

ÇOCUĞUNUN TEYZESİ OLMAK..! TETRAGAMETİK KİMERİZM

Mitolojide kimer, tek bedende çok kimlikli yaratık, ağzından alevler püskürten bir aslana benzeyen yaratığın başı aslan, gövdesi keçi ve kuyruğu yılan şeklinde garip bir yaratıktı. Yine, gövdesi insan ve başı kurt görünümünde olan ve bu örnekler gibi pek çok kimerik canlı modeli de mitolojide bulunmaktadır. Zoolojide kimer terimi mitolojik yaratıklardan dolayı kullanılıyor ve farklı zigotlardan (döllenmiş yumurta) kaynaklanmış iki ya da daha çok genotipin veya genetik olarak farklı hücre grubunun aynı canlı ya da insanda bulunması durumu olarak tanımlanıyor. Kimerizmin mozaizmden farkı, kromozom yapıları değişik hücrelerin aynı zigottan değil, farklı zigotlardan kaynaklanan bir olay olması. Kan nakli sonucu aynı bireyde farklı kan hücrelerinin karışması ve doğum sırasında çift yumurta ikizlerinde plasenta aracılığı ile rahim içi (intraüterin) kan



nakli olabilmesi ya da kalıtım yoluyla kimerizm/mozaisizm oluşabiliyor.

Kimeralar, dört atasal hücrenin (ayrı ayrı döllenmiş iki yumurtanın) erken gebelik döneminde birleşmesi sonucu oluşuyorlar. Her hücre popülasyonu, kendi genetik karakterini korur ve oluşan canlının bedeni farklı genetik kökenli parçaların bir karışımı şeklinde oluşur (mozaik). Sonuçta, tek canda çok kimlik oluşur ve benzeşirlik (homoloji) gösteren fakat farklı resimlerin birleşmesi şeklinde bir oluşum ortaya çıkar. Memeli embriyoları, kendi genotipinden olduğu kadar, farklı genotiplerdeki embriyoların da birleşmesini ve sonuçta tek bir embriyo oluşumunu sağlıyor. Kimerik canlılar, doğal koşullarda nadir görülürler. Ya da bunlar, sık oluşmakta fakat az fark edilmekte veya çoğunlukla gözden kaçıyor olabilirler. Kimerik karakterde hay-

vanların oluşması, embriyonik uygulamalar arasında yer almaktadır. Bu teknoloji, aynı zamanda, transgenik hayvanların (genomunda yabancı gen taşıyan) elde edilmesinde de kullanılıyor. Kimerik uygulamaların, hayvanların genetik yönden ıslahına ve verimlerinin artırılmasına olan katkısı çok az. Kimeranın oluşumunda ilk modeller, birçok alanda olduğu gibi, yine başta fare olmak üzere diğer küçük laboratuvar hayvanları oldu. Sıçan/fare ve tavşan/insan kimeraları oluşturuldu; ancak bunlar birkaç gün yaşayabildiler. Bu teknik, daha sonra ekonomik değeri olan çiftlik hayvanlarında da uygulamaya konuldu. Böylece, her hayvan türüne özgü bazı önemli değişiklikler yapılmış oldu. Laboratuvar ve çiftlik hayvanları kullanılarak, aynı veya ayrı iki ırka ait embriyoların birleştirilmesi, blastomer, çekirdek, embriyo iç hücrelerinin transferi ve diğer tekniklere dayalı olarak kimeralar oluşturulmaktadır. 1984 yılında bir kimerik "geep"; bir keçi (goat) ve koyundan (sheep) oluşan ortak bir embriyodan üretildi. Ayrıca, tavuk embriyosuna bıldırcın embriyosunun kısmi enjeksiyonu ile bıldırcın beyinli bir tavuk da üretildi. Bitkilerde de kimerik olgulara rastlanmaktadır. Kimerizmin diğer bir şekli olarak da, hamilelik sırasında fetüse ait kök hücrelerin göbük bağı (plasenta) bariyerini geçerek annenin kan dolaşımına karıştıkları deri, karaciğer ve dalak gibi organ ve dokulardaki hasarları tamir ederek, burada yıllarca sağ kalabildikleri bildirildi. Hatta bu kök hücrelerin, anne kan-beyin bariyerini de aşabildikleri farelerde rapor edildi. Buna karşın, anneden de bebeğe kök hücre geçişi gerçekleşebilmekte ve bu olaya mikrokimerizm denilmektedir.



