

BİR BEN VAR BENDEN İÇERİ: KİMERİZM



ONE I HAVE FROM ME: CHIMERISM

SAYI

1

CILT

2

Keskin İ, Müdok T

Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul

Keskin İ, Müdok T. Bir ben var, benden içeri:Kimerizm. ISJMS 2016;2(1): 1-6.

ABSTRACT

In medical literature "Chimerism" term is used to define a single organism composed of genetically distinct cell. Affected persons born with their unborn twin's DNA. Since placental fusion is during embryo development, tissue or organ rejection does not occur. Pregnancy is the most common and natural cause of chimerism. Although there are many unanswered questions it is thought that chimerism has an important role in human health. It has been linked to many otoimmun and non otoimmun illness.

Key Words: *Chimerism, Microchimerism, autoimmune disease, prenatal diagnosis*

ÖZET

Tıp literatüründe "Kimerizm" terimi, farklı organizmalara ait genetik yapıların bir arada bulunduğu, yeni, farklı ve ortak bir bütünü oluşturduğu durumları ifade etmek için kullanılır. Kimerik birey, kendi DNA'sının yanısıra dünyaya gelmeyen ikizinin de DNA'sını taşır. Kaynaşma embriyo aşamasında iken gerçekleştiğinden dolayı, doku veya organ reddi olmaz. En sık ve doğal kimerizm sebebi gebeliktir. Henüz cevap bulamamış sorular mevcut olmakla birlikte, başka faktörlerin de eklenmesi ile kimerizm'in insan sağlığında çok önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Gerek otoimmün gerekse otoimmün olmayan hastalıklar ile olan yakın ilişkisi birçok çalışmaya konu konmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Kimerizm, Mikrochimerizm, Otoimmün Hastalıklar, Prenatal Tanı*

Geliş Tarihi: 6 Haziran 2015

Kabul Edildiği Tarih: 3 Kasım 2015

Giriş

Yunan Mitolojisi'nde başı aslan, gövdesi keçi ve kuyruğu yılan olan varlığa **Kimera** adı verilmiştir (Şekil1). Günümüzde de farklı parçaların bir arada bulunduğu ve bir bütünü oluşturduğu durumları ifade etmek için sıklıkla bu terim kullanılır. Birden fazla türün karışımından meydana gelen bu ilginç mitolojik canlı, genetik bir durumun adına da esin kaynağı olmuştur; **KİMERİZM**.

Kimerizm, iki ayrı sperm tarafından döllenmiş iki farklı yumurtanın gelişmesi ile oluşan iki zigotun, gelişmenin blastomer veya gastrula gibi erken dönemlerinde birleşerek, tek bir canlı vücudunda doğmasına verilen isimdir.

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. İlknur Keskin,
Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD
Email: ilknurkeskin@medipol.edu.tr

Kimerik bireyde, kişinin farklı dokularına ait DNA profilleri birbirinden farklı olabilir. Kaynaşma henüz blastomer veya gastrula gibi embriyo aşamalarında gerçekleştiğinden, bu kişi Sonuçta doğan kimerik birey kendi DNA'sının yanında doğmayan ikizinin de DNA'sını taşır. llerde doku veya organ reddi gözlenmez. Kimerizm, spontan (doğal) veya edinsel (kazanılmış) sebeplerle gelişebilir. Spontan kimerizm, bir kişide farklı kan gruplarının bir arada gösterilmesi ile dikkat çekmiş ve bu kişilerin büyük kısmının çift yumurta ikizleri olduğu gösterilmiştir (1). Anne kanında fetal hücreler (FH)'in varlığı, Alman patolog Schmorl tarafından, eklempsi sebebiyle ölen gebe kadınların kanında trofoblastların saptanması ile ortaya konmuştur. Maternal melanomanın transplental metastazının gösterilmesi ile de maternal hücreler (MH)'in fetusa geçişi ispatlanmıştır(2). Erkek fetus taşıyan hamile kadınların kanında 46,XY karyotipine sahip fetal lenfositlerin varlığı ve Y kromatin pozisi-

tif hücreler rapor edilmiştir (3). Erkek fetüs taşıyan hamile kadınların çoğunun serum ve plazmasında fetal DNA varlığını gösteren araştırmacılar, fetal DNA miktarının gebelik ilerledikçe, özellikle de gebeliğin sonuna doğru yüksek oranda arttığını bildirmişlerdir (4). İlerleyen yıllarda, kromozoma özgü DNA problemleriyle Floresan in Situ Hibridizasyon (FISH) uygulayarak, fetüse ait çekirdekli eritrositlerin incelenmesi ile aneuploidilerin doğum öncesi tanısında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Koryonik Villus Biyopsisi (KVB)'nden hemen önce alınan anne kan örneğinde trizomi 18 olgusu tespit edilirken; KVB'nden 1 hafta sonra anneden alınan kanda trizomi 21 olgusu saptanmıştır (5).



