

Her Yönüyle Mikrokimerizm

All Aspects of Microchimerism: Review

Betül USLUOĞULLARI,^a
Aydın KÖŞÜŞ,^a
Nermin KÖŞÜŞ,^a
Deniz HIZLI,^a
Banu AKÇAL,^a
Ayşe ALTINDIŞ BAL^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Betül USLUOĞULLARI
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drbetuls@hotmail.com

ÖZET Mikrokimerizm, bireyin kendisine ait olmayan, başka bir bireyden kaynaklanan yabancı hücrelerin veya DNA parçalarının bireyin dokularında veya dolaşımındaki varlığıdır. Mikrokimerizmin en sık nedeni gebelik olmakla birlikte kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu da nedenler arasında yer almaktadır. Fetal DNA veya hücrenin maternal dolaşımında varlığı fetomaternal mikrokimerizm olarak tanımlanır. Fetal hücre veya DNA'nın maternal dolaşıma geçişinin, erken gebelik haftalarında başladığı ve artan gestasyonel yaş ile maternal dolaşımdaki varlığının arttığı belirtilmiştir. Fetal mikrokimerik hücreler en erken gebeliğin 4-5. haftalarında maternal kanda tespit edilmiştir. Feto-maternal mikrokimerizm elektif gebelik terminasyonundan ve tekrarlayan gebelik kayıplarından sonra da rapor edilmiştir. Mikrokimerik fetal hücrelerin birçok organ ve dokuda kolonize olabileceği düşünülmektedir. Fetüste az miktarda bulunan maternal hücre veya DNA materno-fetal mikrokimerizm olarak bilinir. Fetüste, anneye ait eritrositlerin ve lökositlerin varlığını ve konjenital anomalili erkek bebeklerin periferik kanında XX karyotipli hücreleri tespit eden çeşitli çalışmalar vardır. Gebelik sırasında bu iki yönlü kimerik hücre geçişi sistemik skleroz, primer bilier siroz, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, Tip 1 diyabet, tirodit ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıkların ve gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, preeklampsi, kanserler, hepatit C, tiroid adenomları, multinodüler guatr gibi otoimmün olmayan hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Mikrokimerizm, hastalıkların patogenezinin açıklanmaya katkı sağlayacak ve tedavisinde umut vadedecek, noninvasiv prenatal tanı yöntemi olarak da kullanılabilir, aydınlatılmayı bekleyen güncel bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalıklar; kimerizm; fetus

ABSTRACT Microchimerism is the presence of a small amount of foreign cells or DNA within the tissues or circulation of an individual. The most common source of microchimerism is pregnancy. Microchimerism can also occur due to blood transfusions, organ transplants. The presence of low numbers of fetal cells or DNA in mother is known as fetal-maternal microchimerism. The presence of low numbers of fetal cells or DNA in mother is known as fetal-maternal microchimerism. Fetal microchimeric cells (MC) is detectable in maternal blood as early as 4-5 weeks gestational age. However, the frequency of these cells in fetal circulation declines with advancing gestational age. Fetal-maternal microchimerism has been reported after electively terminated pregnancies and patients with recurrent spontaneous abortions. Microchimeric fetal cells are thought to have the ability to colonize multiple tissues and organs. The presence of low numbers of maternal cells or DNA in offspring is known as maternal-fetal microchimerism. There are several reports about the detection of maternal erythrocytes and leukocytes in the fetus, and cells carrying the XX karyotype have been detected in the peripheral blood of a male baby with congenital abnormalities. These observations, together with the bi-directional trafficking of cells during pregnancy, have suggested the possible role of fetal-maternal or maternal-fetal microchimerism in the pathogenesis of some autoimmune diseases such as systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, type 1 diabetes mellitus, thyroiditis and rheumatoid arthritis. Also the role of microchimeric cells in the pathogenesis of non-autoimmune diseases such as polymorphic eruptions of pregnancy, pre-eclampsia, cancers, hepatitis C, thyroid adenoma and multinodular goitre, is still controversial. Future studies will have to address the identification of infiltrating microchimeric cells, the functions of these cells, and the consequences of treatments of autoimmune disease on microchimerism, before fully determining the role of this phenomenon in human diseases and it may be used as a method of non-invasive prenatal diagnosis in the future.

