

Otoimmün tiroid hastalıkları ve fetüse ait mikrokimerizm

Azize Yasemin GÖKSU

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., ISPARTA

ÖZET

Gebelik esnasında, plasenta yoluyla, hematopoetik hücrelerin iki taraflı geçişi olmaktadır. Fetüse ait hücrelerin, anne kanına ulaştıkları ve annenin çeşitli dokularına nüfuz ettikleri iyi bilinmektedir (fetüse ait mikrokimerizm). Bir bireyde, genetik olarak farklı bir bireyden alınmış az miktarda DNA ya da hücrenin var olma durumuna “mikrokimerizm” denmektedir.

İnsanlarda, otoimmün tiroid hastalıklarının (OTH) seyir ve ciddiyetinin, gebelikten etkilendiği iyi bilinmektedir; gebelik esnasında OTH'nın baskılanıp, doğum sonrası dönemde ise başlaması ya da alevlenmesi buna bir kanıttır. Gebelik esnasında, tiroid otoantikörleri ve Graves hastalığı, baskılanma eğiliminde iken; kadınların yüksek bir oranı (%8-10), otoimmün (Hashimoto's) tiroidite ya da Graves hastalığına doğumdan 3-12 hafta sonra yakalanmaktadır. Ek olarak, OTH, doğurganlığı ve gebeliğin akibetini de etkilemekte ve fetüs kayıplarına yol açabilmektedir. Ancak, OTH'nın bu etkilerinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Otoimmün hastalıklarla, kronik graft-versus-host reaksiyonu arasındaki bazı klinik benzerlikler, kadınlarda çocuk sahibi olma dönemini takiben otoimmün hastalıkların artmış insidansı ve mikrokimerizmin anne kanı ya da dokularında uzun dönem varlığını sürdürmesi, otoimmün hastalıkların patogeneğinde mikrokimerizmin rol oynayabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu derlemede, OTH'nın üzerinde mikrokimerizmin muhtemel rolü hakkında en son bilgilere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, mikrokimerizm, otoimmün tiroid hastalıkları

Autoimmune thyroid diseases and fetal microchimerism

ABSTRACT

During pregnancy, bi-directional trafficking of hematopoietic cells occurs through the placenta. Fetal cells are known to reach the maternal circulation and infiltrate a variety of tissues (fetal microchimerism). The presence of a small population of cells or DNA in one individual that derives from another genetically distinct person is referred to as microchimerism.

In humans, the course and severity of the autoimmune thyroid diseases (AITD) is well known to be affected by pregnancy as evidenced by disease suppression during pregnancy and initiation / exacerbation in the postpartum period. Although thyroid autoantibodies and Graves' disease itself tend to be suppressed during pregnancy, a high percentage (8–10 %) of women develop autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis or Graves' disease 3–12 months after delivery. Furthermore, AITD affect both fertility and pregnancy outcome and cause fetal loss. However, the mechanisms of this influence have not been fully understood. The clinical similarities between some features of autoimmune diseases and the chronic graft versus host disease, the increased incidence of autoimmune diseases in women after childbearing age, and the long-term persistence of microchimerism in maternal blood / tissues have raised the hypothesis that microchimerism could be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. Here we have reviewed recent information on the possible role of fetal microchimerism in autoimmune thyroid disease.

Key Words: Autoimmune thyroid diseases, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, microchimerism, pregnancy

GİRİŞ

Gebelik esnasında, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçmektedirler ve sıklıkla yıllar sonrasında bile annenin kan dolaşımında ya da dokularında varlıklarını devam ettirmektedirler (1,2). Anne kanında nispeten az miktarda fetüse ait hücre bulunmaktadır. En sık tespit edilen değer, anne kanının mililitresine 1 hücre düştüğü yönündedir (3). Anneye ait

hücreler de, fetüs dolaşımında tespit edilebilmektedir (4).

İnsanlarda bu karşılıklı hücre geçişi, gebeliğin 4. haftası gibi erken bir dönemde, erkek DNA'sına bakılarak tespit edilebilmektedir (5). Anne kanında, fetüse ait hücrelerin çok geniş bir yelpazesi tespit edilmiştir; bunlar trofoblastları, CD34⁺ ve CD34⁺ CD38⁺ hücreleri, hematopoetik öncül hücreleri, mezenkimal kök hücreleri,

çekirdekli eritroblastları, T ve B lenfositleri, monositleri ve doğal öldürücü hücreleri içermektedir. (2,6).

