

BÖLÜM 6

MİKROKİMERİZM VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Seda ÇETİNKAYA KARABEKİR¹

GİRİŞ

Kadınların enfeksiyonlara ve aşılarla karşı erkeklerden daha güçlü bağışıklık tepkileri vardır. Paradoksal olarak daha güçlü bağışıklık tepkisi kadınlarda otoimmün hastalıkların daha yüksek insidansı olarak yansır. Ancak kadınların daha güçlü bağışıklığa ve daha yüksek otoimmünite insidansına sahip olmasının nedenleri açık değildir. Birçok araştırmacı kadınlarda otoimmünite insidansının daha yüksek olmasını, cinsiyet hormonları ve cinsiyete bağlı bağışıklık tepkilerindeki farklılıklardan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Fakat otoimmün rahatsızlıkların sebebi tam olarak açıklanamamıştır (1).

Mikrokimerrizm (MK) genetik olarak farklı bir bireyden kaynaklanan az sayıda hücrenin veya deoksiribo nükleik asitin (DNA) barındırılması anlamına gelir. Son yıllarda otoimmün hastalıklarda mikrokimerrizm (MK) geniş çapta çalışılmıştır, ancak bu fenomenin insan sağlığındaki kesin rolü iyi bilinmemektedir. (2). MK hücreleri doku onarımı ve yenilenmesi, kanser ve enfeksiyonlara karşı savunma gibi yararlı rolleri olduğu bildirilmiş olsa da bu hücrelerin bir otoimmün bozukluğu veya bazı durumlarda otoimmün olmayan hastalıkları tetikleyebileceği ve hastalıkların patogeneğinde zararlı rol oynayabileceği öne sürülmüştür (2).

Bu derlemenin amacı MK'in kadınlarda görülme insidansı yüksek olan sistemik skleroz (Ssc), primer biliyer siroz (PBC), sistemik lupus eritematozus (SLE), sjögren sendromu (SS) ve otoimmün tiroid hastalıkları (AITD) gibi farklı otoimmün hastalıklarla ilgili yerleşik bilgileri özetlemek ve yeni bakış açısı sunmaya çalışmaktır.

1.MİKROKİMERİZM

Bireyde bulunan, genetik olarak farklı bir bireyden alınan hücrelerin veya DNA'nın varlığı MK olarak bilinir. Mikrokimirik hücreler hamilelik sırasında anne ve fetüs arasında çift yönlü olarak hareket eder ve bu hücrelerin bazıları doğumdan sonraki on yıllar boyunca sağlıklı olarak konaklarında kalırlar (3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji AD., seda.karabekir@bakircay.edu.tr

MK'in köken aldığı "Kimera" sözcüğü Yunan mitolojisinde başı aslandan, gövdesi keçiden ve kuyruğu yilandan oluşmuş mitolojik yaratıktan türetilmiştir. Bunun yanı sıra insan-hayvan hibridi olarak da betimlenmiştir (4). Ayrıca kimerizm terimi ilk olarak 1970'lerde Liegeois ve ark. tarafından kullanılmıştır (5).

1.1. Mikrokimerizm Kaynakları

MK'in en sık rastlanma sebebi ve doğal kaynağı gebeliktir. Gebelikte anne ile fetüs arasında hücre transferi olmaktadır. Hücre topluluklarının veya DNA'nın fetüsten anneye transferi fetal-MK, tersi ise maternal-MK olarak ifade edilmektedir (6).

Erkek fetusa hamile kalmış sağlıklı kadınlarda %30-50 oranında Y kromozomu taşıyan hücrelerin varlığı ile fetal-MK ortaya konmuştur. Maternal MK ise hem sistemik sklerozlu hastalarda hem de sağlıklı bireylerde gösterilmiştir (7).

Kimerizmin rastlandığı diğer durumlar ise; kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, intrauterin hayatta ikizden ikize geçişi (8), düşükler ve kemik iliği transplantasyonudur (KİT) (7). Ayrıca bir başka MK kaynağı, annenin önceki hamileliğindeki fetüsten kalan hücrelerin, daha sonraki bir hamileliğinde yeni fetüseye geçebilme olasılığıdır (9).