Mitolojide Kimerik Canlılar (Aynı bedende farklı canlılar veya DNA'lar)

Tetragametik Kimerizm

Tetragametik kimerizm; konjenital kimerizmin en az yaygın olanı. İki sperm tarafından ayrı ayrı döllenmiş iki yumurtanın gelişmesi sonucunda oluşan iki embriyonun, ikiz kardeşler oluşturmak yerine, gelişmenin erken döneminde (blastomer ya da gastrula evreleri) birleşerek tek bir canlı olarak doğmalarına kimerizm denilmektedir. Böyle bir organizma, dört gametten oluştuğu için bu olaya tetragametik kimerizm denir. Bu organizma iki ikizine ait hücre ve dokuları taşır. Sonuçta, doğan kimerik çocuk, doğmayan ikizinin DNA'sını da taşımaktadır. Böyle çocuklarda örneğin; deri ile kanın DNA profili birbirini tutmaz. Eğer birleşen iki yumurta aynı cinsiyeti taşıyor ise (XX/XX veya XY/XY) o canlıda, kimerizm dışarıdan (fenotipik olarak) fark edilemez ancak DNA testleri ile teşhis edilebilir. Böyle olgular, daha yaygın olarak bulunabilirler. Ancak, bunlar fenotipik bir belirti vermedikleri için gözden kaçmakta. Eğer, birleşen iki embriyo ayrı cinsiyetlere sahip ise (erkek ve dişi) oluşan canlı her iki cinsiyetin eşey organlarını taşıyabildiği gibi (hermafrodit, XX/XY) nadiren interseks formu şeklinde de gelişebilir. Kimerik kişilerde, kan dokusunun farklı iki hücre popülasyonundan oluşması, kan grubu uyumsuzluğu, belirsiz eşey organları ve hermafrodit gibi bulgular ayrı ayrı veya birlikte görülebilir. Böyle kişilerde bazen deri, saç ve gözlerde lekeler (pigmentasyon) görülebilir. Kimerik canlılarda karaciğer bir kromozom setine sahipken, böbrek farklı bir sete sahip olur. Yani, farklı dokular farklı kromozom kuruluşlarına sahip olabilirler.

Bedenlerinde birden fazla DNA varlığı ile doğan kimerik vakaların 2003 yılında, 30-40 dolayında olduğu "New Scientist" dergisinde bildirilmiştir. Kimera bulgusu, hermafroditler gibi bazı istisnalar dışında, dışarıdan bakıldığında anlaşılmadığı için rastlantı sonucu ortaya çıkıyor. Doğuştan olan kimerik insanların sayısı çok fazla olabilir. Üstelik gebelik şansını artırabilmek amacıyla birden fazla döllenmiş yumurtanın ana rahmine yerleştirildiği tüp bebek (in vitro döllenme) uygulamaları yaygınlaştıkça, iki embriyonun birleşme (füzyon) olasılığının da giderek artacağı ve kimera sayısında ciddi bir yükselme olacağı düşünüyor. Nitekim, tüp bebek uygulamaları



Koyun ve keçinin karışımı (kimerik Geep)



Kimerik üzüm bitkisi yaprağı

larında ayrı yumurta ikizlerinin (dizigotik) oluşma olasılığının 30-35 kat arttığı bildirilmiştir. Bu olay ikizlerle ilişkili sakatlık olasılığını tetikliyor. Doğal kimerizmde döllere, anormallikleri (hermafroditik karakterler ve deri renginin bozulması gibi) göstermedikleri sürece tanınmazlar. Bu durum, yüksek sıklıkta (insidans) ve tipik olarak bazı çilli erkek kedilerde, cinsiyeti belirsiz hayvanlarda veya cinsiyet davranış bozuklukları gösteren (dişi hücreler beyni, erkek hücrelerinde ise eşey organları oluşturduğu durumlarda) hayvanlarda görülebilir.