Key Words: Autoimmune diseases; chimerism; fetus

Mikrokimerizm, bireyin kendisine ait olmayan, başka bir bireyden kaynaklanan yabancı hücrelerin veya DNA parçalarının bireyin dokularında veya dolaşımındaki varlığıdır. Bu yabancı hücrelerin, yeni konaklarında yıllarca, hatta yaşam boyu sebat ettiği gösterilmiştir. Mikrokimerizmin etiolojisindeki en sık neden gebeliktir. Gebelik esnasında, hematopoetik hücrelerin iki yönlü geçişi olur ve bu mikrokimerik hücrelerin varlığı hem annede hem de fetüs de dekatar boyunca devam eder. Diğer doğal mikrokimerizm kaynağı spontan veya indüklenmiş abortuslardır. Ayrıca bu yabancı hücrelerin, organ transplantasyonu ve kan transfüzyonu sırasında, konağa veya intrauterin hayatta ikizden ikize geçişi söz konusudur.¹ Cinsel ilişki sırasında geçiş olabileceği düşünülse de henüz yeterince çalışma yapılmamıştır.

Kimerizm, doğal yol dışında, 'iyatrojenik' olarak da meydana getirilebilir. Kronik Graft-Versus-Host hastalığı (GVHH)'nın, bazı otoimmün hastalıklarla benzer özelliklere sahip olduğu iyi bilinmektedir. GVHH, hematopoetik kök hücre naklinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan, kimerizmin iyatrojenik bir formudur.² İnsan lökosit antijeni (HLA) II sınıfı genler, kişinin kendine ait olmayan moleküllerin tanınmasından sorumlu, bağışıklık yanıtının merkezini oluşturan kritik belirleyicilerdir. HLA II; HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç gen ailesinden oluşur. Bazı HLA II sınıfı moleküllerin çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. HLA sınıf II genlerinin, bazı otoimmün hastalıklar ve kronik GVHH ile ilişkisinde olduğu gibi, benzer mekanizma ile mikrokimerizmin patogenezinde de rol alabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipotez kanıtlandığı takdirde, doğumdan sonra bazı otoimmün hastalıkların görülme sıklığındaki artış ve kadınlarda bazı otoimmün hastalıkların neden daha sık görüldüğü açıklanabilir.

Gebelik sırasında, anne ve fetüs arasındaki iki yönlü hücre veya DNA geçişi tespit edilmiştir ve bu durum kimerik hücrelerin sistemik skleroz, primer biliyer siroz, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, tip 1 diyabet, tiroitit ve romatoid art-

rit gibi bazı otoimmün hastalıkların patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür.³

Aynı zamanda mikrokimerizmin, gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, preeklampsi, kanser (serviks, meme, tiroid, akciğer, kolon, uterus, overyan, hematolojik kanserler ve melanoma), hepatit C, tiroid adenomları ve multinodüler guatr patogenezi üzerindeki etkisi de tartışılmaktadır.

Öte yandan birçok çalışmanın desteklediği hipotezlerden biri de fetal mikrokimerik hücrelerin, progenitor hücre kaynağı olarak gençleşmede, annenin dokularının onarımında veya malign hücrelerin immün gözetiminde rol oynayabileceğidir.⁴⁻¹² Bu hücreler, anöploidi ve diğer genetik hastalıkların prenatal tanısı için kullanılabilir.¹³ Amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi prenatal tanıda kullanılan invaziv yöntemlere eşlik eden risklerin olmaması ve tüm yaş grubu gebelerde genetik tanı açısından benzer duyarlılıkta olabileceği düşüncesi, bu alandaki çalışmalara yönelinmesine neden olmuştur.