Kimerizm çeşitleri, allo-kök hücre naklinden sonra verici ve alıcıdan köken alan hücrelerin oranına göre değişik şekillerde gelişebilir. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKHT) sonrası yapılan analiz sonucuna göre hastanın hematopoezinin tamamının ya da %95'ten daha fazlasının donörden gelen hematopoetik kök hücrelerden oluştuğunun gösterilmesi "tam kimerizm" olarak adlandırılır ve bu durum transplantasyon başarısı ile doğrudan ilişkilidir. Diğer yandan transplantasyon sonrası donör hücrelerinden kaynaklanan hematopoezin %95'in altına düştüğü ve hem donörün hem de hastanın hücrelerinden hematopoezin gerçekleştiği duruma ise "miks kimerizm" adı verilmektedir (10). Ayrıca transplantasyon sonrası gelişen kimerizm dinamik bir süreç olup tam kimerik bir olgu miks kimerizm hale gelebilir veya bunun tam tersi olabilir. Miks kimerizmli olgularda ise hastaya (alıcıya) ait olog kök hücre miktarı artabilir, azalabilir ya da sabit kalabilir (10).

Split kimerizm terimi vericiden bir veya daha fazla kompartmanın tamamıyla alınması şeklinde ifade edilmektedir (11). Mikrokimerizm ise %0,1-0,3 arasında verici tipi hücrelerin görülmesi ile gelişen bir miks kimerizm durumu olarak bilinir (13).

Tablo 1. Kimerizm Çeşitleri

KİMERİZM DURUMU	TANIMI
Tam Kimerizm	Transplantasyon sonrası >%95 ve üzeri donör hücre hattına sahip olma durumu
Miks Kimerizm	Transplantasyon sonrası %95-5 arası donör hücre hattına sahip olma durumu
Artan Karışık Kimerizm	Ardışık yapılan kimerizm testleri sonucu %5 oranına doğru yaklaşan donör hücre hattına sahip olma durumu
Stabil Karışık Kimerizm	Ardışık yapılan kimerizm testleri sonucu aynı düzeyde seyreden karışık kimerizm durumu
Mikrokimerizm	Anne ile fetüs arasında, doku transplantasyonu ve nadiren de kan transfüzyonu yolu ile az miktarda farklı bir genetik materyali olan hücre hatına sahip olma durumu
Split Kimerizm	Total DNA'dan yapılan test sonucunun tam kimerizm olmasına karşın, lökosit alt gruplarına yapılan testin karışık kimerizm tespit edilmesi durumu

1.2. Mikrokimerizm Tespit Yöntemleri

Kimerizm analizi, donör hücreleri alıcı hücrelerden (bilgilendirici polimorfik belirteçler) ayıran spesifik genetik farklılıklarının (polimorfik işaretleyiciler) saptanmasına ve nicel olarak ifade edilmesine dayanır. Esasen, periferik kan, kemik iliği ve potansiyel olarak diğer dokulardaki alıcı kaynaklı olanlara göre donör kaynaklı hematopoietik hücrelerin oranını ölçer. Zaman içinde bu oranlardaki değişim gözlemek ve donör -alıcı durumunu izlemek için kullanılır (14).

Hem maternal hem de fetal MK, T ve B hücreleri, monosit/makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve granülositler dahil olmak üzere hematopoietik hücrelerde saptanır. MK ayrıca miyositler, hepatositler ve nöronlar gibi hücrelerde de görülmektedir (14).

Kimerizm durumunu izlemek için çeşitli yöntemler kullanılmış olup tümü bilgilendirici polimorfik genetik belirteçlerdeki farklılıkları ayırt etmek için aynı temel ilkeyi takip etmektedir. Moleküler olmayan yöntemler, kırmızı hücre fenotipleme (14) ve X-Y kromozomlarının “*fluorescence in situ hybridization*” (FISH) (7) ile sitogenetik temelli yöntemleri içeriyordu. Günümüzdeki moleküler yöntemler, restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP), değişken sayıda ard arda tekrarı (VNTR), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kısa ard arda tekrarı (STR) testini ve ardından fragman analizini içerir (14). Bununla birlikte, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP’ler) veya ekleme/silme polimorfizmleri (Indel) gibi

diğer DNA polimorfizmleri kullanılabilir. Şu anda, STR profillerini değerlendiren kimerizm analizi yaygın olarak yapılmaktadır (15).

