

# TIPTA GÜNCEL BİR MUAMMA: MİKROKİMERİZM

Dr. Şehmus Özmen<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Ramazan Danış<sup>2</sup>, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş<sup>3</sup>,  
Yrd. Doç. Dr. Kadim Bayan<sup>4</sup>, Yrd. Doç. Dr. Şerif Yılmaz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## ÖZET

Mikrokimerizm bir bireye ait az sayıda hücre veya DNA'nın başka bir bireyde bulunmasıdır. Birçok çalışmada gebelikte anne ile fetüs arasında, organ nakli veya kan transfüzyonu aracılığıyla da diğer bireyler arasında hücre trafiği olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler veya DNA, alıcı kanında veya dokularında on yıllar boyunca kalarak fizyolojik mikrokimerizm durumu oluşturmaktadır. Mikrokimerizm bir dizi farklı hastalıkta çalışılmıştır ve bu çalışmaların bazıları mikrokimerizmin hastalık patogenezinde rol sahibi olabileceğini düşündürmektedir.

dir. Ancak non-otoimmün durumlardan etkilenmiş dokularda ve sağlıklı bireylerde de mikrokimerizmin gösterilmesi, mikrokimerizmin hastalık nedeni olmaktan ziyade doku hasarını onarma amaçlı görev aldığına öne süren alternatif bir teoriyi yaratmıştır. Sonuçta mikrokimerizmin cevaplardan daha çok, sorulara yol açtığını söyleyebiliriz.

• **Anahtar Kelimeler:** Mikrokimerizm, otoimmün hastalık, gebelik, transplantasyon. *Nobel Med 2006; 2 (1): 4-9*

## ABSTRACT

### MİKROKİMERİZM, A DILEMMA IN CURRENT MEDICINE.

Microchimerism refers to presence of a small number of cells or DNA of one individual harbored in another individual. Many studies indicate that cell trafficking occurs between the fetus and mother during pregnancy and between others after organ transplantation or blood transfusions. These cells or DNA can persist in recipient's blood or tissues for decades, creating a state of physiologic microchimerism. In several

recent studies, microchimerism has been shown to have potential roles in pathogenesis of different diseases. However, due to the fact that microchimerism has also been found in healthy individuals and in organs affected by non-autoimmune conditions, an alternative hypothesis has been suggested in which microchimeric cells are associated with the healing process of a tissue injury as opposed to causing disease. As a conclusion of this review of recent studies, we can say that microchimerism studies yielded more questions than answers.

• **Key words:** Microchimerism, autoimmune disease, pregnancy, transplantation. *Nobel Med 2006; 2 (1): 4-9*

## GİRİŞ

Kimerizm, tıp alanında allojenik hematopoetik ya da lenfoid hücrelerin alıcıda bulunmasını tanımlar. Mikrokimerizm (MK) ise genetik olarak farklı bir organizmaya ait olan az miktardaki hücre topluluğunun veya DNA'nın başka bir organizmada bulunmasıdır. MK'nin köken aldığı "Kimera" sözcüğü Yunan mitolojisinde başı aslandan, gövdesi keçiden ve kuyruğu ejderhadan oluşmuş hibrid bir canavardır. İnsan-hayvan hibridi olarak da betimlenmiştir.

Kimerizmin en sık rastlandığı durum 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. Daha önce erkek fetusa gebe kalmış sağlıklı kadınlarda %30-50 oranında Y kromozomu taşıyan hücrelerin varlığı (fetal-MK) ortaya konmuştur.<sup>1</sup> Maternal-MK ise hem sistemik sklerozlu hastalarda hem de sağlıklı bireylerde gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Kimerizmin rastlandığı diğer durumlar ise kemik iliği transplantasyonu (KİT), organ transplantasyonu, ikiz gebelikte fetüsler arası geçiş, kan transfüzyonu ve düşüklerdir.<sup>3-7</sup> Gebelik sırasında edinilmiş kimerik hücrelerin sonraki bir gebelikte fetüse transferi, cinsel ilişki ve laktasyon diğer olası transfer yollarıdır. Mikrokimerizm, organ transplantasyonu, KİT veya kan transfüzyonu ile oluşmuş iatrojenik-MK olarak adlandırılır. Bir ailedeki ikinci çocuk için olası mikrokimerizm yolları Şekil 1'de gösterilmiştir.