FETAL MİKROKİMERİZM

Fetal DNA veya hücrenin maternal dolaşımda varlığı fetomaternal mikrokimerizm olarak tanımlanır. Önceki çalışmalar, fetal hücre veya DNA'nın maternal dolaşıma geçişinin, erken gebelik haftalarında başladığını ve artan gestasyonel yaş ile maternal dolaşımdaki varlığının arttığını belirtmiştir.¹⁴ Mikrokimerik fetal hücrelerin birçok organ ve dokuda kolonize olabileceği düşünülmektedir.¹⁵ Gebeliğin ilk trimesterinde, fetal kan bileşenleri birçok kök hücre tipini içermektedir. Maternal dolaşımda tespit edilen bazı fetal hücre tipleri trofoblastlar, CD3 41, CD3 81 hematopoetik progenitör hücreler, çekirdekli eritroblastlar ve lökositlerdir.

Fetal mikrokimerik hücreler en erken gebeliğin 4-5. haftalarında maternal kanda tespit edilmiştir.¹⁶ Feto-maternal mikrokimerizm elektif gebelik terminasyonundan ve tekrarlayan gebelik kayıplarından sonra da rapor edilmiştir.^{4,17} Bu durum, mikrokimerik fetal hücrelerin maternal dolaşıma girişinin plasental formasyondan önce başlayabileceği olasılığını düşündürmüştür.¹⁸

Yabancı DNA varlığının ve miktarının belirlenmesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılmaktadır ve yabancı hücrelerin ayrıştırılması floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile yapılmaktadır.¹⁹

Fetal mikrokimerik hücrelerin dokuda uzun süre kalıcılığının tanımlanması, çeşitli durumların açıklanmasında yeni araştırmalara ilgi alanı oluşturmuştur. Bu çalışmalar da, özellikle feto- maternal mikrokimerizmin otoimmün ve nonotoimmün hastalıkların patogenezindeki olası rolü üzerinde yoğunlaşmıştır.

OTOİMMÜN HASTALIKLARDA MİKROKİMERİZM

Çelişkili kanıtların varlığına rağmen, otoimmün hastalıkların patogenezinde fetal mikrokimerizmin rolü olabileceği düşünülmektedir.

Sistemik skleroz: Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi sistemik sklerozun, kadınlarda özellikle de reproduktif yaşlardan sonra, daha sık görülmesi mikrokimerizm açısından dikkat çekicidir. Sklerodermanın kliniği, hematopoetik hücre transplantasyonunun bir komplikasyonu olan kronik GVHH'ye benzerlik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, sistemik skleroz tanısı alan kadınların dalak, lenf nodu, adrenal bez ve cilt dokularında, kontrol grubunda olmayan fetal mikrokimerik hücreler tespit edilmiştir.²⁰ Nelson ve ark. sistemik skleroz tanısı alan kadınlarla, sağlıklı kadınları karşılaştırdı. Hastaların tamamı, tanı öncesi erkek çocuk doğurmuştu ve kontrol grubu da bu açıdan aynı özellikte seçildi. Sistemik skleroz tanısı alan kadınların periferik kan örneklerinde erkek DNA konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha sık ve daha çok miktarda tespit edildi. HLA II analizleri sonucunda çocuğa karşı maternal uyumun, sistemik skleroz grubunda kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçların aksine İspanyol ve Japon uyruklu sistemik skleroz tanısı olan hastalarda, hastalığın patogenezinde majör rolü olduğu saptanmamıştır.^{21,22} Çelişkili sonuçlara rağmen primer sistemik sklerozda mikrokimerizmin rolü mevcuttur.