Son yıllarda, çocuğunu kabul etmeyen bazı annelerde de tetragametik kimerizme rastlanmıştır. Aşağıda açıklandığı gibi böyle iki vakamız bulunuyor. Son örnek, 2002 yılında İngiltere'de çocuğunu reddeden bir annenin, genetik analizleri sonucunda tetragametik kimerik olduğu anlaşılmıştır. Tetragametik kimerizm organ veya kök hücre nakli için de önemli bir uygulama alanı oluşturuyor. Kimeralar, iki hücre hattı taşımaları dolayısıyla bu iki hücre hattına yakın dokulara karşı yüksek bir bağışıklık (immünolojik) tolerans gösterir. Fare çalışmalarında da, tetragametik farelerin atasal (parental) bireylerden elde edilen deri parçalarına karşı yüksek tolerans gösterdikleri saptandı. Bundan dolayı, tetragametik insanların daha geniş bir akraba çevresinde veya yabancı bireylerden organ nakillerine olumlu cevap verdikleri bildirildi.

Tetragametik kimerizm ile ilgili olarak fareler üzerinde yapılan çalışmalarda; iki ayrı embriyodan elde edilen blastomerler, bir arada kültüre edilerek 34 kimerik fare üretildi. Bunların 12 tanesinde, bir hücre hattından gelişmiş tek bir eritrosit popülasyonuna rastlanmasına karşın, diğer dokularındaysa iki hücre hattına rastlandı. Bu bulgu, gelişmenin erken dönemlerinde klonal çoğalma sonucu hücre hatlarının meydana geldiği düşüncesi ile uyumlu. Alternatif olarak, yaşamın ilk evrelerinde seçim avantajı bulunan bir klon seçilime uğrayabilir. Literatürde, ikinci olasılığı destekleyen çalışma sonuçlarına da rastlanmaktadır. Örneğin, tetragametik koyunlarda; iki eritrosit (kırmızı kan hücresi alyuvar) grubunu bir arada bulduran tetragametik dört koyundan ikisinin, bu hücre gruplarından birini 5 yıllık bir süreç içerisinde kaybettikleri rapor edilmiştir. Tetragametik kimerizmin, tanısında kullanılan moleküler teknikler ve laboratuvar süreçleri de oldukça karmaşık olabilmekte. Bundan dolayı, tetragametik kimerizmin olgularının toplumda tanısı konulandan daha yüksek oranda olduğu varsayılmaktadır. Örneğin, kimerik bir bireyin kanında çok baskın olarak bir hücre hattı bulunuyorsa, aile çalışmasına başvurulmadan kimerik durum tanımlanamaz. Dolayısıyla, bir çocuğun anne ya da babasını tayin ederken kimerizm durumundan dolayı hatalar meydana gelebilir. Böyle durumlarda, bireylere ait çeşitli dokuların moleküler yöntemler kullanılmak suretiyle kimerizm yönünden araştırılmaları gerekir. Kimerizm yönünden tanı konulması özellikle IVF (tüp bebek) durumlarında önemli. Çünkü IVF durumunda, embriyoların yakın kontak halinde bulunmaları nedeniyle kaynaşma olasılığı arttığı için tetragametik kimerizm sıklığı da artmaktadır.

IVF (Tüp Bebek) Sonrası Hermafrodit Kimera Olgusu

Bu olgu; 31 yaşında doğuştan kısır bir annedir. Hormonal ve laparoskopik araştırmalar, annenin normal bir pelvisine sahip ve yumurtlamanın (ovulasyon) normal olarak gerçekleştiğini göstermekteydi. Kadının eşi 41 yaşında ve