Mikrokimerizm, bir bireye ait az sayıda hücre yada DNA'nın başka bir bireyde barındırılmasını ifade etmektedir. Mikrokimerizmin en sık kaynağı gebeliktir (6). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, otoimmün tiroid hastalıkları (OTH) da üretkenlik çağındaki kadınları etkilemektedir. OTH, sıklıkla doğum sonrası dönemde başlamakta ya da alevlenmektedir (7). Otoimmün hastalıklarla kronik graft-versus-host hastalığının bazı klinik benzerlikleri, otoimmün hastalıkların çocuk sahibi olma dönemindeki kadınlarda artmış insidansı ve mikrokimerizmin uzun dönem varlığını sürdürmesi, bu hastalıkların patogeneğinde mikrokimerizmin rol oynayabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır (8). Birçok çalışmanın neticesi olarak, araştırmacılar şu fikri öne sürmüşlerdir; fetüse ait bağışık hücreler, anneye ait antijenlere karşı reaktif olabilmekte ve böylece, bir graft-versus-host reaksiyonunu tetikleyebilmektedirler. Bu da otoimmün hastalıkların başlamasında ya da alevlenmesinde etkin bir mekanizma gibi görünmektedir. (9).

GEBELİK VE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Gebelik ile OTH arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (10). Gebelik esnasında, plasental bağışıklıkta baskılanma, OTH'nın aktivitesini azaltmaktadır ve OTH grubuna dahil olan Graves hastalığının iyileşme döneminde olduğu gibi, ana tiroid otoantijenlerine (tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO), Tiroid Stimüle edici Hormon-Tirotropin-reseptörü (TSHR)) karşı otoantikör titrelerinde azalma görülmektedir (7,11,12). Diğer yandan, doğum sonrası dönemde, OTH'nın ilk kez ortaya çıkması ya da var olan hastalığın alevlenmesi de sık görülmektedir (7). Tiroid otoantikörlerinin titresinde artış, CD4⁺/CD8⁺ T hücre oranının tersine dönmesi ve sitokin

profillerinde değişim, doğum sonrası dönemde sıklıkla gözlenmektedir (13). Jansson ve ark., Graves hastalığının, gebelik esnasında belirgin olarak baskılandığını ve çocuk sahibi olma dönemindeki Graves hastalarının %60'ına yakınının, hastalığa, doğumdan sonraki ilk 1 yıl içinde yakalandıklarını rapor etmişlerdir (14). Ek olarak, gebe kadınların yaklaşık % 8-10'unda postpartum (doğum sonrası) tiroiditine rastlanmaktadır ve TPO otoantikörlerinde % 40'ın üzerine varan bir artış gözlenmektedir (15).

Doğum sonrası görülen bu artmış OTH insidansı, genel olarak, gebelik esnasında ve sonrasında bağışıklığın değişime uğramasına atfedilmektedir (16), ancak etkili olan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır.

MİKROKİMERİZM VE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

Otoimmün hastalıklar, seksenin üzerinde hastalığın heterojen bir grubudur ve bireyin kendi dokusuna yönelmiş patolojik bağışık yanıtlar ile karakterizedir (6). Bu hastalıklar, kadınlarda erkeklere oranlara daha yaygın olarak görülmektedir. OTH, gebelikle önemli derecede ilişkisi olduğu en iyi belirlenmiş otoimmün hastalık gruplarından birisidir (17).

OTH'da görülen antijenler, TSHR, Tg ve TPO gibi birincil tiroid antijenleridir. TSHR'ye karşı otoimmünite gelişmiş vakalarda, tiroisitler aşırı uyarılmakta ve aktifleşen otoantikörlere ikincil olarak, aşırı tiroid hormonu üretmektedirler (Graves hastalığı). Tg ve TPO'ya karşı otoimmünite gelişmesi ise, en aktif olarak Hashimoto hastalığında görülmektedir. Bu hastalıkta, tiroid hücreleri apoptoza uğrar ve hastalık, yoğun lenfositik infiltrasyon ve germinal merkezler ile karakterizedir. Tiroisitlerin kaybına bağlı olarak, tiroid hormon sentezi, dereceli olarak azalmaktadır (18).

