



Mikrokimerizm ve Meme Kanseri Microchimerism and Breast Cancer

Tuğba Dünder¹, Sevgi Özsoy¹

¹Adnan Menderes Üniv., Hemşirelik Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Aydın, Turkey

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common types of cancer in the world. Microchimerism is one of the subject that has been studied about breast cancer. Microchimerism is the finding of DNA and cells of two different individuals together in a person. Conditions such as organ transplantation, blood transfusion, pregnancy, childbirth or breastfeeding lead to the DNA and cell passage between two different individuals. It is known that the cells which passed to the mother from fetus during pregnancy can live for long years in the mother's body. Microchimeric cells as without any effect in the human body, are able to cause autoimmune diseases or play a role in tissue regeneration. Microchimeric cells can inhibit or slow down the development of certain diseases or cancers with the role they play in tissue regeneration. In this review, the effect of microchimerism on breast cancer genesis was examined.

Key words: Microchimerism, breast cancer, pregnancy

öz

Meme kanseri dünya üzerinde en sık görülen kanser türleri arasında yer almaktadır. Meme kanseri ile ilgili çalışılan konulardan birisi de mikrokimerizmdir. Mikrokimerizm, farklı iki bireye ait DNA ve hücrelerin bir arada tek bir kişide bulunmasıdır. Organ transplantasyonu, kan nakli, gebelik, doğum ya da emzirme gibi durumlar, iki farklı birey arasında DNA ve hücre geçişinin, diğer bir deyişle mikrokimerizmin oluşumuna yol açar. Gebelik sırasında fetüsten anneye geçen hücrelerin, annenin vücudunda uzun yıllar yaşayabildiği bilinmektedir. Mikrokimerik hücreler, yıllarca insan vücudunda hiçbir etki yapmadan kalabildiği gibi, otoimmün hastalıklara neden olabilmekte ya da doku rejenerasyonunda rol oynayabilmektedir. Mikrokimerik hücreler, doku rejenerasyonunda oynadıkları rolle bazı hastalıkların ya da kanserin gelişimini önleyebilmekte veya yavaşlatabilmektedir. Bu derlemede, mikrokimerizmin meme kanseri oluşumu üzerine etkisi incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: mikrokimerizm, meme kanseri, gebelik



Giriş

Meme kanseri hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biridir. Yaşamdan beklenen sürenin uzaması, kentleşmenin artması¹, az gelişmiş ülkelerdeki kadınların tarama programlarına ulaşımının zorlukları² meme kanserinin daha sık görülmesine neden olmuştur. Erken menarş, geç menopoz ve 30 yaşından önce gebe kalmama ya da çocuk doğurmamış olma meme kanserinin en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Emzirme ise meme kanserinden koruyucu etkiye sahiptir¹. Dünya genelinde 2012 yılında yaklaşık 1.7 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmuş ve en çok tanısı konulan kanser türlerinde ikinci sırada yer almıştır³. Kadın kanserleri içerisinde ilk sırada yer alan meme kanseri, dünyada kanser olan her dört kadından birinde görülmektedir². Ülkemizde meme kanseri en çok 25-49 yaş aralığında görülmekte olup 2012 yılında toplam 17.630 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur⁴.

Kadınlarda meme kanseri görülme sıklığının giderek artması, kanseri önleme ve risk faktörlerini azaltma ile ilgili daha çok araştırma yapılmasına ve bu konunun daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine neden olmuştur. İncelenen araştırmalardaki konulardan birisi de mikrokimerizmin meme kanseri oluşumu üzerindeki etkisidir. Bir bireyde farklı iki bireye ait DNA bulunması anlamına gelen mikrokimerizm, birçok durum sonucu ortaya çıkabilmektedir⁵⁻⁹. Mikrokimerik hücreler herhangi bir organa ait dokuda yıllarca canlı kalabilmekte, çoğalabilmekte ve dokularda meydana gelen hasarların onarılmasında rol alabilmektedir¹⁰. Gebelik sırasında fetüsten anneye hücre geçişi olabilir ve bu hücreler annenin değişik dokularında varlığını sürdürebilir. Fetal hücrelerin anne vücudunda varlığı gösterilen dokulardan birisi meme dokusudur¹¹⁻¹². Bu derlemede, mikrokimerizmin meme kanseri oluşumu üzerine etkisi incelenmiştir.