Şkil1:Kimera(<http://dragonsdogma.wikia.com/wiki/Chimera> ulaşım tarihi;01.04.2015).

Ben Kimim?

Döllenenmiş iki farklı yumurtanın birleşmesi sonucu, gelişmemiş ve doğmamış ikizinin karışımı olarak, tek bedende dünyaya gelmiş olabilir misiniz? Tetragametik Kimerizm (TK) olarak ifade edilen bu durumda, doğmamış ikiz kardeşinizin DNA'larını da taşıyor olacaksınız. Böyle bir organizma, 4 gametten oluştuğu için bu olaya **Tetragametik Kimerizm** denir. TK, konjenital kimerizmin en yaygın şeklidir. Yaygınlaşan yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulamalarında çok sayıda döllenmiş yumurtanın anneye transfer edilmesinin, TK vakalarını otuz kat artırdığı bildirilmektedir (6). Doğurganlık şansını artırmak için, çok sayıda embriyonun aynı anda transfer edilmesi, döllenmiş yumurtaların birbiri ile temas etme olasılığını artırmaktadır. Kimerizm söz konusu olduğunda, "hangi beden parçasın annenizden?" ya da "teyzenin anneniz olabilir mi?" gibi sorular insan türünü yukarıda bahsedilen kimerik figüre yaklaştırır mı?

Embriyo büyüdükçe, iki ayrı embriyodan gelen farklı hücre grupları farklı organların oluşumunda yer almaya başlayabilir. Kimerik bir bireyin karaciğeri kendisine ait hücre grubundan, böbreği ise ikizine ait hücre grubundan köken almış olabilir. Bu durumda doğal olarak bu iki organın genetik yapıları birbirinden farklı olacaktır. Hatta kimerik doğan dişi bir bireyde sağ yumurtalığının kendisine, sol yumurtalığının ise dünyaya gelmeyen ikizine ait olma olasılığı vardır. Bu durumda, kadın hamile kaldığında dünyaya getirdiği bebek, kadının doğmayan ikizinin DNA'sını taşıyor olacaktır (teyzesinin veya dayısının) (6).

Mikrokimerizm

Mikrokimerizm (MK), genetik olarak farklı bir organizmaya ait olan, az miktardaki (en fazla % 0,1- 0,3) hücre topluluğunun veya DNA'nın immün yanıt oluşturmadan başka bir organizmada bulunması olarak ifade edilmektedir. MK'nin en sık ve doğal kaynağı gebeliktir. Gebelik süresince, fetüse ait DNA ya da hücreler kan dolaşımı ve plasenta yolu ile anne dolaşımına (fetal-MK), anneye ait hücreler de fetüs dolaşımına (maternal-MK) geçebilmektedir (7).

Çoğul gebeliklerde fetüsler arasında gerçekleşen hücre göçü, bir diğer MK nedenidir (8,9). Bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra varlıklarını alıcı kanında veya dokularında sürdürmeye devam ederler ve sonuçta fizyolojik MK oluşur. Doğumdan sonra FH'in, anne dolaşımında 27 yıl yaşayabildikleri rapor edilmiştir (10). İnsanlarda annelerine ait kimerik hücrelerin bulunması da yaygın olarak görülmektedir (7, 11). Kimerizmin görüldüğü diğer durumlar, kemik iliği transplantasyonu (KİT), organ transplantasyonu, kan transfüzyonu ve düşüklüdür. Gebelik sırasında edinilmiş kimerik hücrelerin sonraki bir gebelikte yeni fetüse transferi, cinsel ilişki ve emzirme diğer olası transfer yollarıdır. MK, organ transplantasyonu, KİT veya kan transfüzyonu ile oluşmuşsa iatrojenik-MK olarak adlandırılır (12).

Fetal-MK belirleyicisi olarak, gebeliğin 4. haftası gibi erken bir dönemden itibaren maternal dokularda Y kromozomu araştırılmaktadır. Bu açıdan insanlarda yapılan çalışmalar erkek çocuğu olan popülasyon ile sınırlı kalmaktadır (13). FH'in anne dolaşımına geçişinin fetüsten anneye kanama sonucunda olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun mekanizması henüz açıklanamamıştır. MK'in oluşması için terme ulaşan bir gebelik olması şart değildir. Tekrarlayan spontan düşüklüğü olan kadınların %59.7'sinde MK saptanmıştır (14,15).

