.
15. Nelson JL, Burlingham WJ. The voices of Chimerism. *Chimerism* 2010; 1(1):1.
16. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum* 1996; 39:191-194.
17. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351(9102):559-562.
18. Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, McSweeney PA, Roberts DJ, Zhen DK et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1848-1854.
19. Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, Pang JM, Guthrie KA, Furst DE et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004; 50:906-914.
20. Artlett CM, Rasheed M, Russo-Stieglitz KE, Sawaya HH, Jimenez SA. Influence of prior pregnancies on disease course and cause of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:346-350.

21. Tanaka A, Lindor K, Gish R, Batts K, Shiratori Y, Omata M et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30:833-838.
22. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetalorigin in thyroid specimens fromwomen: a casecontrol study.*Lancet*. 2001; 358(9298):2034-2038.
23. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2494-2498.
24. Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, Bianchi DW. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2107-2111.
25. Mosca M, Curcio M, Lapi S, Valentini G, D'Angelo S, Rizzo G et al. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:651-654.
26. Stevens AM, Hermes HM, Lambert NC, Nelson JL, Meroni PL, Cimaz R. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:187-191.
27. Stevens AM, Hermes HM, Rutledge JC, Buyon JP, Nelson JL. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet* 2003; 362(9396):1617-1623.
28. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000; 356(9248):2156-2157.
29. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Lancet* 2000; 356(9248):2155-2156.
30. Demirbek B. Psikotik bozukluklarda mikrokimerizm etyolojik bir faktör olabilir mi? Bir hipotez önerisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:417-420.
31. Eren Tİ. Postpartum depresyon: Prevalansı, ve sosyodemografik risk faktörleri (Uzmanlık Tezi). İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
32. Brown AS, Bresnahan M, Susser ES. Schizophrenia: Environmental epidemiology In Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th Edition (Eds BJ Sadock, VA Sadock):1372-1381. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
33. Çetinkaya DU. Mezenkimal kök hücreler. In *Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar* (Ed TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu):53-62. Ankara,TÜBA, 2009.
34. Tan XW, Liao H, Sun L, Okabe M, Xiao ZC, Dawe GS. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: A novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? *Stem Cells* 2005; 23:1443-1452.
35. Zeng XX, Tan KH, Yeo A, Sasajala P, Tan X, Xiao ZC et al. Pregnancy-associated progenitor cells differentiate and mature into neurons in the maternal brain. *Stem Cells Dev* 2010; 19:1819-1830.

---

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Bülent Demirbek, Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana, Turkey. E-mail: baccen2003@yahoo.com