## MİKROKİMERİZM TESPİT YÖNTEMİ

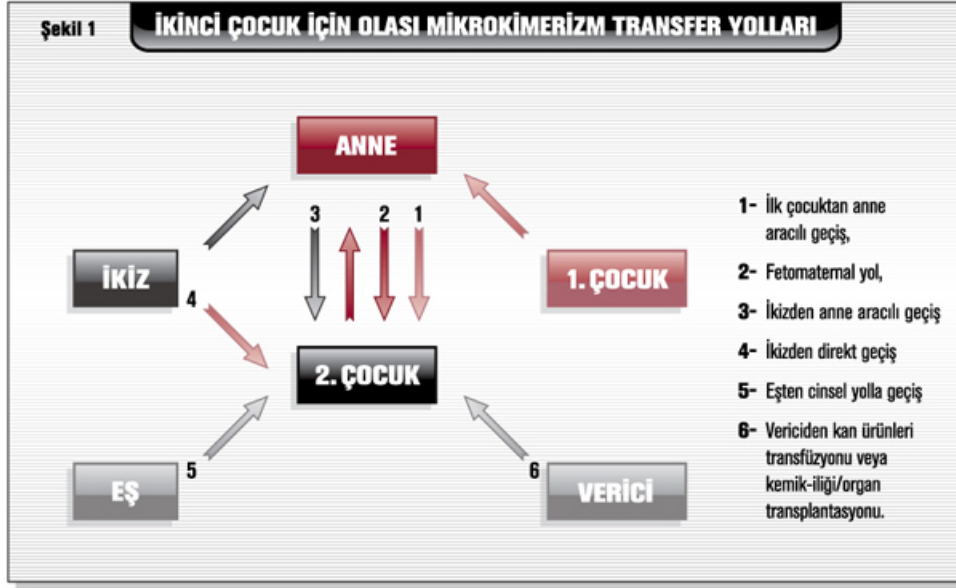
Mikrokimerizmi göstermek için çoğu çalışmada pratik olması nedeniyle kadınlarda erkek DNA'sı veya Y kromozomu taşıyan hücreler saptanmaya çalışılmıştır. Erkek DNA'sı Y kromozomuna özgü dizinin "polymerase chain reaction" (PCR) ile amplifikasyonu elde edilmektedir.

Y kromozomu taşıyan hücreler ise X ve Y kromozomlarının "fluorescence in situ hybridization" (FISH) ile işaretlenmesi sayesinde ortaya konmaktadır. Kantitatif olmayan PCR kullanılması, metotlar arasında standardizasyon olmaması çalışmaları karşılaştırmayı ve genel değerlendirmeleri zorlaştırmaktadır.

## MK VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Çoğu otoimmün hastalığın kadınlarda sık olması, gebelik sonrası bazı otoimmün hastalıkların sıklığında artış olması ve kronik "graft versus host disease" (GvHD)'e benzerliği nedeniyle, bu hastalıkların patogenezinde MK'nin rol oynayabileceği akla gelmiştir. MK, skleroderma, tirodit, sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit, primer bilier siroz ve neonatal lupus sendromu gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak araştırılmıştır.