Elektif olarak sonlandırılan gebeliklerden sonra da fetüse ve anneye ait MK rapor edilmiştir. İlk üç aylık dönemde gebeliği sonlandırılan 40 kadının periferik kan örneğinin çalışıldığı bir seride, 500.000 kadar nükleuslu FH'nin anneye geçtiği gösterilmiştir. Bu sonuç, kimerizm için birkaç aylık gebeliğin yeterli olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca anne kanında, çok geniş bir yelpazede FH bulunduğu tespit edilmiştir; trofoblastlar, CD34+ ve CD38+ hücreleri, hematopoetik öncül hücreler, mezenkimal kök hücreler, çekirdekli eritroblastlar, T ve B lenfositleri, monositler ve natural killer hücreleri. Bu hücrelerin birçoğu invaziv olmayan doğum öncesi tanı için kullanılabilir potansiyel hedefler olarak değerlendirilmiştir (16). Normal sağlıklı fetüslerin yaklaşık %39'unda MH bulunabilir (7, 17).

Gebeliğin ikinci trimesterinde yapılan bir çalışmada MH'in ve maternal DNA'nın özellikle fetal karaciğer, akciğer, kalp, dalak, pankreas, beyin ve gonadlarda yer aldığı bildirilmiştir (17).

FH'in annenin periferik kanındaki sıklığı hakkında farklı veriler vardır (10). Analiz edilen hücre tipi, kan örneğinin alındığı gebelik yaşı ve kullanılan metotların doğruluğu bu sıklığı etkileyebilen faktörlerdir. FH'in anne kaynaklı hücrelere oranının tespiti, öncelikli olarak PCR ya da FISH kullanılarak Y kromozomu için DNA analizine dayanmaktadır. Kesin bir sayı henüz belirlenmemiş olsa da, çoğu araştırmacı yaklaşık 100 bin anne hücresine 1 fetüs hücresi düştüğü fikrinde hemfikir. Gebeliğin ilerlemesi, düşük, sezeryan, amniyosentez ya da bimanuel pelvik muayene gibi işlemler sonrası geçiş artarken, fetüs ve plasenta karyotipinin anormal olduğu gebeliklerde de anne kanındaki FH insidansının arttığı, ilerleyen gebelik yaşıyla beraber maternal sirkülasyondaki fetal DNA miktarının arttığı gösterilmiştir (17).

Ayrıca YÜT'nin kullanıldığı bir çalışmada embriyo transferinden 18 gün sonra henüz fetoplazental sirkülasyon kurulmadan önce fetal SRY (sex-determining region y) dizisinin varlığı gösterilmiştir. Bu bulgu fetal DNA kaynağının yüksek oranda trofoblastik hücrelerden kaynaklandığını göstermektedir. Diğer yandan güçlü bir kanıt da maternal plazmada plasentaya özgü mRNA moleküllerinin gösterilmiş olmasıdır (18). Fetal DNA dizileri diğer maternal vücut sıvılarında da (amniyotik sıvı, maternal idrar, maternal serebrospinal sıvı ve peritoneal sıvı) gözlenmiştir. Amniyon sıvısındaki fetal DNA konsantrasyonunun maternal plazmadakinden 200 kat fazla olduğu gös-

terilmiştir. Bu bulgular, konsantrasyon gradientine bağlı olarak fetal DNA'nın plasenta veya membranlardan maternal sirkülasyona direkt geçişinin olabileceğini akla getirmiştir (19).

Klinik Bulgular

Hermafroditizm, dışında kimeralar baskın bir fenotip göstermezler. Bazı kişilerde iki gözün birbirinden farklı renkte olması gibi karakterler gözlenebilir (20). Çoğu kimeranın cildinde, UV ışık altında ortaya çıkan, açık ve koyu renkte **Blaschko Çizgileri**'nin varlığı bildirilmiştir. Bu çizgiler, iki farklı ten rengi tonu kodlayan, farklı embriyo hücrelerinin rahim içindeki gelişimleri süresinde yaşadıkları hücre göçü nedeniyle, ciltte iki farklı tonun girdap benzeri desenler oluşturmasından kaynaklanır (21).

Prenatal Tanıda Kimerik Hücreler

Gebe kadınların plazmasında serbest fetal DNA'nın bulunması, birçok yeni prenatal tanı uygulamasına öncülük etmiştir. İlk başarılı uygulama cinsiyete bağlı hastalıkların prenatal incelenmesine olanak veren, erkek bir fetüse gebe olan kadınlarda Y kromozomuna ait dizilerin belirlenmesidir. Maternal kandan fetal DNA analizi ile cinsiyet belirlemeye yönelik tanı analizlerinde, anne kanında fetal erkek DNA'sının varlığı araştırılmaktadır. Birçok araştırmacı, farklı duyarlılıktaki teknikleri kullanarak Y kromozomuna ait dizileri maternal kanda göstermiştir. Böylece cinsiyete bağlı genetik hastalıkların prenatal olarak belirlenmesine olanak sağlanmıştır (17). Fetal cinsiyet belirlenmesi en erken olarak KVB ile yapılmaktadır. Ancak KVB'nin ciddi kol ve bacak anomalilerine ve %3.7 düşük riskine sahip invaziv bir uygulama olması, cinsiyete bağlı genetik hastalıkların erken prenatal tanısında anne kanındaki fetal DNA'nın önemini artırmaktadır (22,23,24). Bu alanda yapılan çalışmalarda, fetal-talasemi majör hastalığının ve benzer bir uygulama ile de HbF geninin invaziv olmayan prenatal tanısı için, plazmadaki fetal DNA'nın kullanılabilirliği gösterilmiştir (25).