Srivatsa ve ark., tiroid hastalıklarının kadınlarda erkeklere oranla daha sık

görülmesinden ve tiroiditin sıklıkla doğum sonrası dönemde alevlenmesinden yola çıkarak, fetüse ait hücre mikrokimerizmi ile tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdılar. Çeşitli tiroid hastalıklarından dolayı tiroidektomi yapılmış 29 kadının cerrahi örnekleri üzerinde çalıştılar. X ve Y kromozomlarına özgül probler kullanarak, floresan in-situ hibridizasyon analizi sonuçlarına göre, 16 hastanın tiroid kesitlerinde, erkek fetüse ait hücreleri tespit ettiler, ancak kontrollerde erkek hücrelerine hiç rastlamadılar. Erkek hücrelerini, inflamatuvar tiroid hastalıklarıyla sınırlı olmayarak, tüm tiroid hastalıklarında tek tek ya da kümeler halinde gördüler. Progresif genişleyen bir guatrı olan bir hastada ise, tiroide yakından yapışmış ve geride kalan tiroid dokusundan ayırt edilemeyen tam farklılaşmış erkek tiroid foliküllerini gözlemlediler. Srivatsa ve ark., elde ettikleri bulgulara dayanarak, tiroid hastalıkları ile fetüse ait hücre mikrokimerizmi arasında bir ilişki olduğu sonucuna vardılar. Buna ilaveten, fetüse ait kök hücrelerin, yeni konakları olan annelerinde, uygun çevresel ve gelişimsel etkenler altında, olgun tiroid foliküllerine farklılaşma kapasiteleri olabileceğini de ileri sürdüler. (19).

Hashimoto hastalığı üzerinde yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yaygın lenfositik infiltrasyon, az miktarda kolloid içeren, boyutları küçük tiroid folikülleri ve tiroid parankiminin yerini alan fibrozis ile karakterize bir kronik otoimmün tiroidit olan bu hastalığın (20), orta yaşlı kadınlarda daha yaygın görüldüğü ve doğumdan sonra şiddetlenme eğiliminin olduğu iyi bilinmektedir. Bu yüzden, yakın zamanda Hashimoto hastalığının potansiyel bir etyolojik faktörü olarak fetüse ait mikrokimerizmden bahsedilmesi, şaşırtıcı değildir. (21). Klintschar ve ark., 2001 yılında yaptıkları çalışmalarında, 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. Nodüler

guatrı olan 25 hastadan oluşan kontrol grubunda ise, mikrokimerizm sadece 1 hastada tespit edilmiştir. Klintschar ve ark., annenin tiroid dokusuna yerleşen fetüse ait hücrelerin, tiroid içi graft-versus-host reaksiyonuna neden olarak, kronik inflamasyon, hormon salınımı gibi etkilerle, Hashimoto tiroiditinin etyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (22).

Diğer bir otoimmün tiroid hastalığı olan Graves hastalığı, hipertiroidizm, difüz guatr ve/veya pozitif serum TSH-reseptör antikoları ile karakterizedir (23). Yukarıda bahsedildiği gibi, Graves hastalığındaki hipertiroidizm, sıklıkla gebelik esnasında gerilemekte ve doğumdan sonra ise alevlenmektedir. "Anne dolaşımındaki ve dokularındaki fetüse ait hücreler, otoimmün tiroid hastalığının dekresendo-kresendo paternini etkileyebilir" hipotezinden yola çıkarak, Ando ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmayla, tiroid içi fetüse ait mikrokimerizmin Graves hastalığı olan kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (24).

Renne ve ark., 25'i Hashimoto tiroiditi, 15'i Graves hastalığı, 9'u nodüler/difüz foliküler adenomu olan, erkek çocuk doğurmuş 49 kadının cerrahi ile çıkarılmış tiroid örneklerini immünohistolojik olarak analiz ettiler. Floresan in situ hibridizasyon ile X-kromozom- ve Y-kromozom-özgül boyama yaptılar. Y-kromozom-özgül boyanma oranları, OTH'da (%60 Hashimoto tiroiditi ve %40 Graves hastalığı), folliküler adenomlara (%22.2) kıyasen daha yüksek olarak tespit edildi (25).