İki ayrı yumurta ve farklı iki DNA'dan oluşan tek fetüs (Kimer)

başka bir kadından bir çocuğu vardı. Fakat sperm sayısı oldukça düşüktü. Anneden, 18 yumurta (oosit) elde edildi ve bunların 15'i her biri ayrı kapta olmak suretiyle anonim spermiler ile döhlendirildi. İki gün sonra (dört hücrelik basamakta) bu embriyolardan 3 tanesi kadına transfer edildi. Bundan 36 gün sonra yapılan ultrasonografik gözlemede tek bir fetüs ve keseye rastlandı. Bundan sonraki süreçte, 3.46 kg'lık bir bebek normal zamanında dünyaya geldi. Bebek normal bir sağ, inmemiş bir

sol testis ve normal erkek cinsiyet organlarına sahipti. Bebek, 6 aylık olduğunda sol testis inguinal ringde belirgin olarak gözlenebiliyordu. On beş aylık iken cerrahi operasyonda, normal olmayan bir gonad ve vas deferens içeren hernial bir kesenin var olduğu anlaşıldı. Söz konusu yapılar histolojik inceleme sonucunda, anormal gonadın, uterusun boynuz kısmına yapışık bulunan ve fallopi tüpü ihtiva eden bir yumurtalık (over) olduğu anlaşıldı. Kandandan yapılan karyotip kromozom analizi sonucunda, bebeğin 46,XX ve 46,XY şeklinde kromozom kuruluşuna sahip hücreler taşıdığı rapor edildi.

Bebek 20 aylık olduğunda, yapılan tetkikler sonucunda, folikül uyarıcı ve gebeliğe hazırlayıcı hormonların serum düzeylerinin normalin alt sınırlarında olduğu saptandı. Bazal serum testosteron konsantrasyonu normal bulundu.

Bunun yanında bebeğe, 2000IU koryonik gonadotropin kas içi ve tek enjeksiyonda verildikten 3 gün sonra, bazal serum testosteron konsantrasyonu her desilitre için 180ng'a kadar yükseldi. Hasta, 44 aylık olduğunda tekrar ultrasonografik incelemede, sağ testis torba (skrotum) içerisinde normal, mesane ve pelvise ait yapılar da normal olarak gözlemlendi. Çocuk 52 aylık olduğunda ise, laparaskopi (kapalı ameliyat) yöntemiyle sağ vas deferensin (ana meni kanalı) ve testis damarlarının normal olduğu ve dişi genital yapılara rastlanmadı. Daha sonra, çocuğa deri biyopsisi uygulandı. Çocuğun, büyüme ve gelişmesi normal olarak devam ediyordu ve boyu normal ağırlığın %90'ına ağırlığı da %75'ine ulaşmıştı. Nörolojik gelişim ile ilgili herhangi bir soruna rastlanmadı ve normal olarak okuluna devam etmekteydi.

İnsanda Tetragametik Kimerizm Örnekleri

Çocuklarının Annesi Olamayan Kadın

Kendi vakalarımızdan biri;

"Bu Çocuk Benim Çocuğum Değil"

İki büküm, günlerce ağlamaktan gözleri şişmiş ve kızarmış halde kocasının ve kayınvalidesinin yardımı ile muayene odasına zorlanarak, adeta sürünecek girdi ve kendisine ayrılan koltuğa güçlükle oturabildi. Hıçkırarak ağlıyor ve hıçkırıkları arasında günlerce ağlamış olmanın yorgunluğu ile inleyerek, "bu çocuk benim çocuğum değil" diyordu. Kendi dünyasında, çevresine karşı ilgisiz ve belirgin bir alakasızlık içinde olduğundan kendisi ve şikayetleri konusundaki ilk bilgiler kocasından alındı. Çocuğunu 6 ay önce bir hastanede doğurmuştu. Yavrusunu, doğar doğmaz kucığına almak ve onu doya doya koklamak amacı ile spinal anestezi ile doğum yapmayı seçmişti. Kocası doğumhane katına alınmamış ve yalnızca annesinin kendisine refakat etmesine izin verilmişti. Doğum saati yaklaşık doğum odasına alınmış, nedendir bilinmez bir başka doğum öne alınmış, kendisi ameliyathaneden çıkarılmamış ve doğum yapan diğer kadının doğumunu, bütün safhaları ile seyretmek zorunda bırakılmıştı. Bu doğumdan akında sadece "çok ama çok kan" kalmıştı. Sıra kendisine geldiğinde; doğumun ilerleyen safhalarında kendisinin de hissettiğini; "sanki kalbim kuş olmuş, yerinden uçup gidecekti" diye tarif ettiği kalp atışlarındaki hızlanmayı belirtmişti. Spinal anestezi ile doğumdan vazgeçilmiş ve doğum genel anestezi ile sonlandırılmıştı. Çocuğunun doğduğu anı hatırladığını ve kucığına almak istediğini, ancak ebeler biraz sonra veriz demelerine karşılık bunun gerçekleşmediğini söylüyordu. Çünkü genel anestezinin de etkisiyle derin bir uykuya dalmıştı. Kocası bunları anlatırken, hasta biraz kendine gelmiş kısmen de olsa rahatlamıştı. "Ben spinal anestezi ile doğumu; yavrumu doğar doğmaz kucığına almak