Mikrokimerizm

Genetik olarak farklı iki bireye ait DNA ve hücrelerin bir arada tek bir bireyde bulunması ve ortak bir bütünü oluşturmaya "kimerizm" denir⁵. Tıbbi açıdan bakıldığında bu durum spontan ya da edinsel olarak ortaya çıkar. Kimerizm, gebelik⁶ ve düşükler⁷ sırasında fetus ve anne arasında spontan, emzirme⁸, cinsel ilişki⁹, organ transplantasyonu ya da kan nakli gibi durumlarda edinsel olarak ortaya çıkabilir⁶. Spontan kimerizm genellikle ömür boyu kalıcı olurken, edinsel kimerizm geçici de olabilmektedir. Gebelikte spontan olarak oluşan mikrokimerizm kan hücrelerinde ve diğer organlarda görülebilir⁷. Bireyde tespit edilen kimerik hücrelerin oranı kimerizmin derecesini belirler. Bireyin vücudunda farklı bir bireye ait hücrelerin az miktarda

olmasına “mikrokimerizm” denir⁶. Mikrokimerizm, genetik olarak birbirinden farklı olan iki hücre topluluğunun, biri az yoğunlukta olmak üzere, uzun yıllar boyunca aynı birey ya da organda bulunma durumu olarak da tanımlanabilir¹⁰.

Genetik ve çevresel faktörlerin mikrokimerik hücrelerin proliferasyon ve farklılaşma özellikleri üzerinde etkisi vardır¹⁴. Mikrokimerik hücreler bulunduğu dokuda farklı hücre tiplerine dönüşebilmektedir¹⁵. Bu hücrelerin şekil değiştirilebilirliği nedeni ile bir kök hücre veya öncü hücre olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu hücrelere “gebelikle ilişkili öncü hücre” de denebilir¹⁶.

Mikrokimerizmin sağlığa yararı ya da zararı ile ilgili henüz bilgiler net olmamakla birlikte, üç farklı varsayım üzerinde durulmaktadır^{8,17}. İlk varsayım, mikrokimerik hücrelerin doku hasarı sonucu inflamatuvar yanıtı neden olması¹⁷ ve immün sistemin bazı durumlarda bu hücrelere karşı tolerans geliştirmesi nedeni ile oto immün hastalıkların tetiklenebilmesi sonucu negatif etki yapabileceği yönündedir^{8,9,18}. Bir diğer varsayıma göre, mikrokimerik hücreler, biyolojik bir önem taşımadan gebelik sonucu kazanılan bir ürün olarak kalabilmektedir¹⁷. Bu şekilde kalan mikrokimerik hücreler konak doku ve organlara göç edip oranın özelliklerini benimseyerek farklılaşır¹⁴. Son varsayıma göre, bu hücreler hasarlı dokunun tamirinde koruyucu rol oynamakta, özellikle kanserin ve viral enfeksiyonların kontrolünde etkili olmaktadır¹⁷. Bu varsayımda hasarlı doku, fetal kök hücreleri harekete geçiren sinyaller üreterek mikrokimerik hücrelerin özelleşmiş hücrelere dönüşümünü tetiklediği düşünülmektedir¹⁴. Özetle mikrokimerik hücrelerin otoimmün hastalıkları tetikleyebildiği gibi öncü hücre olarak görev yapıp hastalık sonrası doku onarımında da görev aldığı söylenebilir. Hastalıklı dokularda sağlıklı dokulardan daha fazla sayıda kimerik hücrenin varlığını gösteren çalışmalar bu durumu kanıtlar niteliktedir^{8,18}.