Yine, Imaizumi ve ark., fetüse ait mikrokimerizm ile otoimmün tiroiditler arasında muhtemel bir ilişkiyi saptayabilmek amacıyla, deneysel otoimmün tiroidit oluşturdukları gebe farelerin kan dolaşımı ve tiroid bezlerinde, fetüse ait hücre varlığını araştırdılar. Bunun için, gebelik ve gebelik sonrası dönemde fetüse ait erkek hücreleri tespit etmede, kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) – ELIZA (Enzyme-

Linked Immunosorbent Assay) ile Y kromozomu üzerindeki SRY lokusunu (Y kromozom- özgül DNA) elde etme yolunu seçtiler. Çalışma, yaklaşık 10^5 kadın hücresi başına 1 erkek hücresi düşecek duyarlılıkta idi. Tg ile bağışıklanmış gebe farelerin, gebelik esnasında ve gebelikten 5 hafta sonra, tiroid bezlerinde fetüse ait hücrelerin biriktiği ve annenin tiroid bezlerine göç eden bu hücrelerin $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücreler, T hücre dizisi ve dendritik hücre dizisi olabildiğini rapor ettiler. Ayrıca, iltihaplı tiroid bezinin, fetüse ait hücrelerin (T hücreler ve dendritik hücreler dahil), birikimine uygun olduğunu; bu aktif bağışık hücrelerin, gebelikte ve gebelik sonrası dönemde, otoimmün tiroiditler üzerinde, büyük çapta düzenleyici etkilerinin olabileceğini de rapor etmişlerdir. Ek olarak, Tg ile bağışıklanmış gebe farelerin dolaşımında ve tiroid bezlerinde fetüse ait hücre elde etmeleri neticesinde, fetüse ait mikrokimerizmin, sadece DNA fragmanları olmayıp, fetüse ait tam bir hücre olduğunu bildirmişlerdir (26). Imaizumi ve ark., yaptıkları bu çalışmayla, fetüse ait hücrelerin neden olduğu mikrokimerik durumun, OTH'nın patogenezinde potansiyel bir role sahip olabileceğini destekleyerek, diğer çalışmaları kuvvetlendirmişlerdir. Son yıllarda, sistemik sklerozis, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve primer biliyer siroz gibi diğer otoimmün hastalıklar üzerinde yapılan birçok çalışma, benzer bulgularla sonuçlanmış ve otoimmün hastalıklarla mikrokimerizm arasında önemli bir ilişki olabileceği fikrini desteklemişlerdir (27-40).

SONUÇ

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH)'nın etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. OTH'nın gelişimine, hem genetik, hem de çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma, enfeksiyöz ajanların OTH patogenezinde direkt ya da dolaylı olarak yer aldığını vurgulamıştır.

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinin bazı enfeksiyöz ajanlarla (örn, Yersinia enterocolitica, retrovirüsler) ilişkisi gösterilse de kesin sonuca varılamamıştır.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma doğrultusunda, OTH'nın patogenezinde, fetüse ait mikrokimerizmin yer alması, kuvvetli bir ihtimal haline gelmiştir. Diğer bir deyişle, kadınlarda görülen, "otoimmün hastalıklar" olarak adlandırılan hastalıkların, aslında plasentadan geçen fetüse ait hücrelere bağlı bir kronik graft-versus-host reaksiyonunun sonucu olup, gerçekte otoimmünden ziyade "alloimmün" olabileceği ihtimali ortaya çıkmıştır. Yapılan birçok çalışmada, OTH'ya sahip kadınların kan ya da tiroid dokuları ile, kontrol sağlıklı kadınlarıki fetüse ait hücre miktarı açısından kıyaslandığında, OTH'da fetüse ait hücre sayısı yüksek olarak saptanmıştır.

Son yıllarda, her ne kadar fetüse ait mikrokimerizmin, OTH patogenezinde yer alabileceğini düşündüren birçok çalışma yapılmış olsa da; fetüse ait hücrelerin tiroid otoimmünitesini hangi mekanizmalarla etkilediği ve OTH'nın düzenlenmesinde fetüse ait hücre etkileşimlerinin nasıl rol aldığına dair çok az çalışma mevcuttur. Bu mekanizmaların içinde, self-antijenlerin değiştirilmesi, poliklonal T hücre aktivasyonu, self-molekülleri taklit etme, immün-kompleks oluşturma, tiroid epitel hücreleri üzerinde MHC (Major Histocompatibility Complex) moleküllerinin ekspresyonunu uyarma, vs. gibi birbirinden farklı birçok mekanizmanın yer alması muhtemeldir. Bunların aydınlığa kavuşturulabilmesi için, standardize ve duyarlı metotlar kullanılarak, daha ileri araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bununla beraber, mikrokimerizmin otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde katılıp katılmadığı, katılıyorsa hangi mekanizmaların yer aldığı sorusuna cevap alabilmek için yeni çalışmalar yapılırken, çevresel ya da enfeksiyöz tetikleyiciler ve konağa ait olan ve olmayan hücrelerin HLA (İnsan -