• **Sistemik Skleroz (SSc):** Otoimmün hastalıklarda mikrokimerizmi araştıran, SSc'li kadın hastalar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada SSc'li kadın hastaların kanında, kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlara oranla erkek DNA düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda yer alan kadınların ve çocuklarının HLA tipleri de araştırılmış, HLA-DR molekülü kodlayan genler açısından, aynı olan bir çocuk doğurmuş olmanın, annede SSc riskini 7,4 kat artırdığı saptanmıştır.<sup>8</sup> Başka bir çalışmada SSc'li kadın hastaların kanlarında ve cilt biyopsilerinde erkek DNA'sı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Fetal-MK sıklıkla T lenfositler aracılığıyla oluşmaktayken, B lenfosit, NK (Natural Killer) hücreleri ve monositler aracılığıyla da olabilmektedir.<sup>1,10</sup> Bir çalışmada SSc'li hasta otopsilerinde Y kromozomu taşıyan hücreler en sık dalak kesitlerinde ve azalan sıklıkla lenf düğümü, akciğer, böbreküstü bezi ve cilt kesitlerinde saptanmıştır. Aynı çalışmada SSc'li hastaların en az bir dokusunda Y kromozomu taşıyan hücreler saptanmışken, otoimmünite



dışı nedenlerle ölen hastaların doku kesitlerinde bu hücrelere rastlanmamıştır.<sup>11</sup>

SSc'li hastalarda anneye ait DNA, hastaların 6/9'unda gösterilmiştir.<sup>2</sup> Başka bir çalışmada ise maternal-MK sıklığı SSc'li kadınlarda (%72) kontrollerden (%22) daha yüksek bulunmuş ama gruplar arasındaki MK düzey farkı anlamlı bulunmamıştır.<sup>12</sup> Gebe kalmadan SSc tanısı konulmuş hastaların, gebelik yaşadıktan sonra tanı konulmuş hastalara oranla daha ağır klinik seyir gösterdikleri bildirilmiştir.<sup>13</sup>

• **Primer Biliyer Siroz (PBS):** Kadınlarda sık olması ve kronik GvHD'nin karaciğer tutulumuna benzemesi nedeniyle MK açısından ilgi çekmiştir. Bir çalışmada primer bilier sirozlu hastaların karaciğer biyopsilerinin çoğunda (26/37= %70) erkek DNA'sı gösterilebilmiştir.<sup>14</sup> Ama kontrol grubuyla (28/39 = %72) fark anlamlı bulunmamıştır. Daha sonra gerçekleştirilen bir çalışmada<sup>15</sup> fetal-MK kontrollere oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen, PBS ile ilgili çalışmaların çoğunda MK açısından PBS ile diğer karaciğer hastalıkları arasında fark bulunmamıştır.<sup>16,17</sup>

• **Tiroid Hastalıkları:** Kadınlarda sık olması ve doğum sonrası dönemde daha sık ortaya çıkışı tiroid hastalıklarının MK ile ilişkisini araştırmaya değer kılmıştır. Hashimoto tiroititli hastaların 8/17'sinde MK saptanırken bu oran nodüler guatrı olan kontrollerde 1/25 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar Hashimoto tiroititinin patogenezinde MK'nin rol oynayabildiğini öne sürmüşlerdir.<sup>18</sup> Diğer bir çalışmada multinodüler guatr, tiroid adenomu ve kansinomu olan hastaların tiroid dokusunda Y kromo-

zomu taşıyan hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Tiroid hastalığı olanlarda MK oranı 16/29 iken bu oran normal tiroid dokusu saptanan nekropsilerde 0/8 olarak saptanmıştır.<sup>19</sup> Graves hastalığında da fetal-MK kontrol grubuna oranla daha yüksek rapor edilmiştir.<sup>20</sup>

• **Sjögren Sendromu:** Sjögren sendromlu hastalarda fetal-MK açısından kontrol grubuyla fark bulunmamıştır.<sup>21,22</sup> Sjögren sendromlu olguların tükürük ve gözyaşı bezlerinde yapılan çalışmada fetal-MK'ye rastlanmamışken, kontrol grubu olarak alınan SSc'li hastalarda ise fetal-MK gösterilmiştir.<sup>23</sup>