iş istemiştim. Ama doktorlar bana hem korku dolu ve kanlı doğumu seyrettirdiler hem de yavrumu kucığına almama engel oldular" diye söyleniyordu. Çocuğunun şimdi 6 aylık olduğunu, babasına ve kardeşine çok benzediğini, ama bir türlü ısınmadığını söylüyordu. Çocuğu ret etme hali doğumu takiben 3. gün başlamış ve 5. günde ruh sağlığı hastalıkları uzmanına başvurmaya karar vermişlerdi. Psikiyatrik değerlendirmeler sonucunda, anneye Majör (Ağır) Depresyon (MD) tanısı konuldu. İntihar fikrinin şiddetli olması nedeni ile de ağır MD'nu ve hayati tehlikesi vardı. Tedaviye hemen ve süratle başlandı. Eşi, annesi ve babası ile konuşulduktan ve onların onayı alındıktan sonra 7 seans elektro şok tedavisi uygulandı. Uygun antidepresan tedavi uygulandıktan 2 ay sonra depresyonu tamamen düzelmişti. Ancak halen, "bu benim çocuğum değil" demeyi sürdürüyordu.

Eşi ve ailesi perişan olmuşlardı. Kendisini ikna edebilmek amacı ile doğum yaptığı hastane ile temas kurmuşlar, hastanın doğum yaptığı gün ve saatlerde kendisinin tüm safhalarını seyrettiği doğumun olmadığını öğrenmişlerdi. İlk doğan çocuk hemen ailesine teslim edilmişti. Yaklaşık yarım saat sonra doğurduğu kendi çocuğu da doğumhane kapısında bekleyen annesine teslim edilmişti. Yani doğan bu iki çocuğun karışmış olma olasılığı hiç yoktu. Hasta bu durumu garip bir şekilde de kabul ediyordu. Ancak bütün bu ikna çabalarına ve kendisinin kabul etmesine rağmen "bu çocuk benim çocuğum değil" demeye devam ediyordu. Aradan bir sene geçmiş olmasına ve depresyonunun başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olmasına rağmen hasta halen "Bu çocuk benim çocuğum değil" demeyi sürdürüyordu.

Bu fikirlerinin devam ediyor olması, mono semptomatik hezeyanlı bozukluk ölçütlerine uyduğu için, hastaya akıl hastalığı tedavisinde kullanılan klasik ve yeni nesil psikoz tedavi edici ilaçlar sıra ile verildi. Kullanılan ilaçlar hastalığı tedavi etmek şöyle dursun, yan etkileri nedeni ile hastayı huzursuz ediyordu. Hastaya ne yapılırsa yapılsın tedavi edilemi-

yor ve. "Bu çocuk benim çocuğum değil" sabit fikri bir türlü değişmiyordu. Bu bizler için zor vakalardan biriydi. Hasta yakınları fayda göremeyeceklerini düşünerek tüm tedaviyi terk etmişlerdi. Üç sene sonra geldiklerinde ellerinde bir sonuç vardı. Anne ve babadan alınan kan ile çocuktan alınan kan Adli Tıp Enstitüsü'nde karşılaştırılmış ve sonuçta çocuğun %99.9 oranında kendi çocukları olduğu anlaşılmıştı. Bu sonuç da anneyi tatmin etmemişti. Yine "Bu çocuk benim çocuğum değil" demeyi sürdürüyordu. Artık, konulan tanı son derece kesindi ve mono semptomatik hezeyanlı bozukluktu. Ellerindeki sonucun çok güvenilir olduğu, böyle bir Enstitü'nün saygın ve güvenilir bir kuruluş olduğu anlatıldı. Anne son derece kararlıydı ve ikna çabaları boşa gitmişti. Halen sabit söyleminden vaz geçmiyordu. Anne zaman zaman hastalığının depresmesi nedeni ile geliyor ve tedavisi yapıyordu. Eşi ve ailesi "Bu çocuk benim çocuğum değil" fikrine artık alıştıkları için konuyu artık açmıyorlardı. Eşinin tek korkusu, çocuğunun bu fikirden haberdar olması idi. Kendisi biliyordu ki çocuğu kendi kanından ve canındandı.