STR'lerin diğer polimorfizmlerle karşılaştırıldığında kimerizm analizi için daha uygun olmasının ana nedeni, daha yüksek bilgi verme oranlarıdır. Bununla birlikte kimerizm izleme için analizi etkileyebilecek tüm değişkenleri göz önünde bulundurarak STR alellerinin dikkatli bir şekilde seçilmesi gerekir. %1-5 arasında bildirilen duyarlılıkla STR, son yirmi yılda en yaygın kullanılan yöntem haline gelmiş ve daha az duyarlı yaklaşımların yerini almıştır (14).

Son yıllarda, gerçek zamanlı nicel PCR (qPCR), dijital damlacık PCR (ddPCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) dahil olmak üzere çok daha kesin kimerizm analizi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Yüzde birlik ondalıkların duyarlılık limitleri ile, bu ultra-duyarlı yöntemlerin engraftment kinetiğini izlemede ve erken relaps saptamada avantajlı olduğu bildirilmiştir (16-18). Ancak bu yöntemlerin kayda değer duyarlılık avantajlarına rağmen, klinik kullanımları henüz belirlenmemiştir. Klinik uygulama perspektifinden bakıldığında, optimal metodolojik yaklaşımın bilgilendirici, duyarlı, niceliksel olarak doğru, tekrarlanabilir ve uygun maliyetli olması gerekmektedir (14). Klinik uygulamalarda yüksek duyarlılık ve uygun maliyetli yöntemlerin geliştirilmesi idiopatik otoimmün veya otoimmün olmayan hastalıkların değerlendirilmesinde ve tedavisinde farklı bakış açıları orataya çıkarılabilir.

2. OTOİMMÜN HASTALIKLARDA MİKROKİMERİZMİN ROLÜ

Normal koşullarda oto-antijenlere karşı yüksek afiniteli reseptörleri olan hücreler immün repertuvardan çıkarıldıklarından ya da aktive edilmediklerinden kişinin kendi dokularına karşı yanıt oluşmaz. Oto-antijenlere karşı bu seçici cevapsızlık "self-tolerans" olarak tanımlanır ve normal immün sistemin ana özelliklerinden biri olarak bilinir. Tolerans gelişiminin ana mekanizmaları apoptoz yoluyla delesyon, fonksiyonel inaktivasyon (anergi) ve düzenleyici T hücreleri ile baskılanmadır. Tolerans bozulduğu zaman, immün sistem yabancı ve otoantijen ayrımını yapamaz; otoreaktif lenfositler aktive olur, klonal ekspansiyona uğrar ve otoantikör üretirler. Otoimmün hastalıklar organa özgü ve sistemik olarak sınıflandırıldığı gibi otoimmün yanıtın gelişiminde ön planda otoantikörlerin veya otoreaktif T hücrelerinin yer almasına göre de yani otoimmün yanıtın niteliğine göre de sınıflandırılırlar. Otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin yanı sıra aynı insan lökosit antijen (HLA) fenotipini taşıyan insanlarda hastalığın düşük penetransı ve klinik bulgularının değişken olması nedeniyle çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (19).

Otoimmünite bu kadar karmaşık bir sistem olmasına rağmen, evrimsel bir bakış açısıyla, kadınların neden erkeklerden daha fazla otoimmün hastalığa sahip olduğu sorusunun cevabı nispeten yanıtlanabilmektedir (20).

Birçok otoimmün sendrom için kadınların otoimmün hastalık yükünün çok daha yüksek olduğu açıktır. Örneğin, SLE ve sjögren sendromu görülme riski kadınlarda erkeklere göre dört katından daha fazladır (20).

Yapılan araştırmalarda, SLE'li hastalarda östrojenin T hücre kalsinörin ekspresyonunu arttırdığını, androjenlerin Graves hastalığında patojenik Fcγ₂R1B2 geninin ekspresyonunu azalttığını, progesteronun sıçanlarda otoimmün tiroiditi indüklediğini ve prolaktinin farelerde SLE aktivitesini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu veriler önerilen hipotezi desteklese de birbiriyle çelişen çok fazla veri vardır. Ayrıca cinsiyet yanlılığına ek hipotezlerde bulunmaktadır. Bunlar, anormal X kromozomu inaktivasyonu, mikrokimerizm (9), kozmetik kimyasallar veya güneş ışığı gibi çevresel maruziyetlerdeki farklılıklar ve mikrobiyomu içerir. Bu faktörlerin tümü, otoimmünitede cinsiyete bağlı farklılıklarda rol oynayabilir, ancak bu bileşenlerin, kadınları neden otoimmün hastalıklara daha yatkın hale getirdiğine dair tatmin edici bir genel paradigma yoktur (20).