• **Sistemik Lupus Eritematozus (SLE):** SLE komplikasyonlarından ölen bir kadın hastanın otopsisinde histolojik olarak anormal olan dokuların tamamında Y kromozomu taşıyan hücreler gösterilmişken, normal olan dokularda bu hücrelere rastlanmamıştır.<sup>24</sup> Başka bir çalışmada ise SLE'li olgularda MK oranı kontrol grubu ile aynı (%50) bulunmuştur. Lupus nefritli hastalarda mikrokimerik hücre sayısının lupus nefriti olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğu, fakat MK'nin hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermediği bildirilmiştir.<sup>25</sup>

Neonatal lupus ve konjenital kalp bloku çocuklarda maternal-MK varlığı doku ve kanda gösterilmiş ve patogenezde rolü olabileceği öne sürülmüştür.<sup>26</sup> Başka bir çalışmada neonatal lupuslu olguların kalp dokusunda maternal-MK 15/15, kontrol grubunda ise 2/8 oranında bildirilmiştir.<sup>27</sup> Aynı çalışmada mikrokimerik hücrelerin kardiyak miyozit spesifik olan sarkomerik-alfa-aktini eksprese ettikleri gösterilmiştir.<sup>27</sup> Bu hücrelerin hasan-

onarımı için mi bu bölgeye göç ettiği veya patogenezde mi rol oynadığı net değildir.

• **Miyozitler:** İnflamatuvar miyozitlerde maternal-MK araştıran iki grup bu hastalarda maternal-MK'nin anlamlı şekilde yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir.<sup>28,29</sup> MK, PCR yöntemiyle juvenil dermatomyozitli çocuklarda 13/15 oranında, bunların hasta olmayan kardeşlerinde ise 5/35 oranında saptanmıştır.<sup>28</sup> Juvenil idiyopatik inflamatuvar miyozitli hastalarda FISH yöntemiyle m-MK 8/9 oranında gösterilebilmişken, bu oran sağlıklı kontrol grubunda ancak 2/9 olmuştur.<sup>29</sup> Her iki çalışmada da miyozitlerin etyolojisinde mikrokimerik hücrelerin rol oynamış olabileceği öne sürülmüştür. Ama fetal-MK'yi idiyopatik inflamatuvar miyozitlerde araştıran başka bir grup ise kontrol grubuyla arada anlamlı fark bulmamıştır.<sup>30</sup>

### MK VE OTOİMMÜN OLMAYAN HASTALIKLAR

Gebeliğin polimorfik döküntüsü üçüncü trimesterde ortaya çıkan ve gebelik sonrası kaybolan cilt ertüpsiyonlarıdır. Gebeliğe bağlı polimorfik döküntüsü olan hastaların cilt biyopsilerinde erkek DNA'sı saptanırken, erkek fetus taşıyan kontrol grubu gebelerde erkek DNA'sına rastlanmamıştır.<sup>31</sup> Bu sonuç, gebelik esnasında geçen fetal hücrelerin cilde göç ettiği ve hastalık patogenezinde rolü olabileceğini desteklemektedir.

Preeklamptik gebelerde kontrollere oranla fetal-MK daha fazla bulunmuştur.<sup>32</sup> Öte yandan hepatit C, nodüler guatr ve serviks kanseri gibi otoimmün olmayan hastalıklardaki doku incelemelerinde de MK ortaya konmuştur.<sup>19,33,34</sup>

Doğum sayısı arttıkça meme kanseri riskinin azaldığı bilinmektedir. Gebeliğin koruyucu etkisinin hormonal değişikliklerin yanı sıra, bu dönemde anne dolaşımına geçen mikrokimerik hücreler ile olabileceği hipotezini akla getirmektedir. Gebelik yaşamadan SSc tanısı konulmuş hastalarda klinik tablonun, gebelik yaşadıktan sonra tanı konulmuş hastalara göre daha ağır seyretmesi<sup>13</sup> mikrokimerik hücrelerin koruyucu olabileceği tezini desteklemektedir. Ama meme kanserine karşı mikrokimerizmin olası koruyucu etkisini sınanan bir çalışma henüz bildirilmemiştir.

