

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Psikotik Bozukluklarda Mikrokimerizm Etyolojik Bir Faktör Olabilir mi? Bir Hipotez Önerisi

*Could Microchimerism be
an Etiological Factor in Psychotic Disorders?
A Hypothetical Suggestion*

Bülent Demirbek¹

¹ Uzm. Dr., Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

ÖZET

Bu editöre mektupta, mikrokimerizmin psikotik bozuklukların nedenini açıklayabilecek bir etyolojik faktör olabileceği biçiminde bir hipotez ortaya konmuş ve bu varsayımı değerlendirmede kullanılacak bazı çalışma önerileri aktarılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mikrokimerizm, Kimerizm, Psikotik Bozukluklar

ABSTRACT

In this letter to the editor, a possible etiologic relationship between microchimerism and psychotic disorders has been hypothesized and several study proposals that could be used in the testing of this hypothesis has been suggested.

Keywords: Microchimerism, Chimerism, Psychotic Disorders

(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(3):417-420)

Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no3/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 18 Mayıs 2010 / May18, 2010

Psikotik bozuklukların etiyojisine yönelik olarak ortaya koyduğum bir hipotez önerimi derginiz okuyucuları ile paylaşmak istiyorum. Hipotezin temel savı bazı otoimmün hastalıkların etiyojisinde rol oynadığı bilinen mikrokimerizmin psikotik hastalıkların özellikle şizofreni ve postpartum psikozların gelişim sürecinde de bir rol oynayabileceğidir. Bu konu ile aşağıdaki bilgileri ve savlarımı ilginize sunuyorum.

Bir bireyde, genetik olarak farklı bir bireyden alınmış az miktarda DNA ya da hücrenin var olma durumuna "mikrokimerizm" denir. Gebelik boyunca plasenta yoluyla, hematopoetik hücrelerin iki taraflı geçişi olmaktadır. Fetüse ait hücrelerin, anne kanına ulaştıkları ve annenin çeşitli dokularına yayıldıkları bilinmektedir. Bu duruma fetüse ait mikrokimerizm denir.

Yapılan bir çalışmada erken gebelikte 20cc anne kanında 200'den fazla fotal hücre elde edilmiş ve 16 gebelikte cinsiyet tayini, trizomi veya dizomi 21 saptanmıştır.[1]

Gebelik sürecinde 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. 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.[2,3]

Her ne kadar kan beyin bariyerinin hücre geçişine engel olabileceği düşünülse de bugün henüz bilemediğimiz bazı mekanizmalar yolu ile gebelik esnasında, anne beyin dokusuna fetus kaynaklı mikrokimerik hücrelerin migrasyonu mümkün olabilir. Otoimmun tiroiditis vakalarının varlığı biz klinisyenlere; klinikte karşılaştığımız postpartum psikoz ve post partum depresyon olgularının; fetusa ait mikrokimerizm sonucu ortaya çıkan,otoimmun hastalıklar olabilir mi sorusunu düşündürmelidir.

Bugün için, mikrokimerik hücrelerin beyinde yerleştiğini gösterme ihtimalimiz olmasa da post partum depresyon ve post partum psikoz olgularında antipsikotik tedavilere ilaveten (veya tek başına) otoimmün baskılayıcı olarak düşük doz kortikosteroidlerin de kullanımının tedavi edici olacağı düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

Psikiyatrik hastalıklar ve mikrokimerizm arasındaki bağlantı üzerine literatürde henüz bilgi yoktur. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada; postpartum depresyonun prevalansı %17.5 olarak bulunmuştur.[4] Bu çalışmada anlamlı çıkan bir parametre de birden fazla çocuk sahibi olmaktır. Yüksek parite ile postpartum depresyon arasında belirgin bir ilişki görülmüştür. Buna göre, önceden çocuğu olan olgularda, doğum sonrası depresyon görülme oranları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.[4] Doğum sayısının artışı ile bozukluk riskinin artması, bebekten anneye kimerik hücre geçme riskinin artması ile ilişkili olabilir.

Meseleye bir de anneden fetüse geçen hücreler açısından da bakmakta yarar vardır. Teorik olarak düşünenecek olursak; hamilelik döneminde, organogenezin henüz tamamlanmadığı bir safhada; annenin geçirdiği virütik hastalıklar sonucu, hastalık etkeni virüsler plesanta bariyerini geçerek fetus beyin dokusunda tahribat yapabilir. Fetal beyin dokusunun yaydığı imdat sinyallerine (henüz fetüs kaynaklı immünite gelişmediğinden) anne vücudu kaynaklı lenfositik (veya kök) hücreler enfeksiyon ile mücadele etmek

amacıyla fetus beyin dokusuna geçiyor olabilirler. Anne kaynaklı (mikrokimerik) hücreler, fetal beyin dokusuna ulaşarak virütik enfeksiyonu tedavi ediyor ve fetusun yaşamasını sağlıyor olabilirler. Ancak bu hücreler işleri bittikten sonra, anne vücuduna geri dön(e)meyerek beyin dokusunda yaşamaya devam ediyor ve hatta beynin bir kısmını da oluşturacak düzeyde diferansiye olabilirler. İşte bu durum şizofreninin mevsimlerle olan ilgisini izah edebilir. Kış ve ilkbahar aylarında viral enfeksiyonların ve şizofren doğumlarının miktarında artış olması teorimi destekleyici mahiyettedir.[5]