Aradan tam 14 sene geçmişti. Anne yeniden depresyonda idi. Bu sefer üzüntüsünün kaynağı, kabul etmediği oğlunun böbrek rahatsızlığı idi. Çocuğuna böbrek nakli yapılması gerekiyordu. Bunun için doku tiplendirilme testi yapıldı. Test sonucunda, baba "Doku tiplerimiz belirlendi. Oğlumuz eşimin çocuğu değilmiş." söyleminde bulundu. Böyle şey asla olamazdı. Adli Tıp Enstitüsünün raporuna göre, %99.9 oranında çocuk kendi çocukları idi. Bu tuhaf test sonuçları karşısında, annenin tiroit bezinden ve saç foliküllerinden DNA testi yapmaya karar verildi. Bu testler sonucunda; "Bu çocuk benim çocuğum değil" diyen annenin vücudu, genetik olarak farklı olan iki ayrı tip hücreden yani iki ayrı kişinin karışımından oluştuğu ortaya çıktı. Bu durumun, annenin kendi annesinin rahminde iken, birbirleri ile karşılaştıkça tek bir vücut oluşturan çift yumurta ikizi kız kardeşlerin, yani iki ayrı bireyin karışımı olan kimera olduğuna karar verildi.

Annenin kanında ikizlerden birinden gelen hü-

IVF yönteminde, birden fazla embriyonun oluşturulup ve çok sayıda embriyonun anne rahmine yerleştirilmesi uygundur hale gelmekle birlikte bu sayının iki embriyo şeklinde olması gerektiği bildiriliyor. Çünkü üç veya daha fazla sayıdaki embriyo aktarımlarında üçüz veya daha fazla sayıda çoğul gebelikler meydana geliyor. IVF yöntemi ile gebe kalan kadınlarda ikiz gebelik oranı artıyor. İkiz gebeliklere bağlı olarak doğum öncesi (perinatal) ve doğum sonrası (postnatal) bozukluklar meydana geliyor. Ancak bu bozukluklar, sadece IVF ikizlerinde değil normal çoğul gebeliklerde de gözlenmektedir. Ancak, normal gebelik süreciyle oluşan çoğul gebeliklerle kıyaslandıklarında; IVF yöntemi ile oluşan çoğul gebeliklerde bebekler arası doğum ağırlığı farklılığı daha yüksek olduğu bildiriliyor. IVF yöntemi ile oluşturulan gebeliklerde

çift yumurta (dizigotik) ikizi gebelik meydana gelme olasılığı 33 kat artıyor. Bu artış aynı zamanda kimerizm gibi ikiz gebeliğe bağlı anormal çocuk riskini de artırıyor.

Doğal yollardan meydana gelen kimerizmin sıklığı bilinmiyor. XX/XY karyotipli kimerik bireyler çeşitli fenotipler gösterirler. Bu fenotipler arasında; normal erkek fenotipi, uretranın penis altına açılması (hipospadias), belirsiz veya her iki cinsiyete ait organlar (ambiguus genitalia) veya hermafrodit erkek fenotipleri sayılabilir. Yine bu fenotipler arasında; doğurgan hermafrodit kadın fenotipi ve normal doğurgan kadın fenotipi de sayılabilir. Bunlara ilave olarak, XX/XY karyotipli kimerik bireylerde, seks organlarının belirgin olmaması veya başka gonadal bozukluklara da rastlanıyor. Pek çok kimerik birey, farkına varmadan yaşamını tamamlıyor.