### MK VE TRANSPLANTASYON

Transplantasyon esnasında transfer edilen verici hücreleri, alıcının bağışıklık durumu ve transplant ile transfer hücreler arasındaki antijenik uyuma bağlı olarak transplant seyri üzerine farklı yönlerde etki edebilir.<sup>35</sup>

Mikrokimerik hücreler ile transplante deri dokusu arasında antijenik uyum varlığında greft rejeksiyonu mik-

rokimerik hücreler aracılığıyla önlenirken, antijenik uyumsuzluk durumunda tolerans sadece mikrokimerik hücreler için oluşur ve greft için koruyuculuğu yoktur.<sup>35</sup> Karaciğer transplantasyonu sırasında hematopoetik kök hücre transferi de olmaktadır. Cilt greftlerinde ise transfer edilen olgun T lenfositleridir. Uygun koşullarda tolerans oluşabilmektedir.<sup>35</sup> Alıcıda immün sistem bozukluğu veya yetersizliği olması MK'yi kolaylaştırmaktadır.<sup>35</sup> Bu durum in-utero HIV ve hepatit infeksiyonunda infekte T lenfositlere bağlı immün sistemde tolerans oluşmasına benzemektedir.

Kardeşten renal transplant yapılan olguların analiz eden bir çalışmada, vericide eksprese edilen ama alıcıya aktarılmamış maternal HLA saptanan hastalar ile vericide eksprese edilen ama alıcıya aktarılmamış paternal HLA saptanan hastalarda renal greftlerin 5 ve 10 yıllık sağ kalımı açısından karşılaştırılmıştır. Renal greftlerin 5 ve 10 yıllık sağ kalımı ilk gruptaki hastalarda daha uzun saptanmıştır (5. yıl %86 ve %67 p=0.006, 10. yıl %77 ve %49 p=0.006).<sup>36</sup> Bu sonuç alıcıda önceden oluşmuş maternal-MK'nin transplantasyon toleransı oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Transplantasyonda tolerans oluşturma amacıyla alıcıyı, vericinin hematopoetik hücrelerine maruz bırakan klinik çalışmalar gündeme gelmiştir. Canlı vericiden renal transplant öncesi vericiden veya herhangi başka birinden kan tranfüzyonu yapılması<sup>37</sup> ve kadavradan renal transplantın hemen sonrasında vericinin kemik iliği hücrelerinin infüzyonu<sup>38</sup> denenmiş ve verici spesifik antijenlerine karşı yanıtta azalma ile daha iyi greft sonuçları elde edilmiştir. Özellikle alıcı ile verici arasında ortak HLA varlığı ve hatta paylaşılmış HLA-B ve HLA-DR varlığında renal transplant öncesi vericiden kan transfüzyonu yapılması HLA'ya karşı tolerans sağlamaktadır.<sup>39</sup> Karaciğer transplantasyonunda transfer edilen lökositlerin, oluşacak immün yanıtın normalden daha erken oluşmasını sağlayarak, verici aktive-T hücrelerinin delesyonuna dolayısıyla immün toleransa neden olduğu öne sürülmüştür.<sup>40</sup>

Vericide bulunan ve immün yanıt oluşturmeyen mikrokimerik hücrelerin, transplantasyon sonrası alıcıda ne etki yapacağı ise bir endişe kaynağıdır. Transplant sırasında transfer edilen veya alıcıda bulunan mikrokimerik hücreler minor HLA uyumsuzluğuna ek faktör olarak aynı HLA'lara sahip kardeşler arası transplant sonrası ortaya çıkan GvHD nedeni olabilir. Çoğul transfüzyon yapılmış travma hastalarında da uzun süren MK bildirilmiştir.<sup>5</sup>