Mikrokimerizmi Etkileyen Faktörler

Klinik olarak araştırılan diğer bir durum, bazı hastalıklarda maternal plazmada bulunan fetal DNA miktarında sapmalar gözlenmesidir. Bu alanda ilk bulgu preeklamsi hastalarında farkedilmiştir ve normal gebeliklere göre ortalama beş kat artış olduğu gösterilmiştir (26). Bazı kromozomal anomalilerde, erken doğumlarda, hiperemesiz gravidarumda ve plasentaya girişimsel uygulamaların ardından da plazmadaki fetal DNA miktarında sapmalar olduğu gözlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkılarak maternal plazma ya da serumdaki fetal DNA miktarındaki sapmaların riskli gebeliklerin prenatal tanısında kullanılabilirliği düşünülmüştür (27). Gebelik süresince iki taraflı hücre geçişini belirleyen koşulların ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Mikrokimerik hücre göçünü etkileyen olası faktörler arasında genetik, çevresel etkenler, toksik durumlar, immünolojik baskılanma, travma, preeklampsi ve gebelik döneminde geçirilen diğer bazı hastalıklar sayılabilir. Maternal tolerans olarak adlandırılan durumu etkileyen bazı faktörlerin, kimerik hücre trafiğine yön veriyor olmaları olasıdır. Mikrokimerik hücrelerin neden bazı bireylerde devamlılık sağladığı, bazı bireylerde ise kaybolduğu bilinmemektedir.

Mikrokimerik hücrelerin devamlılığını, farklılaşmasını ve kaderini belirlemek üzere genetik, çevresel ve tanımlanmamış birçok faktörün bir araya geldiği düşünülmektedir. Otoimmün (OI) bir süreç, mikrokimerik hücrelerin devamlılığında rol oynayan önemli bir faktör olarak görülmektedir. Konağın mikrokimerik hücrelere karşı toleransının olduğu durumlarda, iki hücre grubu arasında immünolojik herhangi bir reaksiyon gelişmez, kimerik hücreler konakçı dokuya farklılaşırlar ya da doğal ömürlerini tamamlarlar ve herhangi bir klinik sorun

oluşturmazlar. Ancak toleransın gelişmediği durumlarda, greft versus host (GVH) hastalığında olduğu gibi, iki hücre grubu arasında başlayan "immünolojik çekişme" kimerik hücrelerin

devamlılığına katkı sağlar. Özellikle kimerik hücrenin kaynağı kök hücre ise, bu durumda kimerik hücrelerin kendiliğinden sayılarını artırmaları ve devam eden immünolojik reaksiyonda ihtiyaç duyulan hücrelere farklılaşma olasılıkları, araştırmaya değer bir konu olarak araştırmacıların dikkatini çekmektedir (28).

Mikrokimerizm ve Hastalık İlişkisi

Fertilizasyondan doğuma kadar geçen süre içinde gerçekleşen çift yönlü hücre trafiğinin anne ve fetüs yaşamında ne gibi etkiler yarattığının anlaşılması gerekmektedir. Kimerizm üzerine farklı disiplinler arası çalışmaların yayınlandığı bir dergi 2010 Ağustos ayında 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 vurgu yapılmıştır (29). MK, birçok farklı hastalıkta çalışılmış, MK ile ilgili henüz çok az düzeyde olan bilgiler bile bu hastalıkların açıklanmasında önemli katkılar sağlamıştır. Mikrokimerik hücrelere karşı GVH reaksiyonuna benzer bir yanıt oluşabileceği ve bunun bazı Otoimmün Hastalıklar (OIH)'in patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. Ancak non-otoimmün durumlardan etkilenmiş dokularda ve sağlıklı bireylerde de MK gösterilmesi, MK'in hastalık nedeni olmaktan ziyade doku hasarını onarma amaçlı görev aldığını öne süren alternatif bir teori yaratmıştır. Mikrokimerik hücrelerin hasarlı dokulara giderek doku onarımına ve rejenerasyonuna katkı sağlayabileceği hatta insülin sekrete eden hücrelere veya hepatositlere farklılaşabileceği değişik çalışmalarla gösterilmiştir (30). Mikrokimerik hücrelerin insan sağlığındaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamasa da, kimerizm ile bağlantılı otoimmün hastalıklar, immün olmayan hastalıklar hatta kanser vakaları saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise fetal mikrokimerik hücrelerin, progenitor hücre kaynağı olarak gençleşmede, annenin dokularının onarımında veya malign hücrelerin kontrolünde etkili olabileceği ortaya konmuştur (28,30).. Kadınlarda OIH'nin daha sık gözlenmesi, gebelik sonrasında kadınlarda bazı OI hastalıklarının sıklığında artış olması ve GVH hastalığı ile benzerlikler göstermesi nedeniyle, bu hastalıkların patogenezinde MK'in yer alabileceği akla gelmiştir. MK, skleroderma, tiroidit, sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit, primer bilier siroz ve neonatal lupus sendromu gibi OIH'da yaygın olarak araştırılmıştır (31,32,33)