Primer biliyer Siroz: Progresif posnatal biliyer atrezinin patogenezi ve nedeni tam olarak anlaşıl-

amamıştır. Biliyer atrezi karaciğerde yoğun lökosit infiltrasyon, hepatosit hasarı ve orta ve şiddetli fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. Primer biliyer siroz ve diğer karaciğer hastalarından alınan karaciğer doku örneklerinde yüksek oranda fetal Y kromozom sekansları bulunması fetal mikrokimerizmin primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklara yol açabildiğini düşündürmüştür.³

Multipl skleroz: Multipl skleroz, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı otoimmün bir hastalıktır. Beyin ve spinal kordu içeren duyu ve motor sinirlerin demiyelinizasyonu ile karakterizedir.²³ Multipl skleroz hastalarının aileleri ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın çevresel ve genetik risk faktörlerini belirlemede yararlı olduğu gibi, genetik geçişini aydınlatmakta da yararlı olabilir. Mikrokimerizmin multipl skleroz için bir risk faktörü olabileceğini öne süren hipotezler vardır.²⁴

Romatoid artrit: Bu konuda yapılan çalışmalara göre, fetal hücrelerin ve fetal hücrelerden elde edilen HLA peptitlerinin bu hastalık üzerine olumlu etkisi olabilir. HLA sınıf II molekülleri için, fetal-maternal uyumsuzluk ile gebeliğe bağlı artrit düzelme süreci arasında korelasyon bulunmuştur.²⁵ Artrit kliniği, fetüs ve annenin HLA sınıf II molekülleri arasındaki uyumsuzluk arttığında daha fazla düzelirken, benzerlik arttığında aktif kalmış hatta daha da kötüleşmiştir. Gebelikle oluşan mikrokimerizm, hastalık üzerinde olumsuz veya olumlu bir rol oynayabilir. Görülmüştür ki, konak ve konak olamayan hücrelerin HLA benzerliği, bu rol üzerinde oldukça belirleyicidir.

Hashimato ve Graves Tiroiditi: İlk kez postpartum dönemde ortaya çıkan otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün tiroiditlerde fetal mikrokimerizmin rolüne dikkat çeker. Çalışmaların çoğunda, otoimmün tiroid hastalığı olanların tiroid dokularındaki fetal mikrokimerik hücre miktarı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.²⁶ Hashimato tiroiditindeki olası teori; mikrokimerizmin oluşturduğu graft versus host reaksiyonu benzeri durumla açıklanmıştır. Bu reaksiyondan olası sorumlu aleller; HLA DQA1*0501, DQB1*0201 ve DQB1*0301 olarak düşünülmüştür.²⁷ Erkek fetüse sahip gebeliği olmuş ve tiroid dokusunda erkek

hücrelerin tespit edildiği kadınların, büyük bir kısmında hashimoto tiroiditi bulunmuştur.

DIĞER HASTALIKLARDA MİKROKİMERİZM

Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu: Gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkan ve gebelikten sonra kaybolan bir cilt döküntüsüdür. Bir çalışmada; gebeliğin polimorfik erüpsiyonu tanısı alan erkek fetüs taşıyan gebelerin cilt lezyonlarında erkek DNA'sı tespit edilmiştir.²⁸ Bu bulgular fetal hücrelerin gebelik süresince cilt dokusuna göç ettiğini ve gebeliğin cilt hastalıklarına yol açtığını düşündürmektedir.

Preeklampsi: Preeklampsi gebelikle ilişkili, etiyojisi tam olarak ortaya konulamamış sistemik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde fetal-maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Yakın dönemde yapılan birçok çalışmada, preeklampitik gebelerde fetal hücre ve hücreden bağımsız fetal DNA varlığı araştırılmıştır.²⁹ Preeklampitik gebenin periferik dolaşımında bulunan eritroblastların büyük bir kısmı fetal kaynaklıdır. Preeklampitik gebelerde, fetal hücrelerin plasental geçişi kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazladır. Artmış hücre geçişine ek olarak, preeklampitik gebelerde hücreden bağımsız DNA düzeylerinin de yükseldiği rapor edilmiştir.