Antikorlar, otoimmün cinsiyet yanlılığının önemli bir bölümünü daha basit bir şekilde açıklayabilir. Spesifik olarak, kadınların gelişmiş B-hücresi aktivasyonuna ve daha yüksek seviyelerde antikor üretimine yönelik evrimsel olarak korunmuş bir eğilime sahip olduklarını ve bunun da antikor kaynaklı otoimmün hastalıkların insidansının artmasına neden olduğunu varsayılmaktadır (20).

Bunlara ilaveten yabancı hücrelere maruz kalma, otoimmün hastalıkların patogenezinde katkıda bulunan bir faktör olabileceği gibi insan sağlığına da katkıda bulunabilir. Maternal dolaşımda erkek hücrelerin varlığı, MK'nın göstergesidir ve erkek fetüsü olan hamile kadınlarda belgelenmiştir (21).

Ayrıca doğum yöntemi, plasental komplikasyonların varlığı ve hipertansif bozuklukların tümü, hücre miktarını ve dolayısıyla mikrokimerizme maruz kalmayı etkileyebilir. Erken gebelikte fetal kayıp da mikrokimerizme neden olabilir. Bununla birlikte, birkaç çalışma, erkek gebelik öyküsü olmayan kadınlarda erkek mikrokimerizmi bildirmiştir; bu, erkek ikiz eşine sahip olmak, cinsel ilişki veya tanınmayan gebelikler gibi erkek mikrokimerizmi ile sonuçlanabilecek doğal kaynakların araştırılmasına yol açmıştır (21).

2.1. Sistemik Skleroz (SSc)

Sistemik skleroz (SSc), cilt, akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistemi tutan otoimmün bir hastalıktır. Bununla birlikte, hastalığın etiyojisi bilinmemektedir. SSc patogenezinde mikrovasküler değişiklikler, aşırı hücre dışı matris üretimi

ve bağışıklık sistemi düzensizliği sorumludur. Otoimmün sistemdeki karmaşık etkileşimler tarafından tetiklenen iç organlardaki ve derideki fibrozis, hastalığın klinik seyrini meydana getirmektedir. SSc temel olarak iki alt tipte sınıflandırılır: sınırlı kutanöz sistemik skleroz (lcSSc) ve yaygın kutanöz sistemik skleroz (dcSSc) dur. LcSSc eller ve ayaklar gibi vücudun uzak kısımlarını tutarken, dcSSc cildi ve birçok iç organı tutar ve daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Hastalarda gözlenen klinik farklılıklara neden olan etiyolojik faktörler bilinmemektedir (22).

Allojenik kök hücre nakli hastalarında kronik bir komplikasyon olarak gelişen *graft-versus-host* hastalığında (GVHD) sklerodermaya benzer organ ve dokularda fibrozis gelişmesi ve hatta otoantikörlerin pozitif olması, sklerodermanın patogenezinde mikrokimerizmin rolü olabileceğini düşündürmektedir (23).

Yapılan araştırmaların çoğunda sağlıklı kadınlara kıyasla SSc'li kadınlardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde daha yüksek fetal MK seviyeleri göstermiştir. SSc'li kadınlarda hamilelik sırasında fetal hücrelerin daha yüksek oranda anneye geçişinde insan lökosit antijeni (HLA) genotipinin, etkili olabileceğini bildirmişlerdir (24).

İmplantasyonun ve hamileliğin sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynayan klasik olmayan bir sınıf I HLA molekülü olan HLA-G, fetal MK'yi etkileyebilir. HLA-G antijenlerinin ekspresyonu ilk kez ve çoğunlukla plasentada fetomaternal arayüzde villöz sitotrofoblastlar üzerinde tanımlandığından, HLA-G sıklıkla gebelik komplikasyonları olan kadınlardan elde edilen yavrularda araştırılmıştır (24).