Sistemik skleroz (SS)'un, özellikle reproduktif yaşlardan sonra kadınlarda daha sık görülmesi MK açısından dikkat çekicidir. Tamamı erkek çocuk sahibi SS'lu kadın hastalar ile tamamı erkek çocuk sahibi normal kontrol grubu kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, erkek DNA düzeyinin, kontrol grubunda yer alan kadınlara oranla SS'lu kadın hastaların kanında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada SS'lu kadın otopsiplerinde Y kromozomu taşıyan hücreler en sık dalak kesitlerinde ve azalan sıklıkla lenf düğümü, akciğer, böbreküstü bezi ve cilt kesitlerinde saptanmıştır (13). Gebelik olmayan SS tanısı konulmuş hastaların, gebelik yaptıktan sonra SS tanısı konulmuş hastalara oranla daha ağır klinik tablo gösterdikleri bildirilmiştir (34). Kadınlarda daha sık görülmesi ve gebelik esnasında baskılanıp doğum sonrası alevlenmesi, tiroid hastalıklarının da MK ile ilişkisini araştırmaya değer kılmıştır (35). Gebelik ve Otoimmün Tiroidit (OİT) arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Gebelik esnasında plasental bağışıklıkta gelişen baskılanma, OİT aktivitesini azaltmaktadır. Graves hasta-

liğin iyileşme döneminde görüldüğü gibi, tiroid otoantijenlerine karşı otoantikör titrelerinde azalma görülmektedir. Aynı zamanda fetüse ait kök hücrelerin, yeni konakları olan annelerinde, uygun çevresel ve gelişimsel etkenler altında, olgun tiroid foliküllerine farklılaşma kapasitelerinin olabileceği ileri sürülmüştür (35). Kronik OİT olarak tanımlanan Hashimoto Hastalığı (HH)'nin da orta yaşlı kadınlarda daha sık görüldüğü ve doğumdan sonra alevlenme eğiliminin olduğu iyi bilinmektedir. HH olan kadın grubunun yaklaşık %50'sinde, erkek çocuk doğurduktan 12-46 yıl sonra fetüse ait hücre mikrokimerizmi ortaya konmuştur (36). Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) komplikasyonlarından ölen bir kadın hastanın otopsisinde, histolojik olarak anormal olan dokularda Y kromozomu taşıyan hücreler gösterilmiş, normal dokularda ise bu hücrelere rastlanmamıştır (37). Neonatal lupuslu çocuklarda maternal-MK varlığı doku ve kanda gösterilmiş, patogeneze MK'in rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Neonatal lupuslu olguların kalp dokusunda maternal-MK 15/15, kontrol grubunda ise 2/8 oranında bildirilmiştir. Aynı çalışmada mikrokimerik hücrelerin kardiyak miyozit spesifik olan sarkomerik-alfa-aktini ekspresyonları gösterilmiştir. Bu hücrelerin hasarın oranını için mi bu bölgeye göç ettiği veya patogeneze mi rol oynadığı net olarak ortaya konulamamıştır (38,39).

Gebelik sonrası kadınlarda Romatoid Artrit (RA) gelişim riskinin azaldığı, bu etkinin doğumu takip eden erken dönemde yüksek olup, ilerleyen yıllarda azaldığı ortaya konmuştur. RA tanısı alan kadın hasta grubu ile sağlıklı kadın grubu gebelik öyküleri açısından karşılaştırıldığında, doğum yapmış olanlarda RA gelişim riskinin % 40 daha az olduğu gözlenmiştir (40). Duyu ve motor sinirlerin demiyelinizasyonu ile karakterize Multipl Skleroz Hastalığı için de MK'in bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (41).