Hipersensitivite pnömonisi: Kowalzik ve ark.na ait bir çalışmada, hipersensitivite pnömonisi ile mikrokimerizmin ilişkisi araştırılmıştır. Hipersensitivite pnömonisi olan hastaların kan dolaşımında, bronkoalveolar lavajlarında, akciğer dokularında bulunan fetal mikrokimerik hücre miktarı, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla olarak ölçülmüştür. Diğer bir dikkat çekici nokta ise fetal mikrokimerizmi olan hipersensitivite pnömonili hastaların pulmoner difüzyon kapasitesi, fetal mikrokimerizmi olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.³⁰

Kanserler: Bu hipotezi doğrulayan en önemli kanıtlar, servikal, meme ve tiroid kanserleri gibi tipik kadın kanser vakalarından elde edilmiştir. Bununla birlikte, yakın dönemde akciğer kanseri, melanom ve hematolojik kanserler gibi tümörleri

konu alan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinin sonucuna göre, servikal kanserli hastalardan alınan örneklerin tamamında erkek hücre varlığı tespit edilmiştir. Bu durum fetal mikrokimerizmin servikal kanserin patogeneğinde veya progresyonunda rol oynadığını düşündürmüştür.³¹ Hipoteze göre, dolaşımdaki fetal prekürsörler, serviks skuamoz hücre tabakasına göç edebilir ya da karsinojeneze verilen yanıt ile zarar görmüş dokunun onarımında rol oynayabilir.

Başka bir çalışmada, papiller tiroid kanserli kadınlarda yüksek oranda fetal mikrokimerizm varlığı tespit edilmiştir. İmmüno FISH çalışmalarına göre neoplastik dokuda CD45+/MHC II erkek hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında görev almaktadır ve Tg+/MHC II- hücreleri onarım fonksiyonuna sahiptir. Sonuç olarak ne CD45 ne de Tg mikrokimerik hücreler, progenitör hücreler gibi hematopoetik veya epitelyal hücrelere dönüşme yeteneğine sahip değildir. Tüm yakın dönem çalışmalar mikrokimerizmin tiroid kanserinde koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir.³² Fetal mikrokimerizm meme kanserine karşı da koruyucudur. Periferik kanda bulunan allojenik mikrokimerik fetal hücreler meme kanseri gelişim riskini azaltmaktadır. Bu durum ilk gebeliğin meme kanserine karşı koruyucu olduğu gerçeği ile uyumludur.⁹ Öte yandan gebelik sırasında ve gebelikten hemen sonra oluşan meme kanserli hastaların tümör stromasında fetal hücreler tespit edilmiştir. Benign meme lezyonlarında mikrokimerik hücrelerin yokluğu, bu hücrelerin karsinojenezde rolü olabileceğini desteklemektedir.⁷

Benzer şekilde ileri yaş gebelikleri azalmış overyan kanser riski ile ilişkilendirilmiştir.³³ Başka bir çalışmada, gebelikten sonraki 10 yıl içinde, kadınlarda gelişen akciğer kanserinde, mikrokimerik hücre kümeleri gösterilmiştir.¹¹

MATERNAL MİKROKİMERİZM

Maternal hücrelerin, fetal dolaşıma geçme olasılığına dayanan bu hücresel göç teorisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Fetüste, anneye ait eritrositlerin ve lökositlerin varlığını ve konjenital anomalili erkek bebeklerin periferik ka-

nında XX karyotipli hücrelerin tespit edildiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır.³⁴

Fetüste az miktarda bulunan maternal hücre veya DNA materno-fetal mikrokimerizm olarak bilinir. Maternal mikrokimerizm, PZR ve FISH yöntemi ile umbilikal kord ve fetal kanda tespit edilmiştir.^{35,36}