### MİKROKİMERİZMİN HASTALIK VE SAĞLIKLA İLİŞKİSİ

Başarılı bir gebelik için maternal immün sistemin farklı

antijenler taşıyan fetüse reaksiyon göstermemesi şarttır. Bu nedenle Th 1 immünite (hücresele immünite) baskılanırken, Th 2 (allerjik ve hümmoral immünite) immünite rölafif olarak artmaktadır. Gebelikte immünite değişiklikler nedeniyle MK kolaylaşmaktadır. Gebelik sonrası mikrokimerik hücrelerden arınma allogenik gebelikte ikiz gebeliktekinden daha hızlıdır.<sup>41</sup>

Fetal-MK'den sorumlu olan hücrelerin hangisi veya hangileri olduğu halen kesinleşmemiştir. Bu konuda güçlü iki hipotez vardır:

- 1- Embriyonik kök hücrenin gebelikte transferi ve bunun diziye-özgül kök hücrelere farklılaşması olmaktadır. Bu kök hücrelere gebelikte ilişkili öncül hücreler de denmektedir.<sup>42</sup>
- 2- Dolaşımdaki önceden görevi belirlenmiş hematopoetik kök hücrelerin çeşitli etkilerle (doku hasarı) transdiferansiyasyonu olmaktadır.<sup>43</sup>

Bir çalışmada fetal kök hücrenin anne dolaşımına geçtiği ve kemik iliğine yerleştiği (engrafman) ve üretime başladığı sonucuna varılmıştır. Yazarlar fetal-MK'den sorumlu olan hücrelerin fetal mezenkimal kök hücre (MSC) olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>3</sup> Başka bir çalışmada bu MK hücrelerinin -kordon kanındaki fetal hücrelerin taşımadıkları- epitel, lökosit veya hepatosit belirteçleri taşıdıkları ortaya konulmuştur.<sup>42</sup> Bunlar, gebelikte geçen fetal hücrelerin çok yönlü farklılaşma kapasitesine sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu kapasitenin hücre farklılaşması veya hücre-füzyonu yoluyla olabileceği öne sürülmüştür.<sup>42</sup>

Yukarıda da belirtildiği gibi SSc'li kadın hastaların ve çocuklarının HLA tipleri incelendiğinde HLA-DR uyumlu bir çocuk doğurmuş olmanın, annede SSc riskini 7,4 kat artırdığı saptanmıştır.<sup>8</sup> HLA-DQA1\*0501 gibi bazı haplotiplerin varlığında fetal-MK oluşması olasılığı yükselmektedir.<sup>44</sup> Aynı aleli SSc, juvenil idiyomatik inflamatuvar miyozit ve sağlıklı kontrollerde araştırılan diğer bir çalışmada ise fetomaternal-MK ile ilişki bulunamamıştır.<sup>45</sup> HLA uyumu hem MK oluşumu hem de ilişkili olabilecek otoimmün hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilir.

