



PASSIVE TRANSFER OF ALLOANTIBODIES THROUGH BREAST MILK AS A MEDIATOR OF HEMOLYTIC ANEMIA

HEMOLİTİK ANEMİNİN ARACISI OLARAK ALLOANTİKORLARIN ANNE SÜTÜ YOLUYLA PASİF TRANSFERİ

ALINTI: <https://doi.org/10.1111/trf.17548>

YAZARLAR: Abels E, Jacobs JW, Prior D, Willets LC, Sostin N, Tormey CA, Binns TC

ÖZETLEYENLER: Dr. Erdal ÖZBEK, Ömer ACER

GİRİŞ

Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN), anneye ait antikorların fetal veya neonatal kırmızı kan hücrelerini (RBC'ler) yok etmesiyle ortaya çıkmaktadır. ABD'de görülme sıklığı yılda 100.000'de 3-80 olgu arasında değişmektedir. Şiddet, antikor özgüllüğü, türü ve titresi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. RhD antikorları klinik olarak en anlamlı olanlardır ve bunu anti-K antikorları takip etmektedir. Bu IgG antikorları plasentayı geçer, fetal RBC'lere bağlanarak hemolize neden olur. Antikorların çoğu doğumdan sonraki 8-12 hafta içinde kaybolurken, ciddi olgularda devam edebilmektedir. Nadiren kalıcı HDFN'nin anne sütü yoluyla aktarılan anneden gelen antikorlardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Çalışmalar anne sütünde anti-D, anti-K ve anti-Jka'nın kalıcı HDFN'ye potansiyel olarak katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak emzirme ile ilişkisinin olup olmadığı tartışılmaktadır. Fare çalışmaları, anti-RBC antikorlarının anne sütünden bebek serumuna geçebileceğini göstermiştir; bu da fare ve insandaki pasif immünoglobulin transfer mekanizmalarındaki farklılıkları kabul etmektedir. Ancak bazıları, çok sayıda kafa karıştırıcı faktör ve tam laboratuvar değerlendirmesi eksikliği nedeniyle emzirme ile kalıcı hemoliz arasındaki nedensel ilişkiyi sorguladı. Bu çalışmada potansiyel olarak anne sütü antikorlarının neden olduğu iki hemolitik anemi olgusu anlatılarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.

METOT

Çalışmada plazmada ABO/RhD tipi tespiti, antikor tarama/tanımlanması, antijen fenotipleme, direkt antiglobulin testi (DAT), elüsyon çalışmaları, antikor titrasyonları, anne

sütünde antikor tespiti ve tanımlaması yapılmıştır Her iki hasta da Yale New Haven Sağlık Sisteminden alınmış ve hem hasta hem de kontrol anne sütü testi için onam alınmıştır.

OLGU 1

Annenin önceki gebeliğinde alloimmünizasyon durumu belirsiz olan 34 hafta 5 günlük gebelik haftasında prematüre erkek bebek, hamilelik sırasında annede anti-RhD alloimmünizasyonu gelişmiş ve anti-D titreleri 8'den 512 dilüsyona yükselmiştir. Fetüse şiddetli anemi nedeniyle üç intrauterin transfüzyon uygulanmış ve ardından anne plazmasında anti-Jka ve olası anti-C ve anti-K alloantikorları tespit edilmiştir. Doğumdan sonra bebekte neonatal hiperbilirubinemi, anemi ve anti-D, anti-C, anti-K ve anti-Jka dahil olmak üzere plazmada çoklu antikorlar görülmüştür. Fototerapiye rağmen intravenöz immünglobulin uygulanmamıştır. Bebek taburcu edilmeden önce bir ünite RBC transfüzyonu almış ve sonrasında yakından izlenmiştir.

Yaşamının 8.haftasında bebek, uyuşukluk ve beslenmenin azalması nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır. Laboratuvar testleri, plazmada anti-D, anti-C ve anti-Jka antikorlarının pozitif tanımlanmasıyla birlikte ciddi anemi tespit edilmiş ancak DAT negative bulunmuştur. Daha ileri testlerde, bir elüsyonda anti-D antikorlarının varlığını doğrulanmıştır. Bebeğe O RhD-negatif RBC transfüzyonu yapılmış ve hematokrit değeri düzelmiş olarak taburcu edilmiştir. Kalıcı alloantikorlar ve devam eden hemoliz, pasif antikor transferi ile ilgili endişeleri artırmış ve yaşamın 9.haftasında anne sütünde anti-D antikorlarının varlığını ortaya çıkaran serolojik testlerin yapılmasına yol açmıştır. Emzirmenin kesilmesi üzerine 11. haftada testler tekrarlanmış, anti-D titresinde önemli bir azalma olduğu, 12.haftaya kadar anti-C ve anti-Jka antikorlarının saptanamayan düzeylere indiği gösterilmiş, bebeğin hematokriti düzelmiştir. Bu gerekçelerle bebeğe mamayla beslenme kararı alınmıştır.