İnsanlarda mikrokimerik hücrelerin tespit edilmesinde anne ve çocuğunun farklı olan HLA (human lökosit antijeni-doku uyumluluk antijeni)’sı kullanılır. HLA haplotipi ise PCR ve FISH yöntemleri ile tanımlanır¹⁹. Kadınlarda mikrokimerizmin varlığını göstermek için erkek DNA’sı ya da Y kromozomu taşıyan hücreleri görüntülemeye iki yöntem kullanılmaktadır. Birincisi Y kromozomu taşıyan hücrelerin Florescence İn Situ Hybridization (FISH- Floresan İn Situ Hibridizasyon) yöntemi ile belirlenmesi, ikincisi ise Polimeraz Chain Reaction (PCR-Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile erkek DNA’sı taşıyan hücrelerin tespit edilmesidir⁸. FISH yöntemi farklı cinsiyetteki bireylere ait hücrelerin belirlenmesinde, diğer bir deyişle yabancı hücrelerin ayrıştırılmasında¹⁸ kullanılır. X ve Y kromozomları için floresanla işaretlenmiş probler yardımıyla

kromozomlar mikroskopta görünür hale getirilerek, doku kesitlerinden ve kemik iliğinden alınan hücreler incelenebilir. DNA varlığının ve miktarının belirlenmesinde rol oynayan PCR, bireyler arasındaki genetik farklılıkları ortaya koyar. Gebeliğe bağlı oluşan mikrokimerizmin tespitinde anne genetiğinde bulunmayan bir işaretin seçilmesi testin güvenini artırır. Bu nedenle çalışmalar erkek çocuğa hamile kalmış olan gebelerle yapılmakta ve bu gebelerde erkekte var olan SRY geni aranmaktadır⁹.

Gebelik ve Mikrokimerizm

Gebeliğin başarılı bir şekilde sürdürülebilmesi maternal immün sistemin fetüsün farklı antijenlerine reaksiyon göstermemesine bağlıdır. Gebenin immün sisteminde hücrel immün sistemin baskılanıp alerjik ve humoral immünitede artış olması fetüsten anneye olan mikrokimerizmi kolaylaştırmaktadır⁸. Gebelik sırasında hızlı hücre çoğalması, farklılaşması ve doku onarımı gibi gelişimsel süreçler görülür. Gebelikteki bu hücrel değişimler ve hormonal düzenlemeler fetal ve maternal kök hücre değişimini olumlu yönde etkiler²⁰. Gebelikte geçen fetal hücreler çok yönlü farklılaşma yani kök hücre özelliğine sahiptir⁸. Fetal mikrokimerizm maternal organlarda doku hasarına yol açmaz, doku iyileşmesi ve onarımında rol oynar²¹.

Gebelik sırasındaki hücre geçişi anneden fetüse, fetüsten anneye olabilmektedir, ancak fetüsten anneye geçen hücre sayısı çok daha fazladır²². Anne ve fetüs arasındaki hücre geçişinin nasıl olduğu ve ne zaman başladığı tam olarak açıklanabilmiş değildir¹⁹. Ancak gebeliğin 6.gününde mikrokimerizmin varlığı saptanmış, maternal böbrek, karaciğer, kalp, akciğer ve kemik iliğinde mikrokimerik hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Gebeliğin 19.gününde ise maternal akciğer ve pankreasta 6. güne göre anlamlı derecede yüksek oranda fetal hücre saptanmıştır²¹. Fetal hücrelerin maternal kana geçişi oldukça erken bir dönemde başlamakta ve gestasyonel yaşla beraber artmaktadır^{23,24}.

Mikrokimerizme yol açan durumlardan biri olan gebelik sırasında, anne ve fetüsün hücreleri bir takım yollarla etkileşimde bulunmaktadır²². İnsanlardaki maternofetal arayüz uterusu yerleşmiş olup, fetal hücreler ile maternal hücreler plasental alan ve sinsityotrofoblast aracılığı ile etkileşimde bulunur²⁵. Plasental alandaki etkileşimin şu şekilde olduğu düşünülmektedir. Normal bir gebelik sırasında plasentaya benzer işlevi olan trofoblastlar^{23,26}, maternal ve fetal dolaşım arasında bir bariyer oluşturur²⁵. İmplantasyon alanındaki sitotrofoblastlar desiduya göç eder; burada makrofajlar, T hücreleri ve uterus doğal öldürücü hücreler gibi maternal bağışıklık sisteminin hücreleri de dahil olmak üzere, desiduya ait hücrelerle karşılaşır. İnvaziv sitotrofoblastlar, implantasyon sırasında spiral arterlerin duvarını aşındırarak bu damarların