Literatürde geçen bu bulgular, IVF'e bağlı kimerizm gelişiminin ciddiye alınması gereken bir durum olduğunu ortaya koyuyor. XX/XY kimerizmine nadir rastlanması, kimerizmin sadece IVF'e bağlı olarak geliştiği anlamına gelmez. Çünkü bu tip kimerizm sıklığı, düşünüldenden daha yüksektir.

Görüntülerin seçiminde katkısı bulunan Gaziantep Üniv. Gıda Müh. Öğrencisi, İsmail Hakkı Demirhan'a teşekkür ederiz.

* Prof. Dr. Osman Demirhan

** Dr. Bülent Demirbek

* Ç.Ü. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve

Genetik Anabilim Dalı, Balcalı-Adana
osdemir@cu.edu.tr

** Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Adana.

Kaynaklar:

Yu N, Kruskall MS, Yunis JJ et al., Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism. The New England Journal of Medicine, 2002;346(20):1545-1552.

Strain L, John CS, Dean FRCP, et al., A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after in vitro fertilization. The New England Journal of Medicine.1998;166-169.

reler egemen durumda idi. Doku tiplmesi ve babalık testi yapılırken kandan yararlanılıyordu. Oysa, yumurtalıklar da dahil olmak üzere annenin diğer dokularında, ikizlerin her ikisinden gelen hücreler yan yana "kardeş kardeş" yaşıyorlardı. Böylece çocukların, imkansız gibi görünen genetik farklılıklarının da sebebi aydınlanmış oldu. Bu çocuk; annesinin kanında baskın durumda olan ancak vücut hücrelerinde azınlıkta kalan ikizinden türeyen yumurta hücrelerinden gelişmişti. Annenin doğal yollardan hamile kaldığı ve doğurduğu bu çocuk; annesinin de söylediği gibi kendi öz çocuğu değil, ancak teyzesi olabilirdi. Anne haklı çıkmanın gururu ile hiç doğmamış kardeşinin oğlunu sevgi ile büyütüyor. Çocuk kendisine teyze değil anne diyordu.

Bu sonuçlar karşısında hayretler içinde kalmıştık. Şimdiye kadar "bu çocuk benim çocuğum değil" diyen anneler "deli" olarak varsayılmaktaydı. Anne anti-psikotik ilaçların her türlüüne maruz kalmıştı. Ancak anne, bu çocuğun kendisine ait olmadığını nasıl hissetmiş ve anlayabilmişti? Annelerdeki sonsuz sevgi (şefkat) duygusu ile genetik yakınlık arasında bir ilişki mi var? Asla emin olmayacaksak ve daha öğreneceğimiz çok şeyler varsa; annenin kök hücreleri, bebeğin beynine geçip orada hayatı yetini sürdürdüklerine göre; bu durum bir bilgisayarda aynı anda var olan iki işletim sistemi gibi davranıp, örneğin obsesif-kompulsif bozukluk veya psikoz gibi hastalıkların nedeni olabilir miydi? Bununla birlikte, anne de doğurduğu çocuğunun kök hücrelerini beyin ve diğer organlarında uzun yıllar taşıyor ise annedeki sevgi duygusu buna bağlı olabilir mi? Binlerce soru...!. Öğreneceğimiz çok şey var ve asla emin olmamalıyız. Özellikle en emin olduğumuzu zannettiğimiz hallerde bile...!. Diğer vaka-ımız ise, çevreden duyulduğunda oluşacak yanlış ve olumsuz ön yargılardan dolayı genetik analizlere onay vermedi.

Çocuğunu ret eden yabancı bir vaka: 52 yaşındaki bir İngiliz kadında, yetmezlik nedeniyle böbrek nakline hazırlık olarak hasta ve yakın aile bireyleri, doku uygunluk testinden geçirildiler. Test sonuç-

larına göre; annenin üç çocuğundan ikisinin biyolojik annesi olmadığı ortaya çıkmıştı. Bu iki çocuğun, babaya ait HLA haplotipini (tek bir ebeveynin gelen gen ya da gen seti) taşıdığı bulundu. Buna karşın anneden geçmesi beklenen haplotiplerin yerine özgün bir haplotip koleksiyonu rapor edildi. Bunun sonucunda, annenin detaylı fiziki muayenesinde; deride ve gözlerde anormal pigmentasyon bulgusuna rastlanmadı. Doğumunun normal gerçekleştiği ve doğum sırasında veya sonrasında kayda değer bir değişiklik olmadığını saptandı. Hastanın yazılı izni alındıktan sonra, durumunu aydınlatmak için daha ileri laboratuvar tetkiklerinin yapılmasına karar verildi.