Gebeliğin polimorfik döküntüsü, üçüncü trimesterde ortaya çıkan ve gebelik sonrası kaybolan cilt erüpsiyonlarıdır. Gebeliğe bağlı polimorfik döküntüsü olan hastaların cilt biyopsilerinde erkek DNA'sı saptanır iken, erkek fetus taşıyan ama döküntüsü olmayan kontrol grubu gebelerde erkek DNA'sına rastlanmamıştır. Bu sonuç, gebelik esnasında geçen FH'in cilde göç ettiği ve hastalık patogenezinde rolü olabileceği hipotezini desteklemektedir (42). Preeklempatik gebelerde kontrol gebelere oranla fetal-mikrokimerik hücre daha fazla bulunmuştur (43). Hipersensitivite pnömonisi olan hastaların kan dolaşımında, bronkoalveolar lavajlarında, ve akciğer dokularında, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla fetal-mikrokimerik hücre görülmüştür (44). Hepatit C, nodüler guatr ve serviks kanseri gibi Oİ olmayan hastalıklardaki doku incelemelerinde de mikrokimerik hücreler gösterilmiştir (43). Doğum sayısı arttıkça meme kanseri riskinin azaldığı bilinmektedir. Bu koruyucu etki, gebelikteki hormonal değişikliklere ilaveten, anne dolaşımına geçen fetal-mikrokimerik hücreler sayesinde de gelişebilir. Serviks kanserinin patogenezinde ve progresyonunda da MK'in rolünün olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Servikal kanserli hastalardan alınan örneklerin tamamında erkek DNA'sı tespit edilmiştir (44).

Literatürde psikiyatrik hastalıklar ile MK arasındaki ilişkiyi ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada postpartum depresyon prevalansı %17.5 olarak bulunmuştur (45). Doğum sayısının artması ile psikotik bozukluk riskinin artması bebekten anneye kimerik hücre geçme oranının artması ile açıklanabilir. Fetüsten anneye geçen ve belki de kritik düzeyin üzerine çıkan mikrokimerik hücrelere karşı gelişen immün yanıtın, santral sinir sisteminde yarattığı etki ile doğum sonrası depresyon ve psikoz gelişimi için tetik-

leyici olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Kan-beyin bariyerinin hücre geçişine engel olabileceği düşünülse de henüz anlaşılamamış bazı mekanizmalar ile gebelik esnasında anne beyin dokusuna fetus kaynaklı mikrokimerik hücrelerin geçişi ya da tam tersi mümkün olabilir (46). Gebelik döneminde annenin rubella ve influenza enfeksiyonu geçirmesi ile çocukta şizofreni gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde hamilelikte herpes simpleks virüsüne karşı gelişen maternal antikörler, çocuğun erişkin döneminde ortaya çıkan artmış psikoz oranlarıyla paralellik göstermektedir (46).

İlginç Birkaç Vaka

Kimerizm, kriminal davalarda soruşturma ve savunma basamaklarında etkin bir durum olarak ortaya çıkar. Kimerik bir kişiyle ilgili görülen davada, yanlış bir beraat kararı verilebileceği gibi, suçsuz birinin suçlu olarak ceza alması da mümkün olabilir. Bu nedenle kimerizm oluşumunun çeşitlerini ve DNA analizlerinin yetersiz kalabileceğini bilmek önemli gözükmektedir. Tüp bebek sahibi olmak isteyen bir anne adayının rahmine döllenen üç embriyo yerleştirilmesine rağmen, embriyolardan sadece bir tanesi gelişimini tamamlar ve çift, sağlıklı bir erkek bebek sahibi olur. Yenidoğan bebekte, sağ testis normal olup, solda inmemiş testis gözlenir ve bebek 15 aylıkken ameliyata alınır. Ameliyat sırasında, bebeğin sol kasığında bir fitik olduğu ve fitik içinde testis benzeri bir yapının olduğu fark edilir ve bu dokular ameliyat sırasında alınır. Yapılan patolojik incelemede, bu dokuların aslında körelmiş bir rahim ve yumurtalığa ait dokular olduğu saptanır. İleri tetkiklerde, bebeğin kanındaki akuyuvar hücrelerinde iki dizi hücre olduğu tespit edilir; kadınlara özgü 46, XX ile erkeklere özgü 46, XY. Yani bebek doğmamış kardeşlerinden doku parçaları taşımaktadır. Böbrek nakline ihtiyacı olan 52 yaşındaki bir kadın hastanın doku testleri yapıldığında, üç erkek çocuğundan ikisinin dokularının kendininki ile hiçbir şekilde uyum sağlamadığı görülür. Detaylı testler kadının kanının tek hücre kökeninden geldiğini ancak yanak içi, deri ve saç doku örneklerinin iki tip hücre dizisinden kaynaklandığını gösterir. Yani kadının iki genomdan oluştuğu ortaya çıkmıştır. Bir genomun kadının kanı ve yumurtalarından bazılarını oluşturduğu, diğer yumurtaların ayrı bir genoma sahip olduğu anlaşılmıştır. Hastanın birkaç yıl önce ameliyatla çıkarılmış olan tiroid bezinin incelenmesi sonucunda, bir oğlunun genetik yapısının kendisiyle olmasa bile, birkaç yıl önce aldırıldığı tiroid beziyle aynı olduğu saptanır. Çocuklarına bakmadığı gerekçesiyle devlet yardımına başvuran bir kadın ve eşi verdikleri kanın analizi sonucu ilginç bir durum ile karşı karşıya kalmıştır. Kadının eşi çocukların babası çıkmış ancak kendisi iki çocuğunun da annesi değil gözüküştür. Sonuçlara yapılan itiraz üzerine testler yenilense de sonuç değişmemiştir. Üstelik "çocuk kaçırma" suçlamaları ile karşı karşıya kalmıştır. Bu gelişmeler yaşanırken üçüncü çocuğunu doğuran anneden ve yeni doğan bebeğinden kan alınarak DNA analizi yapılmış fakat test sonuçları; bebeğin diğer iki çocuk ile kardeş olduğunu, babanın kendi babası olduğunu, Lydiâ'nın ise annesi olmadığını bilirkişi huzurunda ortaya koymuştur. Kadın ikinci bir suçlama olarak "yasal olmayan yollarla rahim kiralayarak gelir elde etmek" suçlamasına maruz kalmıştır. Savcılık her üç çocuğun da anneden alınarak sosyal hizmet kurumuna yerleştirilmesini talep etmiştir. Şans eseri avukatı bu durumu bir genetik uzmanı ile tartışınca, zavallı kadının yeryüzünde bilinen az sayıda kimerik insandan biri olduğu, yani tek bedende birden fazla tipte DNA profiline sahip olduğu anlaşılmıştır. Sonuçlara itiraz eden avukat, testlerin yenilenmesi istemi ile tekrar mahkemeye başvurur ve kadının incelenebilecek tüm dokularında DNA analizi yapılır. Sonuç; cilt, saç, kan ve yanak içi hücrelerinin DNA'sı çocukların annesi olamayacağını gösteriyordu ama rahim içinden alınan hücrelere göre her üç çocuğun da annesiydi (47,48).