endotel hücrelerinin yerini alabilir. Normalde, hasar gören hücrel materyal lenfatik drenaj sistemine ait damarlar vasıtasıyla dokulardan çıkarılarak lenf nodlarına götürülür. Ancak, desiduada lenfatik drenaj damarları olmadığı için trofoblastların kalıntıları direk kan dolaşımına karışır. Dolayısıyla, trofoblast kalıntılarının maternal bağışıklık sistemine girmesi ve kan yoluyla diğer organlara göçü görülür. Böylece fetüse ait hücrelerin maternal kanla karşılaşmaları²⁵ ve gebelik sırasında baskılanmış maternal immün sistem nedeni ile kimerik hücrelerin anne vücuduna yerleşmesi görülür²⁷. Fetal ve maternal hücreler arasındaki etkileşim için bir diğer unsur sinsityotrofoblastlardır²⁵. Desidual hücreleri parçalayan sinsityotrofoblastlar desiduanın epitel ve kan damarlarına doğru yayılır. Bu yayılma sonucu maternal ve fetal ilişkiyi sağlayan, fetüse ait hücrelerin bulunduğu koryonik villiler meydana gelir²⁸. Günlük olarak, sinsityotrofoblastlar aracılığı ile bağışıklık sisteminin hücreleri de dahil olmak üzere milyarlarca hücrenin transferi sağlanır²⁵. Plasenta, oluşumunu tamamladıktan sonra bariyer görevi görerek, anne ve fetüs arasında hücrelerin geçişini engellemektedir. Bu nedenle mikrokimerik fetal hücrelerin çoğunun maternal dolaşıma plasenta oluşumunu tamamlamadan girdiği düşünülmektedir²¹. Ancak kanama gibi doğal ya da amniyosentez gibi tıbbi nedenlerle oluşan hasar sonucu görülen plasental hemoroji de fetüsten anneye, anneden fetüse hücre değişiminin önemli bir nedenidir¹⁰.

Maternal, fetal ve plasental hücrelerin anne ve fetüs arasındaki çift yönlü trafiği nedeni ile gebeliğin daha ilk trimestrinde hücre geçişi görülmeye başlar^{15,18}. Gebeliğin ilk timesterinde, fetal kan bileşenleri trofoblastlar, kompleman sisteme ait öncü hücreler (CD34 hemapoetik kök hücre, CD3, CD4 vb.), monosit, makrofaj ve lökositler gibi hücrelerden oluşur^{15,18}. Bu nedenle trofoblastlar maternal kanda bulunan ilk hücre tipidir. Ayrıca fetal eritroblast, lökosit ve hemopoetik ve mezenkimal kök hücreler de maternal kanda tespit edilmiştir¹⁴. Fetal mikrokimerik hücreler, sağlıklı kadınlarda genellikle periferik kanın olgun hücreler bölümünde bulunur. Özellikle fetüse ait T, B, natürel killer hücrelerin görülme sıklığı yüksektir. Bununla beraber mikrokimerik hücreler, hemotopoetik kök ve progenitör hücre, meenkimal kök hücre ve endotelial progenitör hücreler gibi progenitör bölümler olarak da bulunmuştur¹⁷.

Maternal dolaşıma giren fetal hücrelerin bir kısmı doğumdan sonra maternal immün sistem tarafından apoptozla yok edilebilmektedir²⁹. Bunun yanı sıra fetal hücreler, maternal doku ve organlarda uzun yıllar boyunca kalabilmektedir²¹. Mikrokimerizmin etkisini doku uyumu belirlemektedir. Mikrokimerik hücreler hiçbir etkiye sahip olmayabileceği gibi sağlıklı olumlu ya da olumsuz olarak da etkileyebilmektedir⁸. Maternal dokuda varlıkları tespit edilen ve kök hücre özelliğinde olan fetal hücreler kendini yenileyebilme, çoğalma ve farklılaşma yeteneklerine

sahiptir³⁰. Son yıllarda fetal hücrelerin meydana getirdiği mikrokimerizmin iki zıt etkisi üzerinde durulmaktadır. Bazı araştırmacılar, kök hücre gibi davranan mikrokimerik hücreler ile maternal immün sistem arasında herhangi bir reaksiyon gelişirse, fetal hücrelerin immünolojik tepkiye neden olan hücrelere farklılaşarak, annede otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabildiğini belirtmiştir³¹⁻³³. Bazı araştırmacılar da tam tersine annenin immün yanıtına destek olarak doku rejenerasyonunda³⁴ rol oynayarak bazı hastalıkları önleyebildiğini ileri sürmektedir.