Fetal HLA-G, uterus bölmesindeki immün hücrelerin büyük bir bölümünü oluşturan maternal desidual NK, dendritik hücreler ve makrofajlar üzerinde bulunan bazı reseptörlerin (yani ILT2, ILT4 ve KIR2DL4) spesifik ligandır ve semiallojenik fetüsün kabulünü güvence altına almak için immünomodülatör etki gösterir. Bununla birlikte, maternal monositler ve dendritik hücreler, sırasıyla membrana bağlı ve çözünür HLA-G'yi (sHLA-G) eksprese eder. Maternal HLA-G'nin gebelikte immün tolerans süreci üzerindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır, ancak veriler maternal HLA-G polimorfizmlerinin yanı sıra maternal sHLA-G ekspresyonunun gebelik sonucunu etkileyebileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, gebelik komplikasyonları olan kadınların plazmalarında sHLA-G konsantrasyonu, sağlıklı gebeliklere sahip kadınlara göre daha yüksek fetal MK geçişi vardır. Ayrıca, gebelik komplikasyonları olan kadınların daha sonra skleroderma veya romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkları geliştirme riski daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24).

Hamilelik sırasında embriyolar başarılı implantasyon ve maternal bağışıklık hücrelerini baskılamak için ve transplantasyon sırasındaki organlar da alıcının hücrelerine karşı koruma için yüksek düzeyde çözünür HLA-G (sHLA-G) molekülleri ifade eder. Yüksek fetal MK düzeylerinin yüksek sHLA-G profiline sahip bir fetüsün sonucu olduğunu ve bu nedenle SSC'li kadınlardan doğan çocukların yüksek sHLA-G profiline, sağlıklı kadınların çocuklarından daha sık sahip olabileceğini bildirmişlerdir (25).

Picard ve ark. (2013) ve diğer araştırmacılar, sklerodermalı (SSc) kadınların, doğumdan on yıllar sonra, fetal mikrokimerizm (MK) olarak adlandırılan, hamilelikten kaynaklanan hücreleri/DNA'yı sağlıklı kadınlardan daha sık ve daha yüksek miktarlarda taşıdığını göstermiştir. Fetal MK'nın uzun süreli kalıcılığının, otoimmün hastalıkların ve özellikle SSC'nin patogenezinin olası bir katkısı olduğu ve bu tür hastalıklarda kadın baskınlığını kısmen açıkladığı öne sürülmüştür (25).

2.2. Primer Biliyer Siroz

PBC, kısmen güçlü bir cinsiyet yanlılığı ile karakterize edilen karaciğerin otoimmün bir hastalığıdır. PBC, kadınlarda yaklaşık on kat daha yaygındır ve başlangıç, genellikle 50 yaş civarında, perimenopozal yaşta ortaya çıkar. Bununla birlikte, son zamanlarda serum anti-mitokondriyal (AMA) otoantikörlerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin (erken evre karaciğer biyopsisi dahil) kullanılmasıyla, hastalık tespit yaşı, doğurganlık çağındaki kadınları kapsayacak şekilde genişlemiştir (26).

PBC'nin kadınlardaki bu üstünlüğün arkasındaki mekanizmalara, çok sayıda teori öne sürülmesine ve birçok araştırma yapılmasına rağmen hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Önerilen ilgili faktörler arasında seks hormonları ilk incelenenler olmuştur, ancak ne yazık ki veriler yetersiz veya çelişkilidir. Benzer şekilde, fetal MK geçmişte büyük bir ilgi görmüştür, ancak PBC'deki veriler, özellikle SLE gibi diğer otoimmün hastalıklarla karşılaştırıldığında yetersiz kalmıştır. Genetik faktörlere odaklanan çalışmalar, PBC hastalarında X kromozomunda birkaç anormallik rapor ederek daha ilgi çekici ve sağlam veriler üretmiştir. Bununla birlikte, bu veriler, genetik bileşene atfedilen fenotipik değişkenliğin sadece bir kısmını açıklayabilir ve en önemlisi, daha büyük serilerde doğrulanması gerekmektedir. Daha yakın zamanlarda, İnterferon- γ 'nin (IFN- γ) yapısal bir ifadesi ile karakterize edilen yeni bir PBC fare modeli geliştirilmiştir ve kadın baskınlığına sahip ilk model olmasıyla dikkat çekmektedir. Aynı zamanda, mikrobiyomun sağlık ve hastalığındaki rolünün yanı sıra genetik kapsamına girmeyen biyolojik fenotiplerdeki farklılıkları açıklamaya çalışan epigenetikte önemli ilgi konusu olmuştur (27,28).

Bunlara ilaveten, immünolojik toleransla ilgili önemli sayıda genin X kromozomu üzerinde yer aldığı gerçeği göz önüne alındığında, PBC hastalarında X kromozomundaki anormallikler başarıyla araştırılmıştır. PBC'li kadın hastalarda, özellikle B ve T hücrelerinde, periferik lökositlerde daha yüksek bir monozomi X sıklığı bildirilmiştir. Somatik hücrelerde X inaktivasyonu rastgele iken, PBC'den etkilenen hastaların X monozomili hücrelerde tercihli bir kayıp gösterdiği rapor edilmiştir. Son olarak, daha önce açıklandığı gibi, PBC hastalarında X kromozomunun epigenetiği, birkaç potansiyel değişikliğin altını çizmiştir. Bu tür gözlemleri doğrulamak ve genişletmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (29).

2.3. Sjögren Sendromu

SS, esas olarak boşaltım bezlerini etkileyen kronik inflamatuvar lezyonlarla karakterizedir. Genetik özellikler, otoimmünite ve viral enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörler bu hastalığın olası nedenleri arasındadır. Bununla birlikte, SS' nin altında yatan kesin mekanizma ve önemli faktörleri hala bilinmemektedir (30).

SS'de kronik GVHD ile birçok klinik ve patolojik benzerliği vardır. Bazı histolojik paternlerin kronik GVHD'de görülen lezyonları yansıttığı gözlenmiş ve SS'de yakın zamanda araştırılmıştır. Doğumdan sonra kadınların artan SS insidansı, SS ile gebelik arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Bu gözlemler, fetal MK SS'nin yanı sıra Ssc patogenezinde rol oynayabileceği hipotezine de yol açmıştır. Bu hipotezi araştırmak için, etkilenen minör tükürük bezlerinden ekstrakte edilen DNA'nın, PCR testi kullanılarak Y kromozomuna özgü gen için analiz edildiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Minör tükürük bezi örneklerinde, Y kromozomu pozitif olan fetal hücreler, bir Y kromozomuna özgü DNA probu ile in situ hibridizasyon yoluyla tanımlanmıştır. Endo ve arkadaşlarının tükürük bezlerinde yaptıkları çalışmada, PCR testi ile SS'li 20 kadından 11'inde fetal DNA tespit edilirken sekiz normal kontrolden sadece birinde tespit edilmiştir. Ayrıca in situ hibridizasyon kullanılarak SS'li sekiz kadından üçünde fetal hücreler net olarak saptanmıştır. Bu nedenle, tükürük bezlerinde fetal hücrelerin tanımlanması, anti-maternal GVHD'nin SS gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (31).

Bunlara ilaveten Kuroki ve ark. Yaptığı çalışmada da konakçı olmayan hücrelerin inflamatuvar lezyonlarda bulunması, ancak periferik kanda olmaması, SS patogenezinde maternal-fetal MK olası bir rolü olduğunu düşündürmüştür (30,32).

2.4. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus eritematozus (SLE) hastalarının %50 ila %70'inde böbrek tutulumu meydana gelir ve bu, hastalıkta gözlenen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. *Lupus nefriti* (LN), hedef organlara zarar vererek hastalık sonuçları üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve SLE hastalarının %10 ila %30'unda son

dönem böbrek hastalığı gelişir. SLE'de doku hasarına ve organ işlev bozukluğuna katkıda bulunan kalıtsal, epigenetik, çevresel, hormonal ve immün düzenleyici faktörler dahil olmak üzere tolerans kaybına neden olan birkaç mekanizma bildirilmiştir.

SLE kadınları erkeklerden on kat daha fazla etkilemektedir. Kadınlar ilk semptomlarını en sık doğurgan oldukları yıllarda gösterdiğinden, son veriler MK SLE'nin etiyolojik faktörleri arasında bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Gebelik mikrokimerik hücrelerin en önemli kaynağıdır ve bu hücrelerin anne ile fetüs arasındaki dolaşımı da maternal MK neden olur. Bu nedenle, mikrokimerik hücrelerin, özellikle erkek fetüslerden üretilenlerin, SLE ve LN gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmek makul görünmektedir. Mikrokimerik erkek fetal hücrelerin immün aracılı hastalıklarla ilişkili olarak tanımlandığı birkaç rapor vardır. Ayrıca bazı yazarlar atıf, kimerizmin LN'li hastaların böbreklerinde iki kat daha sık meydana geldiğini bildirmiş olsa da az sayıda yazar atıf erkek fetal hücreleri LN ile ilişkilendirmiştir ve bu çalışmalar sıklıkla tutarsız sonuçlar vermiştir.