Human- Lökosit Antijeni) ilişkileri gibi diğer faktörler de, araştırmacılar tarafından göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konuda yapılan her çalışmanın, harcanan en küçük emeğin ve elde edilen her yeni verinin, ileride otoimmün tiroid hastalıklarına yönelik yeni terapötik, tanısal ve önleyici stratejilerin gelişimine katkıda bulunacağı göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. 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 U S A*. 1996; 93(2):705-8.
2. Aractingi S, Uzan S, Dausset J, Carosella ED. Microchimerism in human diseases. *Immunol Today*. 2000; 21(3):116-8.
3. Shulman LP. Fetal cells in maternal blood. *Curr Womens Health Rep*. 2003; 3(1):47-54.
4. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Bianchi DW. Maternal cell microchimerism in newborn tissues. *J Pediatr*. 2003; 142(1):31-5.
5. Thomas MR, Williamson R, Craft I, Yazdani N, Rodeck CH. Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy. *Lancet*. 1994; 343:413-4.
6. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev*. 2004; 3(6):454-63.
7. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*. 1999; 9:675-84.
8. Turco AE, Bambara LM. Pregnancy, microchimerism and autoimmunity: an update. *Lupus*. 2004; 13(9):659-60.
9. Ando T, Davies TF. Postpartum Autoimmune Thyroid Disease: The Potential Role of Fetal Microchimerism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(7):2965-71.
10. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; 31(2):257-85.
11. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18(2):303-16.
12. Kung AW, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:514-8.
13. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:645-53.
14. Jansson R, Dahlberg PA, Winsa B, Meirik O, Safwenberg J, et al. The postpartum period constitutes an important risk for the development of clinical Graves' disease in young women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987; 116:321-5.
15. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid*. 1999; 9:705-13.
16. Abs R, Martin M, Blockx P. Changes in serum thyroid hormone autoantibody concentrations during pregnancy: a case report. *Horm Res*. 1991; 35(5):205-7.
17. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1982; 306:849-52.
18. Ando T, Davies TF. Postpartum Autoimmune Thyroid Disease: The

- Potential Role of Fetal Microchimerism . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(7):2965-71.
19. 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.
 20. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335(2):99-107.
 21. Karabinas CD. Thyroid disorders and pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 1998; 18(6):509-15.
 22. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6):2494-8.
 23. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion E, Davies TF, Greenberg DA. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. I. Selected immunoregulatory genes. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1580-4.
 24. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7):3315-20.
 25. Renne C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5810-4.
 26. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*. 2002; 143:247-253.7. Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A, Yamazaki S. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res*. 2001; 293(8):387-91.
 27. Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, Pang JM, Guthrie KA, 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(3):906-14.
 28. Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 ;41(5):490-5.
 29. Fanning PA, Jonsson JR, Clouston AD, Edwards-Smith C, Balderson GA, et al. Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2000; 33(5):690-5.
 30. Abbud Filho M, Pavarino-Bertelli EC, Alvarenga MP, Fernandes IM, Toledo RA, et al. Systemic lupus erythematosus and microchimerism in autoimmunity. *Transplant Proc*. 2002; 34(7):2951-2.
 31. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(17):1186-91.
 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. Artlett CM, Cox LA, Ramos RC, Dennis TN, Fortunato RA, et al.

- Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2002; 103(3 Pt 1):303-8.
34. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. *J Immunol.* 2000; 164:5545-8.
35. Lambert NC, Stevens AM, Tylee TS, Erickson TD, Furst DE, Nelson JL. From the simple detection of microchimerism in patients with autoimmune diseases to its implications in pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 945:164-71.
36. Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, Bianchi DW. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2107-11.
37. Kuroki M, Okayama A, Nakamura S, Sasaki T, Murai K, et al. Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:1041-6.
38. Tanaka A, Lindor K, Gish R, Batts K, Shiratori Y, et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1999; 30:833-8.
39. Miyashita Y, Ono M, Ono M, Ueki H, Kurasawa K. Y chromosome microchimerism in rheumatic autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 655-6.

Yazışma Adresi :
Dr. Azize Yasemin Göksu
İstiklal Mah. Fatih Sk. No: 21/5
32300, Isparta
Faks: 0 246 212 00 73
E-mail Adresi: yasemin_goksu@yahoo.com