Meme Kanseri ve Mikrokimerizm

Tam olarak fonksiyonları bilinmeyen mikrokimerik hücreler, tümörlü bölgede bulunabilmekte ve tümörögenезisi artırabildiği gibi doku tamirinde ya da hücrelerin kanser hücresine dönüşmeden yok edilmesinde de görev alabilmektedir^{35,36}. Kadınlarda en sık rastlanan kanser türlerinden biri olan meme kanserinin gelişiminde ya da önlenmesinde mikrokimerizmin etkisi üzerine yapılmış çalışmalar temel olarak mikrokimerizmin meme kanseri gelişimini önlediğini göstermektedir^{35,37}. Kimerizmin spontan kazanım yolu olan gebeliğin meme kanserinden koruyucu etkisi bilinmektedir. Gebeliğin bu etkisinin sadece hormonlardan değil, aynı zamanda gebelik sırasında fetüsten anneye geçen kimerik hücrelerin meme kanseri gelişim riskini azaltması sayesinde de olduğu düşünülmektedir^{8,18}. Mikrokimerik hücreler sadece kanser oluşumunu önlemede değil aynı zamanda hayatta kalma süresine ve tedaviye cevapta olumlu etkiler de yaptığı ortaya konulmuştur³⁸.

Gebelik öyküsü olan kadınlarda mikrokimerizmin çeşitli kanser türleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Meme kanseri üzerinde mikrokimerik hücrelerin etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar¹¹⁻¹³, tümör gelişimini baskı altına alma ve olumsuz klinik özellikleri azaltmada fetal mikrokimerizmin koruyucu rolünün olduğunu göstermiştir³⁹. Meme kanserli ve sağlıklı kadınlardan alınan kan örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda sağlıklı kadınlarda daha sık mikrokimerizme rastlanılmıştır^{7,11,12}. Bu çalışmalarda paröz (bir veya daha fazla doğum yapmış) kadınlarda görülen meme kanserinde kimerik hücrelerin allojenik etkisinin (kök hücre etkisinin) immün sürveyans (immün sistemin malign hücreleri yok etme özelliği) sağlayabileceği, ancak meme kanseri gelişen kadınların kazanılmış allojenik immün kaynaklarının az olabileceği öne sürülmüştür¹¹. Meme kanserinden korunmada fetal hücrelerin varlığı ve yapmış oldukları allojenik etkinin önemli olduğu saptanmıştır. Kimerizm her hücre sayısında koruyucu etkiye sahip olmakla birlikte yoğunluğu arttıkça koruyuculuk oranı da artabilmektedir¹³.

Estetik ya da tıbbi nedenlerle meme cerrahisi operasyonları geçiren kadınlarla yapılan çalışmalarda da mikrokimerizmin varlığı incelenmiştir. Örneğin; Gadi¹², meme kanseri olan ve

olmayan kadınlarla yaptığı araştırmasında sağlıklı kadınların meme dokusunda 3 kat daha fazla mikrokimerik hücrenin varlığını göstermiştir. Nemescu ve arkadaşları⁴⁰, meme cerrahisi operasyonu geçiren kadınlarla yaptıkları araştırmada, tümörlü doku, tümörün etrafındaki meme dokusu ve sağlıklı meme dokusundan örnekler alarak mikrokimerizmin varlığını incelemişlerdir. İnceleme sonucuna göre, hiç gebe kalmamış kadınların meme dokusunda doğal olarak fetal hücreye rastlanmazken, çocuğu olan tüm kadınların hem tümör dokusunda hem de tümöre yakın dokuda fetal hücre saptanmıştır. Buna ek olarak doğum yapmış kadınların yarıdan fazlasının sağlıklı meme dokusunda da mikrokimerizmin varlığı ortaya konulmuştur. Üç doku örneğinden elde edilen sonuçlara göre, fetal hücrelerin sayısı açısından anlamlı farklılık bulunduğu, hücre çoğunluğunun sırasıyla tümörlü doku, tümöre yakın meme dokusu ve sağlıklı meme dokusu olduğu saptanmıştır. Yazarlar, fetal hücre çoğunluğunun en fazla tümörlü dokuda bulunmasının nedenini, fetal hücrelerin tümörlü dokuda iyileştirme görevi üstlenmek olduğu şeklinde açıklamışlardır⁴⁰.