LN'li 14 hastanın 9'unda (%64) erkek fetal hücreleri tespit edilmiştir kontrol grubunda erkek fetal hücrelerine rastlanmamıştır. Ayrıca, erkek fetal hücreleri barındıran kadınların biyopsi sırasında böbrek fonksiyonları önemli ölçüde daha iyi olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık erkek fetal hücreleri barındırmayan LN'li hastalar daha şiddetli glomerülonefrit formları ile başvurduğu bildirilmiştir (33).

LN hastalarının, erkek fetal hücreler ile ters bir korelasyon göstermesi; bu hücrelerin rolünün, hastalığın çeşitli gelişim evreleri sırasında belirsiz olabileceğini düşündürmüştür

MK araştırmalarında, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı da dahil olmak üzere AITD olarak kategorize edilen koşullar ayrıntılı olarak araştırılmıştır (34). AITD hamilelik sırasında baskılanması ve doğum sonrası şiddetlenmesiyle bilinir, bu da hamilelik sırasında meydana gelen değişikliklerin bu hastalıkların patogenezi kolaylaştırdığını düşündürmüştür (34).

Tiroid dokuları üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda, nodüler guatrli veya foliküler adenomlu kadınların kontrol (sağlıklı) grubuyla karşılaştırıldığında erkek MK AITD'li kadınlarda daha sık ortaya çıktığını tespit edilmiştir. Bundan dolayı Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı etiyolojisinde MK potansiyel bir rolünün olduğu düşünülmektedir (35).

İlginç bir şekilde, AITD'li kadınlardan alınan örneklerin akış sitometrisi, Hashimoto tiroiditindeki fetal hücrelerin öncelikle CD8⁺T hücreleri olduğunu, Graves hastalığında ise fetal hücrelerin çoğunluğunun B hücreleri olduğunu göstermiştir. T-hücresi aracılı sitotoksitenin doğrudan Hashimoto tiroiditiyle ilişkili

olabileceği, Graves hastalığının başlangıcı ise konakçı CD4⁺T hücreleri yoluyla aktivasyona bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ek olarak, saptanabilir erkek MK olan kadınların ve yavruların HLA tiplemesi, AITD duyarlılığı ile ilişkili aleller olduğu bilinen HLA-DQA1*0501DQB1*0201 veya DQB1*0301 alellerine daha sık sahip olduğu bulunmuştur (35).

SONUÇ

İnsanlarda kimerizm 60 yılı aşkın bir süredir belgelenmiştir; Bununla birlikte son zamanlarda insan davranışı ve hastalıklarında kimerizmin kaynaklarını, yaygınlığını ve ilişkisini açıklamaya başlamıştır. Kimerizm tespiti için tekniklerin duyarlılığı ve özgünlüğündeki sürekli gelişmeler, araştırmacılara allojenik hücrelerin küçük seviyelerini tespit etme ve kimerizmi çeşitli insan koşullarıyla ilgili hipotezleri keşfetme araçları sağlamıştır. Ayrıca, yardımcı üreme teknolojisindeki artış, daha fazla dizigotik ikiz gebelik görülmesinde etkili olmuştur, bu da kimerizm prevalansında potansiyel bir artış yaratır ve kimerizmin etkilerini anlamak için başka bir ihtiyacı ortaya çıkarır.

Kimerizmin, çeşitli insan hastalıkları için patojenik, koruyucu veya nötr rollerini destekleyen çeşitli bulgular nedeniyle, kimerizmin ilişkili konakçı koşullarına bağlı olarak farklı rol ve mekanizmalara sahip olması da mümkündür. Ayrıca HLA uyumu etki yönünü belirlemede önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle, fetal-maternal MK daha iyi anlaşılması, bunun hastalık üzerindeki etkilerinin yanı sıra daha genel kadın sağlığı sorunları üzerindeki etkilerinin tahmin edilmesine yardımcı olabilir.