Bu amaçla anneden, ağız içi epitel hücreleri, saç folikülleri, deri ve tiroid gibi dokulardan DNA örnekleri alındı. Bununla birlikte, kan grup ve HLA tiplendirme çalışması, kan ve deri fibroblast hücre kültürlerinden kromozom analizi, eşey kromozomlarının tespiti, DNA tekrar dizisi analizi ve karıştırılmış lenfosit kültürü gibi tetkikler yapıldı. Bu analizler sonucunda, annenin fenotipik olarak normal ve XX/XX kromozom kuruluşuna sahip olduğu ortaya çıktı. Bu annede çok az bilinen tetragametrik kimerizmin bulunduğu ve ayrı ayrı döllenmiş iki zigotun kaynaşmış olduğu rapor edildi. Annenin kan dokusu tek bir hücre hattından köken aldığı düşünüldü. Bu dokuya; kan grubu ve HLA tiplendirme ve DNA polimorfizmi analiz testleri uygulandı. Sonuçta, kan dokusunda kimerik bir duruma rastlanmadı. Daha önce de, kan dokuları tek hücre hattından oluştuğu halde tetragametrik kimerizm gösteren başka iki olgunun varlığı da bilinmekteydi. Bu olguların birinde, anne ve çocuğu arasındaki kan grubu farklılığı, annenin biyolojik anne olamayacağını düşündürmüştü. Bu annede de, çocukta rastlanan farklı haplotipin (babadan ve anneden gelmeyen yeni haplotip) annenin ebeveynlerinden çocuğuna geçtiği saptandı.

Bu alyuvarlar benim değil, ikizimin... 2004 Atina Yaz Olimpiyat şampiyonu ABD'li bisikletçi Tyler Hamilton'nun, son yarışında doping laboratuvarı, bu kişinin homolog kan transfüzyon testinin pozitif çıktığını ve sporcunun kanında normalin çok

üzerinde alyuvar ve iki değişik kan grubuna sahip olduğu ortaya çıkınca yarışlardan 2 yıl süreyle men edildi. Hamilton, sonuçlara itiraz etti, ekstra alyuvarların doğumda ölen ikizinden geçtiğini ve kan dopingi yapmadığını ısrar savundu. Her fırsatta suçsuz olduğunu söyleyen bisikletçi farklı kan grubunun başkasına değil ikizine ait olduğunu ve bunun doping sayılmayacağını belirterek kurula dava açtı. Biyokimya ve genetik uzmanlarından oluşan bir ekip, flowsitometre tekniği ile homolog kan transfüzyon testinde yanlışlara yol açabilecek en az 10 nedeni sıralayan bilirkişi raporunu hazırladı. Diğer bir gruba aynı teknikte yaptığı incelemede kan dopingini kanıtlayacak bulgulara rastlanmadığını rapor etti. Ancak olimpiyat komitesi, ne bilirkişi raporuna, ne de bu sonuca itibar etti. Hamilton'un avukatı, müvekkilinin "kimerizm" adlı bir kan bozukluğuna sahip olduğunu ve ikiz kardeşinin kanının anne karında birbirlerine karıştığını öne sürdü. Jüriyi ikna edemeyen avukatın yardımına duruşmayı TV'den izleyen bir profesör yetişti. Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde bir moleküler biyoloji profesörü, nadir de olsa böyle bir bozukluğun olduğu yönünde tanıklık etti. Hamilton böylece cezadan kurtuldu. Bunun üzerine Hamilton'un altın madalyası elinden alınmadı. Sadece 2 yıl yarışlardan men edildi.

Sporcu Tyler Hamilton