OLGU 2

Anti-D ve anti-C antikorları nedeniyle önceki gebeliklerinde HDFN öyküsü olan anneden 35 hafta 5 günlük doğan premature erkek bebekte, mevcut hamilelik sırasında annede anti-RhD

alloimmünizasyonu gelişmiş ve anti-C antikorları doğumdan kısa bir süre önce tespit edilmiştir. Maternal plazma anti-D titreleri 64 ile 256 arasında değişmekte imiş. MCA Doppler ultrasonla bebeğin izlenmesi neticesinde, fetal anemi nedeniyle 6 kez intrauterin transfüzyon gerçekleştirilmiştir.

Bebeğin doğumda hematokriti %35,2, immünohematolojik çalışmalar O RhD-negatif ve DAT negative idi, ancak neonatal plazmada anti-D ve anti-C antikorları tespit edilmiştir. Fototerapi ve İViG tedavisiyle hiperbilirubinemi düzeltilmiş ve hasta %35,4 hematokrit ile taburcu edilmiştir.

Bebeğe farklı zamanlarda (yaşamın 21, 39 ve 56. günü) anemi nedeniyle üç RBC transfüzyonu gerçekleştirilmiştir. Retikülositopeni ve hematokrit, her transfüzyondan sonra hafifçe azalmaya devam etmiştir. Yenidoğan antikor taramaları, yaşamın 12. haftasında pozitiflik göstermiş ve kan grubu O RhD-negatif tespit edilmiştir; bu, transfüze edilen RBC'lerin baskınlığını gösterir. Ancak neonatal DAT zayıf pozitif bulunmuştur. Yaşamın 13. haftasında yapılan anne sütü testinde anti-D antikorları ortaya çıkmıştır. Bu zorluklara rağmen bebeğin hematokriti artmaya başlamış ve emzirmeye devam edilerek 17 haftada normale dönmüştür. Anti-D antikorları plazmada 1'den düşük bir titrede varlığını sürdürmüştür ancak bu sırada endojen A tipi kırmızı kan hücreleri tespit edilmiştir.

Her iki olguda, intrauterine transfüzyon geçmişi ve fetal sağlık endişeleri nedeniyle erken doğurtulmuştur.

TARTIŞMA

Pasif olarak edinilen kırmızı kan hücresi (RBC) antikorlarının bebek dolaşımında süresi tam olarak anlaşılammıştır. Erişkinlerde pasif olarak edinilen IgG antikorları 25-35 gün boyunca varlığını sürdürürken, yenidoğanda anneden edinilen antiviral IgG antikorları bebeği 6-15 ay boyunca korumaktadır. Yaşam süresindeki bu değişiklik yenidoğan çalışmalarında iyi bir şekilde ele alınmamıştır. Anne sütünde IgG antikorları bulunur ancak salgısal IgA daha baskındır. Yenidoğanlar, immünooglobülinleri dolaşım sistemine aktaran ince bağırsaktaki neonatal Fc reseptörü (FcRn) tarafından kolaylaştırılarak IgG'nin önemli bir kısmını anne sütünden veya

kolostrumdan alırlar. Çoğu IgG transferinin plasental transfer yoluyla gerçekleşmesine rağmen, bağırsak IgG transsitozunun (Transsitoz: Makromoleküllerin epitelyal hücre katmanları boyunca veziküler taşınması) invitro olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlar ve model organizmalar arasındaki FcRn biyolojisindeki farklılıklar in vivo çalışmaları karmaşık hale getirmektedir.

Genel immünohematolojik testler IgG'ye odaklanma eğiliminde olsa da, anne sütünün bağırsaktan emilmesi yoluyla aktarılan tespit edilemeyen IgA, kalıcı anemiye katkıda bulunabilir. Anne sütünün antiplatelet IgA antikorları içerdiği bulunmuştur ve emzirme, bebek IgA konsantrasyonlarını etkiler. HDFN'li bebeklerde anne sütü testi anlamlı titrelerde anti-K ve anti-D antikorları göstermiştir. Bazı durumlarda emzirmenin kesilmesi, antikor titrelerinin azalması ve hemoglobin düzeylerinin iyileşmesi ile ilişkilidir. Olgu 2' nin hematokritinin emzirmeye devam edilmesine rağmen normale dönmesi, çeşitli faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Anne sütünün HDFN'deki rolünü anlamak tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir.