İki farklı DNA'nın ürettiği iki kendine özgü nöromediatör varlığı sebebi ile, ileride şizofreni olacak çocuklar doğumlarından itibaren farklılık gösterebilir, yumuşak nörolojik belirtiler sergileyebilirler. Fetus beyin dokusuna katılan anne kaynaklı kimerik hücrelerin DNA'ları farklı olacağından ürettikleri nöromediatörler de farklı olacaktır. Çünkü Dünya üzerinde yaşayan hiçbir insanın ne kokusu ne sesi ne de parmak izi bir diğerine benzemez. Her bir DNA'nın üretimi kendine özgüdür. Anahtar kilit modelini düşünecek olursak; iki farklı DNA'nın ürettiği anahtarlar (nöromediatörler) ve kilitler (reseptörler) farklı, daha açık bir ifade ile sadece kendine özgü olacaktır. Bu nedenle de, bazı anahtarlar açması lazım gelen kilitleri, farklı DNA ürünü olduğundan açamıyor olacaktır. Organizmanın bu duruma cevabı da daha çok anahtar üretmek şeklinde olacaktır. Biz klinisyenler olarak pratikte bu sonucu; artmış dopamin salgısı ve psikotik hastalıklar olarak saptıyor olabiliriz.[6] Artmış dopamin (nöromediatör) salgısı teorime göre, bir sebep değil, sonuçtur.

Ayrıca anne kaynaklı kimerik hücrelerin beyin dokusunda varlığı, beynin nörogelişimsel yapısını da etkileyerek vakti geldiğinde açılması veya kapatılması gereken gen bölgelerini ve dolayısı ile aktivitelerini bozarak (nöromediatör ve reseptör uyumsuzluğu nedeni ile) genetik bozukluklara da yol açıyor olabilir. Kimerik hücreler beynin çeşitli yerlerine dağıldıklarından, yerleştikleri yerlere göre farklı belirti vermeleri olasıdır.. Klinikte bizler tam da bu sebeple şizofreniyi, pozitif ve negatif belirtilerle seyreden -bir grup hastalık- olarak tanımlıyoruz.

Anne kaynaklı kimerik hücrelerin serebelluma yerleşmiş olması klinik pratikte otistik hastalıklar olarak teşhis ediyor olabiliriz. Şizofrenik bozukluğu olan hastaların beyinlerinin ölüm sonrası kimerik (Farklı DNA yapısına sahip) hücre veya hücre topluluklarının varlığını değerlendirmek üzere incelenmesi bu varsayımın desteklenmesine yardımcı olacak bir yöntem olabilir. Yine psikotik hastalıkların çeşitli organlarından alınabilecek doku ya da kan örneklerinin DNA'larının mikrokimerizm yönünden incelenmesi bu varsayımı test edecek diğer yöntemler olarak düşünülebilir. Ayrıca

hem psikotik hastalığı olan hem de otoimmün hastalıkları olan vakalar özellikle incelenmesi gereken vakalar olarak değerlendirilmelidir.

Bu varsayımın değerlendirilmesi ya da test edilmesinin güçlüklerinin farkında olmakla birlikte araştırmacıların psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde mikrokimerizmin olası bir faktör olabileceğini düşünmelerini sağlamak ve bu yönde çalışmalar yapmaya sevk etmek beni çok mutlu edecektir.

Kaynaklar

1. Erçal D. Prenatal tanı ve genetik. J Curr Pediatrics 2008; 6:47-50.
2. Göksu AY. Otoimmün tiroid hastalıkları ve fetüse ait mikrokimerizm. Harran Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 1:41-47.
3. 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.
4. Eren Tİ. Postpartum depresyon; prevalansı, ve sosyodemografik risk faktörleri (Uzmanlık Tezi). Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.
5. Işııkay CT, Özsan H. Şizofrenide viral ve otoimmün etyoloji: Literatürün gözden geçirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1998; 51:101-106.
6. Önder ME, Küçükad K. Şizofreni ve dopamin. Şizofreni Dizisi 1999; 2:45- 57.