Bu nedenle kadınlarda sık görülen otoimmün hastalıklar altında yatan mekanizmaları tam olarak açıklayabilmek ve insan popülasyonları arasında MK prevalansını tanımlamak için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018 Oct 4; 9:2279.
2. Jafarina M, Amoon M, Javid A, et al. Male microchimerism in peripheral blood from women with multiple sclerosis in Isfahan Province. *Int J Immunogenet.* 2020 Apr;47(2):175-179.
3. Pan TD, Kanaan SB, Lee NR, et al. Predictors of maternal-origin microchimerism in young women in the Philippines. *Am J Phys Anthropol.* 2021 Feb;174(2):213-223.
4. İleri T. Kimerizm. *Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Bülteni Damla Dergisi* 2007; 76:2-8.
5. Shrivastava S, Naik R, Suryawanshi H, et al. Microchimerism: A new concept. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019 May-Aug;23(2):311.
6. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004; 3:454-463.
7. Özmen Ş, Danış R, Altıntaş A, et al. Tıpta Güncel Bir Muamma: Mikrokimerizm. *Nobel Med* 2006; 2(1):04-09

8. Usluoğulları B, Aydın Köşüşa, Nermin Köşüşa, et al. Her Yönüyle Mikrokimerizm Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst. 2013;23(2):92-8
9. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. Trends Immunol. 2012 Aug;33(8):421-7.
10. Abatay Sel F, Savran Oğuz F. Moleküler Kimerizm Metotları: Geçmiş ve Günümüz. Akd Med J. 2022; 8(1): 82-90.
11. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7:473-85.
12. Bader P, Niethammer D, Willasch A, et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? Bone Marrow Transplant. 2005; 35:107-19
13. Uzunel M, Hauzenberger D. Allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası kimerizm analizi. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2012; 5:94-9.
14. Blouin AG, Ye F, Williams J, et al. A practical guide to chimerism analysis: Review of the literature and testing practices worldwide. Hum Immunol. 2021 Nov;82(11):838-849.
15. Tozzo P, Delicati A, Zambello R, et al. Chimerism Monitoring Techniques after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of the Last 15 Years of Innovations. Diagnostics (Basel). 2021 Mar 30;11(4):621.
16. Alizadeh M, Bernard M, Danic B, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. Blood. 2002 Jun 15;99(12):4618-25.
17. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. Bone Marrow Transplant. 2004 Jul;34(1):1-12.
18. Pedini P, Cherouat N, Basire A, et al. Evaluation of Next-Generation Sequencing and Crystal Digital PCR for Chimerism Monitoring of Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021 Jan;27(1):89.e1-89.e10.
19. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. Immunol Invest. 2008;37(5):631-44.
20. Kronzer VL, Bridges SL Jr, Davis JM 3rd. Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. Evol Appl. 2020 Dec 1;14(3):629-633.
21. Johnson BN, Peters HE, Lambalk CB, et al. Male microchimerism in females: a quantitative study of twin pedigrees to investigate mechanisms. Hum Reprod. 2021 Aug 18;36(9):2529-2537.
22. Sahin A, Ozkan T, Türkçapar N, et al. Peripheral blood mononuclear cell microchimerism in Turkish female patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 2014 Jan;24(1):97-105.
23. Ruzek MK, Jha S, Ledbetter S, et al. A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. Arthritis Rheum. 2004 Apr;50(4):1319-31.
24. Di Cristofaro J, Karlmark KR, Kanaan SB, et al. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma. Front Immunol. 2018 Aug 14; 9:1685.
25. Picard C, Di Cristofaro J, Azzouz DF, et al. Analyzing HLA-G polymorphisms in children from women with scleroderma. Hum Immunol. 2013 Apr;74(4):468-72.
26. Sun Y, Haapanen K, Li B, et al. Women and primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015 Jun;48(2-3):285-300.
27. Gerussi A, Cristoferi L, Carbone M, et al. The immunobiology of female predominance in primary biliary cholangitis. J Autoimmun. 2018 Dec; 95:124-132.
28. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. World J Gastroenterol. 2015 Jul 7;21(25):7683-708.
29. Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, et al. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. Semin Liver Dis. 2020 Feb;40(1):34-48.

30. Kuroki M, Okayama A, Nakamura S, et al. Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61(12):1041-6.
31. Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:490-5
32. Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Bombardieri S. Microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61(12):1039-40.
33. Florim GM, Caldas HC, de Melo JC, et al. Fetal microchimerism in kidney biopsies of lupus nephritis patients may be associated with a beneficial effect. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 15;17(1):101.
34. da Silva Florim GM, Caldas HC, Pavarino EC, et al. Variables associated to fetal microchimerism in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):107-11.
35. Johnson BN, Ehli EA, Davies GE, et al. Chimerism in health and potential implications on behavior: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2020, 182.6: 1513-1529.