Bu çalışmada gözlemlenen HDFN olguları, IgG sınıfı RBC alloantikorlarının anne sütüne salgılandığını ve bir hastane kan bankası laboratuvarında rutin serolojik yöntemler kullanılarak tespit edilebileceğini göstermektedir. Önceki çalışmalar, anti-D, anti-K ve anti-Jka' nın anne sütünde de salgılanabileceğini ve tespit edilebileceğini göstermiştir. Örneğin, anti-K ile pozitif 6 aylık bir bebek için, anne serumu, bebek serumu ve sağılmış anne sütünde 1024, 8 ve 2 anti-K titreleri gösterilmiştir. Anti-D HDFN nedeniyle fototerapi sonrası beklenenden daha belirgin anemisi devam eden, emzirilen ikinci hastada anne serumu, bebek serumu ve sağılmış anne sütünde 128, 4 ve 8 anti-D titreleri görülmüştür. Yenidoğan plazmasındaki azalmış RBC antikor titreleri ile Olgu 1'deki hemolizdeki azalma arasındaki ilişki daha fazla araştırmayı gerektirir. Bu olgu ayrıca, Olgu2 'nin hematokritinin daha fazla tedavi olmaksızın neden normale döndüğü açık olmadığından, çeşitli fizyolojik mekanizmalar hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da vurgulamaktadır. Olgu 2, anne sütündeki antikor miktarı ve bunların emilimi gibi çeşitli faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini öne sürerek HDFN yönetiminin karmaşıklığını vurgulamaktadır.

Bu olgulardan kesin sonuçlar çıkarılamamaktadır. Olgu 1'de emzirmeyi bırakma zamanlaması birçok bebekte gözlenen tipik fizyolojik anemi ile çakışmış ve bu da değişiklikleri yalnızca anne sütü antikorlarına atfetmeyi zorlaştırmıştır. Ek olarak, bu olguları hazır mama ile

beslenen HDFN'li bebeklerle karşılaştıran verilerin bulunmaması, yorumu zorlaştırmaktadır. Azalan antikor titreleri, artan endojen RBC üretiminden ve bunu takip eden antikor bağlanmasından da etkilenebilir. Ayrıca anne sütü anti-C antikorlarının değerlendirilmesi, C-antijen heterozigot reaktif RBC 'lerle sınırlıydı. Olgu 2'de hem bebek hem anne A grubu olduğundan ABO aracılı HDFN dışlanırken, Olgu 1'de bebek, transfüze edilen RBC'ler ve anne grubu O kan grubu olduğundan ABO aracılı HDFN kesin olarak dışlanamamıştır. Maternal plazma ve anne sütü antikor titrelerinin eş zamanlı olarak karşılaştırılması değerli bilgiler sağlayabilirdi ancak bu yapılmamıştır.

Bu vakalarda anne sütünün test edilmesinde, doğrulanmış bir teknik kullanılarak gerçekleştirilmediği belirtilmelidir. Örneğin testler çalışılincaya kadar geçen sürenin testin güvenilirliğine etkisi bilinmemektedir. Yine, test için tam yağlı süt tercih edilirken immünoglobulin çalışmaları için sulu fazın kullanılması etkileşimleri azaltabilir. Ayrıca, kanıtların az olması nedeniyle jel kolon ve tüp test teknikleri arasında herhangi bir tercih yapılması önerilememektedir.

Son olarak, anne sütü antikorlarının özgüllüğünü göstermeye yönelik elüsyon çalışmaları yapılmamıştır, ancak çoklu metodolojiler kullanılarak elde edilen tutarlı sonuçlar, özgüllüğe dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır.

SONUÇ

Çalışma, sınırlamaları olmakla birlikte HDFN anlaşılmasında yöntem ve bulgularının önemini vurguluyor. Kalıcı HDFN için emzirmenin rutin olarak durdurulması önerilirse de, çalışma emzirme yoluyla pasif aşılamanın seçilmiş olgularda uzun süreli HDFN'ye potansiyel katkıda bulunan bir faktör olarak düşünülmesini ve daha fazla araştırmayı önermektedir. Emzirmenin yararlarını vurgulayarak, emzirmenin bırakılmasına ilişkin hekimler ve hastalar arasında ortak karar alınmasını savunmaktadır. Ancak emzirme durdurulursa bağışçı anne sütü veya anne sütünün sağılmasına devam edilmesi gibi alternatifler araştırılabilir. Çalışma, HDFN seyrini ve alloimmünize bireylerin bebekleri için tedavi seçeneklerini anlamada, neonatal ve yetişkin IgG yaşam süresi zaman çizelgeleri arasındaki farklılığın tanınmasının önemini vurgulamaktadır.