Danimarka'da ve Amerika'da meme kanserli kadınlarla yapılan bir çalışmada mikrokimerizmin varlığı gösterilmiş ve sağlıklı kadınlarda meme kanserli kadınlara göre daha yüksek oranda fetal hücre varlığı saptanmıştır^{7,41}. Sağlıklı kadınlarla, meme kanseri olan kadınlarda fetal mikrokimerizmin varlığının araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kadınlarda fetal hücre sayısı daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında fetal hücre sayısı, sahip olunan çocuk sayısı, kanserin evresi ve kanserin sağ ya da sol meme orijinli olması açısından bir anlamlılık saptanmamıştır. Buna karşın, ilk doğumunu 30 yaşından önce yapmış kadınlarda, ilk doğumunu 30 yaş sonrası yapmış kadınlara oranla, fetal mikrokimerizmin daha sık olduğu ve bu kadınlarda karsinoma insidansının daha az görüldüğü belirtilmiştir³⁷. Meme kanserli kadınlarla yapılan başka bir çalışmada ise tanı konulmuş 89 kadın 13 yıl boyunca izlenmiş ve mikrokimerizmin var olduğu kadınlarda olmayan kadınlara göre tanı konulduktan sonra 10 yıllık hayatta kalma oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir³⁶.

Sonuç

Meme kanseri ve mikrokimerizm ile ilgili yapılan çalışmalar, paritenin meme kanseri riskini azaltmada etkili olduğunu belirtmektedir. Bu etki, özellikle ilk doğumlarını 30 yaşından önce yapan kadınlarda daha belirgindir. Literatürdeki kısıtlı bilgiler, 30 yaşından önce doğum yapmanın, kadınları meme kanserinden koruyan mikrokimerik hücre geçişini artırdığını göstermektedir. Bu bilgilerin kadın sağlığı hemşireleri tarafından bilinmesi ve kadınların ilk doğumlarını yirmili yaşlarda yapmaları konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bir

kadın için gebelik ve doğuma ait tüm risklerin en az olduğu yaşlar yirmili yaşlardır. Bunun yanı sıra mikrokimerizmin meme kanseri üzerindeki rolünün incelendiği çalışmaların daha fazla yapılması da önemlidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Erişim Tarihi: 24.03.17 Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim Tarihi: 22.05.17 Available from: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-d%C3%BCnya-kanser-istatistikleri-yay%C4%B1nland%C4%B1.html>
3. World Cancer Research Fund International (WCRF). Erişim Tarihi: 22.05.17. Available from: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>
4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara 2015.
5. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev.* 2004;3:454-63.
6. İleri T. Transfüzyonla ilişkili mikrokimerizm. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi. Kongre kitabı. 2007;74-80
7. Dhimolea E, Denes V, Lakk M, Al-Bazzaz S, Aziz-Zaman S, Pilichowska M et al. High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer. *Int J Cancer.* 2013;133:835-42.
8. Özmen Ş, Danış R, Altıntaş A, Bayan K, Yılmaz Ş. Tıpta güncel bir muamma: mikrokimerizm. *Nobel Medicus.* 2006;2:4-9.
9. Dalva K. Kimerizm ve kimerizm tayin yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Oncology-Special Topics.* 2009;2:12-9
10. Tunç E. Bebek anneyi yeniler mi? *Bilim ve Teknik Dergisi.* 2007; 76-80.
11. Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67:9035-8.
12. Gadi VK. Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:241-4.
13. Geck P. Symptomatic detection of chimerism Y does it matter? *Chimerism.* 2013;4:144-6.
14. O'Donoghue K. Fetal microchimerism and maternal health during and after pregnancy. *Obstet Med.* 2008;1:56-64.
15. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol.* 2012;33:421-7.
16. Khosrotehrani K., Bianchi D. Multilineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci.* 2005; 118:1559-63.
17. Cirello V, Fugazzola L. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal

- cancers. *J Cancer Res Clin.* 2016;142:1697–704
18. Usluoğulları B, Köşüş A, Köşüş N, Hızlı D, Akçal B, Altındış Bal A. Her yönüyle mikrokimerizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology Obstetrics.* 2013;23:92-8.
 19. Stelzer IA, Thiele K, Solana ME. Maternal microchimerism: lessons learned from murine models. *J Reprod Immunol.* 2015;108:12–25.
 20. Partovi Meran HE, Oskay Ü. Gebelik dönemi ve kök hücre mucizesi. *Florance Nightingale Hemşirelik Dergisi.* 2016; 24:181-90.
 21. Sunami R, Komuro M, Yuminamochi T, Hoshi K, Hirata S. Fetal cell microchimerism develops through the migration of fetus-derived cells to the maternal organs early after implantation. *J Reprod Immunol.* 2010;84:117–23.
 22. Boddy AM, Fortunato A, Wilson Sayres M, Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays.* 2015;37:1106–18.
 23. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion.* 2001;41:1524-30.
 24. Adams Waldorf KM, Gammill HS, Lucas J, Aydelotte TM, Leisenring WM. Dynamic changes in fetal microchimerism in maternal peripheral blood mononuclear cells, CD4+ and CD8+ cells in normal pregnancy Placenta. 2010;31:589-94.
 25. Chamley LW, Holland OJ, Chen Q, Viall CA, Stone PR, Abumaree M. Review: Where is the maternofetal interface? *Placenta.* 2014;35(Suppl):S74-80.
 26. Georgiades P, Ferguson-Smith A, Burton G. Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placentae *Placenta.* 2002;23:3-19.
 27. Mayhewa TM, Barker BL. Villous trophoblast: morphometric perspectives on growth, differentiation, turnover and deposition of fibrin-type fibrinoid during gestation. *Placenta.* 2001;22:628-38.
 28. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı ve Hemşireliği, 12 basım. Ankara, Nobel Kitabevi, 2012.
 29. Kolialexi A, Tsangaris GTH, Antsaklis A, Mavrou A. Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1022:113-8.
 30. Leduc M, Aractingi S, Khosrotehrani K. Fetal cell microchimerism, lymphopoiesis, and autoimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009;57:325-9.
 31. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet.* 1998;351:559-62.
 32. Demirbek B, Yurt E. Mikrokimerizm psikiyatri araştırmalarında kendine yer bulabilir mi? *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry.* 2011;3:296-308.
 33. Boyon C, Collinet P, Boulanger L, Rubod C, Lucot JP, Vinatier D. Fetal microchimerism: benevolence or malevolence for the mother? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:148-52.

34. Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Hum Reprod Update*. 2004;10:497-502.
35. Kallenbach LR, Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism and cancer: a nexus of reproduction, immunology and tumor biology. *Cancer Res*. 2011;71:8-12.
36. Kamper-Jørgensen M. Microchimerism and survival after breast and colon cancer diagnosis *Chimerism*. 2012;3:72-3.
37. Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G, Gadi VK. In situ breast cancer and microchimerism. *Sci Rep*. 2013;3:2192.
38. Sawicki JA. Fetal microchimerism and cancer. *Cancer Res*. 2008;68:9567-9.
39. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PLoS One*. 2008;3:1706.
40. Nemescu D, Ursu RG, Nemescu ER, Negura L. Heterogeneous distribution of fetal microchimerism in local breast cancer environment. *PLoS One*. 2016;25;11:7675.
41. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, Hjalgrim H, Kroman N, Rostgaard K et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:2227- 35.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuğba Dündar
Adnan Menderes Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD
Email: tugbadndr@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 12.07.2017**Kabul tarihi/Accepted:** 26.09.2017