Sonuç ve Öneriler

Çeşitli otoimmün ve otoimmün olmayan hastalıkların, psikiyatrik hastalıkların ve bazı kanser çeşitlerinin kadınlarda daha sık ortaya çıkması, gebelikte ya da gebelik sonrası daha sık gelişmesi veya tetiklenmesi, bu konuda yapılan çalışmalar ile kimerik hücrelerin rol aldığına dair verilerin elde edilmesi konuyu güncel ve araştırılır kılmaktadır. Bu sayede bu hastalıklara yeni tedavi yaklaşımları planlamak mümkün olabilecektir.

Aynı zamanda, anne kanından fetüse ait yeterli miktarda hücrenin elde edilerek genetik tanı için kullanılması invaziv yöntemlere iyi bir alternatif olabilir.

Kaynakça ve Notlar

1. Tippet P. Blood group chimeras. A review. *Vox Sang*;1983;44:333-59.
2. Lapaire O, Holzgreve W, Oosterwijk JC, Brinkhaus R, Bianchi DW, Georg Schmorl on trophoblasts in the maternal circulation. *Placenta*. 2007;28(1):1-5.
3. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol*. 2012;33(8):421-7.
4. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1998;62(4):768-75.
5. Price JO, Elias S, Wachtel SS, Klinger K, Dockter M, Tharapel A, et al. Prenatal diagnosis with fetal cells isolated from maternal blood by multiparameter flow cytometry. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:1731-7.
6. Yunis EJ, Zuniga J, Romero V, Yunis EJ. Chimerism and tetragametic chimerism in humans: implications in autoimmunity, allorecognition and tolerance. *Immunol Res*. 2007;38(1-3):213-36.
7. Lambert NC, Dennis Lo YM, Erickson TD, Guthrie KA, Furst DE, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* 2002; 100: 2845-51.
8. Flesland O, Pfeffer PF, Solheim BG, Mellbye OJ. Donor lymphocytes transferred with the graft to kidney recipients. Potential for establishing microchimerism. *Transf Apher Sci* 2003;28:125-8.
9. van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am J Med Genet*. 1996;61(3):264-8.
10. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(2):705-8.
11. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, Nelson JL. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest*. 1999;104(1):41-7.
12. Starzl TE, Demetris AJ, Rao AS, Thomson AW, Trucco M, Murase N, Zeevi A, Fontes P. Spontaneous and iatrogenically augmented leukocyte chimerism in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 1994;26(5):3071-6.
13. Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, McSweeney PA, Roberts DJ, Zhen DK, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1848-54.
14. Cadavid A, Rugeles MT, Peña B, Sánchez F, García H, García G, Botero J, Castañeda, Ossa J. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion: preliminary results. *Early Pregnancy*. 1997;3(3):199-203.
15. Gammill HS, Stephenson MD, Aydelotte TM, Nelson JL. Microchimerism in women with recurrent miscarriage. *Chimerism*. 2015;16:1-3.
16. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev*. 2004;3(6):454-63.
17. Wou K, Feinberg JL, Wapner RJ, Simpson JL. Cell-free DNA versus intact fetal cells for prenatal genetic diagnostics: what does the future hold? *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;31:1-10.
18. Zhang L, Wang Y, Liao AH. Quantitative abnormalities of fetal trophoblast cells in maternal circulation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2008;28(12):1160-6.
19. Wataganara T, Bianchi DW. Fetal cell-free nucleic acids in the maternal circulation: new clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1022:90-9.
20. Malan V, Vekemans M, Turleau C. Chimera and other fertilization errors. *Clin Genet*. 2006;70(5):363-73.
21. Lipsker D, Flory E, Wiesel ML, Hanau D, de la Salle H. Between light and dark, the chimera comes out. *Arch Dermatol*. 2008;144(3):327-30.
22. Simpson JL, Elias S. Fetal cells in maternal blood. Overview and historical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;731:1-8.
23. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Lancet. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. 1991;337(8744):762-3.
24. Karakas B, Qubbaj W, Al-Hassan S, Coskun S. Noninvasive Digital Detection of Fetal DNA in Plasma of 4-Week-Pregnant Women following In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *PLoS One*. 2015;10(5).
25. Galbiati S, Brisci A, Damin F, Gentilin B, Curcio C, Restagno G, Cremonesi L, Ferrari M. Fetal DNA in maternal plasma: a noninvasive tool for prenatal diagnosis of beta-thalassemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12 Suppl 1:S181-7.
26. Vlková B, Turňa J, Celec P. Fetal DNA in maternal plasma in preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(1):36-49.
27. Neufeld-Kaiser WA, Cheng EY, Liu YJ. Positive predictive value of non-invasive prenatal screening for fetal chromosome disorders using cell-free DNA in maternal serum: independent clinical experience of a tertiary referral center. *BMC Med*. 2015;13(1):129.
28. Nelson JL. Naturally acquired microchimerism: for better or for worse. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):5-7.
29. Lee Nelson J, Burlingham WJ. The voices of Chimerism. *Chimerism*. 2010;1(1):1.
30. Nelson JL, Gillespie KM, Lambert NC, Stevens AM, Loubiere LS, Rutledge JC, et al. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(5):1637-42.
31. Nelson JL. Pregnancy, persistent microchimerism, and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc*. 1998;53(1):31-2, 47.
32. 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):559-62.
33. Bloch EM, Reed WF, Lee TH, Montalvo L, Shiboski S, Custer B, et al. Male microchimerism in peripheral blood leukocytes from women with multiple sclerosis. *Chimerism*. 2011;2(1):6-10.
34. Mosca M, Giuliano T, Cuomo G, Doveri M, Tani C, Curcio M, et al. Cell-free DNA in the plasma of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(12):1437-40.

- 35.Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet*. 2001;358(9298):2034-8.
- 36.Klintschar M, Immel UD, Kehlen A, Schwaiger P, Mustafa T, Mannweiler S, et al. Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):237-41.
- 37.Kremer Hovinga IC, Koopmans M, Baelde HJ, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Tissue chimerism in systemic lupus erythematosus is related to injury. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1568-73.
- 38.Kremer Hovinga IC, Koopmans M, Grootsholten C, van der Wal AM, Bijl M, Derksen RH, et al. Pregnancy, chimerism and lupus nephritis: a multi-centre study. *Lupus*. 2008;17(6):541-7.
- 39.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):1617-23.
- 40.Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1842-8.
- 41.Willer CJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Microchimerism in autoimmunity and transplantation: potential relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;126(1-2):126-33.
- 42.Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S, et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet*. 1998;352(9144):1898-901.
- 43.Hahn S, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: new insights into pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6):501-8.
- 44.Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev*. 2004;3(6):454-63.
- 45.Eren Tİ. Postpartum depresyon: Prevalansı, ve sosyodemografik risk faktörleri (Uzmanlık Tezi). İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
- 46.Işıkkay CT, Özsan H. Şizofrenide viral ve otoimmün etyoloji: Literatürün gözden geçirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1998;51:101-6.
- 47.Howard Wolinsky. A mythical beast. Increased attention highlights the hidden wonders of chimeras. *EMBO Rep*. 2007;8(3):212-214.
- 48.http://en.wikipedia.org/wiki/Lydia_Fairchild (erişim tarihi:02.05.2015)

Çıkar Çatışması

Hiç bir yazarın açıklayacağı finansal ilişkisi veya beyanı yoktur.