Mikrokimerik hücrelerin niye bazı bireylerde devamlılık

sağladığı bazılarında sağlamadığı bilinmemektedir. Fetal kaybın (spontan veya elektif) fetomaternal geçiş miktarını artırdığı gösterilmiştir.<sup>46</sup> Daha önce gerçekleştirilmiş 11 çalışmadan 124 hastanın alındığı bir meta analizde sadece fetal kaybın (spontan veya elektif) MK ile anlamlı ilişkisi olduğu (odds oranı 2,4) bildirilmiştir. Bu sonuç, anne ile fetus arasındaki transferin miktarı veya engrafman potansiyeli daha yüksek olan hücrelerin geçişine bağlı olabilir.<sup>6</sup> Aynı analizde MK olan ve olmayan kadınlar arasında çocuk sayısı, gebelik sayısı ve erkek çocuk sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tiroid doku incelemesinde mikrokimerik hücrelerin adenomatöz dokuda değil, onu saracak şekilde etraftaki sağlıklı dokuda yerleştiğinin gözlenmesi,<sup>42</sup> neonatal lupusta mikrokimerik hücrelerin kardiyak miyozit spesifik olan sarkomerik-alfa-aktini ekspresyon etmeleri<sup>27</sup> MK'nin doku hasarını önlemeye çalıştığı tezini desteklemektedir.

MK genel olarak hastalık içeren dokuda normal dokulardan daha fazla bulunmuştur. Sağlık üzerine olumlu, nötr veya olumsuz etkisi olabilir. HLA uyumu etki yönünü belirlemede belirleyici görünmektedir. Otoimmün hastalıklar için bir tetikleyici olabilir. Ama hastalık sonrası doku onarımı için hasta dokuya iyileşme amacıyla göç edip değişik hücrelere diferansiyasyon olabilir.

Mikrokimerizmin otoimmün hastalığı olanlarda, sağlıklı bireylerde ve otoimmün olmayan hastalıklarda da sık olabildiği saptanmıştır. Otoimmün hastalıklarda MK'nin patogeneze rol oynayabileceği tezi halen tartışmalıdır. Sonuçların bu kadar tartışmalı oluşu teknik yetersizliklere, olayın yönünü etkileyen ve araştırılmamış genetik, çevresel faktörlere bağlı olabilir. Varolan çalışmalar elimizdeki yanılardan ziyade soruları artırmıştır. "Otoimmün dediğimiz hastalıklar yoksa aslında alloimmün hastalıklar mıdır?" sorusu akla gelmektedir. MK'nin amacı annenin fetusu daha iyi tolere etmesi midir veya transdiferansiyasyon yoluyla hasarlı dokuyu onarmak mıdır? Daha iyi düzenlenmiş çalışmalarla bu konudaki sis perdesinin aralanacağı ve otoimmünite, transplantasyon başlıklarında kökten değişikliklere ulaşılacağı inancındayız.