Ağır kombine immün yetmezlik gibi immün yetmezliği olan çocukların, periferik ve kordon kanında maternal hücreler bulunmuştur. Kök hücre transplantasyonunda kordon kanının kullanımı yaygın olduğu için, maternal mikrokimerizm kordon kanında araştırılmıştır. İntrauterin gelişen bir otoimmün hastalık olan neonatal lupus sendromlu hastalarda, maternal kardiyak miyosit hücreleri bulunmuştur.³⁷

Son çalışmalarda idiyopatik miyozit ve dermatomyoziti olan çocukların periferik kan ve dokularında maternal mikrokimerik hücrelerin sıklığının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.³⁸

Akut monositik lösemi ve agresif naturel hücre lenfoması gibi kanserlerin gebelik süresince trasplasental geçişinin olması, maternal hücrelerin çocuk üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini desteklemektedir.^{39,40}

İnsülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkan tip 1 diyabet etiyolojisinde genetik faktörler rol oynamaktadır. Nelson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tip 1 diyabetli 84 çocuğun periferik DNA'sında 45 sağlıklı kardeş ve 24 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek miktar ve sıklıkta geçişsiz maternal HLA alelleri tespit edilmiştir.⁴¹ Maternal hücrelerin, gebelik boyunca anneden çocuğa geçişi ve beta adacık hücreleri dâhil birçok farklı dokuya dönüşebilmesi heyecan vericidir. Aynı zamanda bu maternal projenitör hücrelerin, konakta doku hasarı oluşturma veya zarar görmüş dokuların onarılma kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabet

vakalarında; bazı maternal kök hücrelerinin pankreası hedeflediği ve beta adacık hücre ile henüz tespit edilmemiş diğer hücre fenotiplerine dönüştüğü aydınlatılmıştır. Tip 1 otoimmün diyabetle ilgili yapılan hayvan modellerindeki son bulgular, mikrokimerik hücrelerin doku hasarının tamirinin de önemli bir rol oynayabileceği yönündedir.⁴² Maternal kök hücreler doku onarımı ile ilişkili olabilir ve bu durum gelecekte terapötik amaçlı kullanılabilir.

Maternal mikrokimerik hücrelerin, sistemik sklerozlu hastaların az bir kısmında ve bazı sağlıklı bireylerde gösterilmesi, maternal mikrokimerizmin erişkin hayatta da devam ettiği hipotezini ortaya atmıştır.⁴³ Gebelik öyküsü olmayan kadınların periferik kan örneklerinde erkek DNA'sı bulunmuştur.⁴⁴ Fetal mikrokimerizmin doğum yapmış kadınlarda sistemik skleroz hastalığına katkıda bulunduğu düşünülmüştür; ancak doğum yapmamış kadınlarda, erkeklerde ve çocuklarda sistemik skleroz hastalığı kalıcı maternal mikrokimerizm teorisi ile açıklanabilir.

Molaney ve ark.nın, normal erişkinlerin yarısına yakınında maternal hücre tespit etmiş olması, maternofetal transferin sık görüldüğünü ve uzun süre varlığını koruduğu görüşünü doğrulamıştır.⁴⁵

SONUÇ

Mikrokimerizm, otoimmün hastalıkların patogenezini açıklamaya katkı sağlayacak ve tedavisinde umut vadedecek, aydınlatılmayı bekleyen güncel bir konudur.

Gelecek çalışmalar, fetüste ve bireyde mikrokimerik hücrelerin bulunabileceği ve bulunduğu yerlerin, fonksiyonlarının, geçiş mekanizmasının, hastalıkların patofizyolojisindeki ve tedavisindeki rolünün aydınlatılması ve prenatal tanıda kullanılabilmesi yönünde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. De Moor G, De Bock G, Noens L, De Bie S. A new case of human chimerism detected after pregnancy: 46,XY karyotype in the lymphocytes of a woman. *Acta Clin Belg* 1988;43(3): 231-5.
2. Göksu AY. [Possible roles of microchimerism in the pathogenesis of autoimmune disorders?]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(2): 163-8.
3. Corpechot C, Barbu V, Chazouillères O, Poupon R. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33(5):696-700.
4. Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell M d WM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology* 2002;36(5): 1295-7.
5. 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.
6. Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003;102(4): 774-81.
7. Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67(19):9035-8.
8. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PLoS One* 2008;3(3):e1706.
9. Dubernard G, Aractingi S, Oster M, Rouzier R, Mathieu MC, Uzan S, et al. Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1):R14.
10. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Res* 2008;68(20):8482-8.
11. O'Donoghue K, Sultan HA, Al-Allaf FA, Anderson JR, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2008;16(3): 382-90.
12. Khosrotehrani K, Johnson KL, Lau J, Dupuy A, Cha DH, Bianchi DW. The influence of fetal loss on the presence of fetal cell microchimerism: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3237-41.
13. Bianchi DW. Prenatal diagnosis by analysis of fetal cells in maternal blood. *J Pediatr* 1995; 127(6):847-56.
14. 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(12):1524-30.
15. Mikhail MA, M'Hamdi H, Welsh J, Levicar N, Marley SB, Nicholls JP, et al. High frequency of fetal cells within a primitive stem cell population in maternal blood. *Hum Reprod* 2008; 23(4):928-33.
16. 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(8894):413-4.
17. Cadavid A, Rugeles MT, Peña B, Sánchez F, García H, García G, et al. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion: preliminary results. *Early Pregnancy* 1997; 3(3):199-203.
18. 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(2):117-23.
19. Lo YM, Lau TK, Chan LY, Leung TN, Chang AM. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem* 2000;46(9): 1301-9.
20. 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(8):1848-54.
21. Murata H, Nakauchi H, Sumida T. Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. *Lancet* 1999;354(9174): 220.
22. Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Prades EB, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Lack of evidence of foetal microchimerism in female Spanish patients with systemic sclerosis. *Lupus* 2003;12(1):15-20.
23. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999;399(6738 Suppl):A40-7.
24. Willer CJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Microchimerism in autoimmunity and transplantation: potential relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;126(1-2):126-33.
25. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329(7): 466-71.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Bustos ML, Frías S, Ramos S, Estrada A, Arreola JL, Mendoza F, et al. Local and circulating microchimerism is associated with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(1):90-5.
31. Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003;102(4): 774-81.
32. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Res* 2008;68(20):8482-8.
33. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(1):42-6.
34. Lo YM, Lo ES, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood* 1996;88(11): 4390-5.
35. Bauer M, Orescovic I, Schoell WM, Bianchi DW, Pertl B. Detection of maternal DNA in umbilical cord plasma by fluorescent PCR amplification of short tandem repeat sequences. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:161-3.
36. Hall JM, Lingenfelter P, Adams SL, Lasser D, Hansen JA, Bean MA. Detection of maternal cells in human umbilical cord blood using fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1995; 86(7):2829-32.

37. 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.
38. Nelson JL. Microchimerism: incidental byproduct of pregnancy or active participant in human health? *Trends Mol Med* 2002;8(3):109-13.
39. Osada S, Horibe K, Oiwa K, Yoshida J, Iwamura H, Matsuoka H, et al. A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 1990;65(5):1146-9.
40. Catlin EA, Roberts JD Jr, Erana R, Preffer FI, Ferry JA, Kelliher AS, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1999;341(2):85-91.
41. 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 U S A* 2007;104(5):1637-42.
42. Kodama S, Kühtreiber W, Fujimura S, Dale EA, Faustman DL. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science* 2003;302(5648):1223-7.
43. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999;104(1):41-7.
44. Lambert NC, Pang JM, Yan Z, Erickson TD, Stevens AM, Furst DE, et al. Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):845-8.
45. Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93(6):2033-7.