- protector or insurgent? Arthritis Rheum 2002; 46: 291-297.
- 5 Lee TH, Paglieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch MP. Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients. Blood 1999; 93: 3127-3139.
  - 6 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: 3237-3241.
  - 7 Vabres P, Malinge MC, Larregue M, Bonneau D. Microchimerism from a dizygotic twin in juvenile ulcerative lichen planus. Lancet 2002; 359: 1861-1862.
  - 8 Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 1998; 351: 559-562.
  - 9 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: 1186-1191.
  - 10 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: 2033-2037.
  - 11 Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1848-1854.
  - 12 Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, 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: 906-914.
  - 13 Artlett CM, Rasheed M, Russo-Stieglitz KE, Sawaya HH, Jimenez SA. Influence of prior pregnancies on disease course and cause of death in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 346-350.
  - 14 Tanaka A, Lindor K, Gish R, et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999; 30: 833-838.
  - 15 Nelson JL. Microchimerism in human health and disease. Autoimmunity 2003; 36: 5-9.
  - 16 Corpechot C, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon R. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2000; 33: 696-700.
  - 17 Schoniger-Hekele M, Muller C, Ackermann J, et al. Lack of evidence for involvement of fetal microchimerism in pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 2002; 47: 1909-1914.
  - 18 Klitsch M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2494-2498.
  - 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: 2034-2038.
  - 20 Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3315-3320.
  - 21 Miyashita Y, Ono M, Ueki H, Kurasawa K. Y chromosome microchimerism in rheumatic autoimmune disease. Ann Rheum Dis 2000; 59: 655-656.
  - 22 Toda I, Kuwana M, Tsubota K, Kawakami Y. Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60: 248-253.
  - 23 Aractingi S, Sibilia J, Meignin V, et al. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2002; 46: 1039-1043.
  - 24 Johnson KL, McAlindon TE, Mulcahy E, Bianchi DW. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001; 44: 2107-2111.
  - 25 Mosca M, Curcio M, Lapi S, et al. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. Ann Rheum Dis 2003; 62: 651-654.
  - 26 Stevens AM, Hermes HM, Lambert NC, Nelson JL, Meroni PL, Cimaz R. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. Rheumatology [Oxford] 2005; 44: 187-191.
  - 27 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: 1617-1623.
- 28 Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. Lancet 2000; 356: 2156-2157.
  - 29 Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Lancet 2000; 356: 2155-2156.
  - 30 Selva-O'Callaghan A, Boeckh-Behrens TM, Balada-Prades E, Solans-Laque R, Vilardell-Tarres M. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. Lancet 2001; 357: 887.
  - 31 Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. Lancet 1998; 352: 1898-1901.
  - 32 Hahn S, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: new insights into pre-eclampsia. Hum Reprod Update 2002; 8: 501-508.
  - 33 Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell MdWM, Bianchi DW. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. Hepatology 2002; 36: 1295-1297.
  - 34 Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. Obstet Gynecol 2003; 102: 774-781.
  - 35 Anderson CC, Matzinger P. Immunity or tolerance: opposite outcomes of microchimerism from skin grafts. Nat Med 2001; 7: 80-87.
  - 36 Burlingham WJ, Grailer AP, Heisey DM, et al. The effect of tolerance to noninherited maternal HLA antigens on the survival of renal transplants from sibling donors. N Engl J Med 1998; 339: 1657-1664.
  - 37 Sanfilippo F, Thacker L, Vaughn WK. Living-donor renal transplantation in SEOPF: the impact of histocompatibility, transfusions, and cyclosporine on outcome. Transplantation 1990; 49: 25-29.
  - 38 Barber WH, Mankin JA, Laskow DA, et al. Long-term results of a controlled prospective study with transfusion of donor-specific bone marrow in 57 cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1991; 51: 70-75.
  - 39 Van Twuyver E, Mooijaart RJ, ten Berge IJ, et al. Pretransplantation blood transfusion revisited. N Engl J Med 1991; 325: 1210-1213.
  - 40 Wood KJ. Passenger leukocytes and microchimerism: what role in tolerance induction? Transplantation 2003; 75(9 Suppl): 175-205.
  - 41 Bonney EA, Matzinger P. The maternal immune system's interaction with circulating fetal cells. J Immunol 1997; 158: 40-47.
  - 42 Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. JAMA 2004; 292: 75-80.
  - 43 Tran SD, Pillemer SR, Dutra A, et al. Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. Lancet 2003; 361: 1084-1088.
  - 44 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: 5545-5548.
  - 45 Artlett CM, O'Hanlon TP, Lopez AM, Song YW, Miller FW, Rider LG. HLA-DQA1 is not an apparent risk factor for microchimerism in patients with various autoimmune diseases and in healthy individuals. Arthritis Rheum 2003; 48: 2567-2572.
  - 46 Bianchi DW, Farina A, Weber W, et al. Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 703-706.

İLETİŞİM İÇİN: Dr. Şehmus Özmen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, drsehmusozmen@dicle.edu.tr  
GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 21 / 06 / 2005 • KABUL TARİHİ: 15 / 11 / 2005

#### REFERANSLAR

- 1 Lambert NC, Lo YM, Erickson TD, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. Blood 2002; 100: 2845-2851.
- 2 Maloney S, Smith A, Furst DE, et al. Microchimerism of maternal

origin persists into adult life. J Clin Invest 1999; 104: 41-47.

- 3 O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. Lancet 2004; 364: 179-182.
- 4 Nelson JL. Pregnancy and microchimerism in autoimmune disease: