

SECRETOR STATUS OF BLOOD GROUP O MOTHERS IS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF ABO HAEMOLYTIC DİSEASE İN THE NEWBORN

KAN GRUBU O OLAN ANNELERİN SEKRETÖR DURUMU, YENİDOĞANDA ABO HEMOLİTİK HASTALIĞI GELİŞİMİYLE İLİŞKİLİDİR

ALINTI: DOI:10.1111/vox.13420

YAZARLAR: Grethe Risum Krog, Henriette Lorenzen, Frederik Banch Clausen, Morten Hanefeld Dziegiel

ÖZETLEYEN: Dr. Zehra Bütün Yavuz

GİRİŞ

Önceki çalışmalar, kan grubu O olan annelerde ABO uyumsuz gebeliklerle maternal anti-A/B IgG seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve bu durumun yenidoğanda hiperbilirubinemiye yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, ABO hemolitik hastalığına (HDFN) neden olan maternal antikörlerin özellikleri de araştırılmıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada, fetüsün sekretuar al el sıklığı ile yenidoğanda hemoliz gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişki yalnızca genetik düzeyde (al el seviyesi) bulunmuş, fenotipik bir etki gösterilmemiştir. Bu nedenle, bu durumun anne sekretör durumu ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.

Ayrıca, sekretör durumu ile anti-B seviyeleri arasında bir bağlantı bulunmuş; sekretör olmayan annelerde anti-B seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kan grubu B olan yenidoğanlarda ABO hemolitik hastalığı görülme oranı, genel nüfusa kıyasla orantısız şekilde daha yüksek olduğundan, anti-B'nin daha patojenik olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, anne sekretör durumunun ABO hemolitik hastalığının gelişimi ile ilişkili olup olmadığı ve bu etkinin özellikle kan grubu B olan yenidoğanlar için daha belirgin olup olmadığı incelenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM:

Bu çalışma, yenidoğan ve annelerde ABO HDFN'ye neden olan ve koruyucu faktörlerini inceleyen daha önce yayımlanmış bir vaka-kontrol çalışmasının genişletilmiş halidir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri önceki çalışmada ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Kısaca, kan grubu O olan 38 anne ve hemoliz gelişen ABO uyumsuz (A/B) yenidoğanları (vaka grubu) ile kan grubu O olan 38 anne ve hemoliz gelişmeyen ABO uyumsuz (A/B) yenidoğanları (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir.

Anneye ait EDTA ile stabilize edilmiş kan örnekleri, plazma ve hücre açısından zengin süspansiyonlar olarak ayrılmış ve -20°C'nin altında saklanmıştır. DNA, hücre açısından zengin süspansiyondan, üretici firmanın protokolüne uygun olarak QIAamp DNA Blood Mini Kit (ID: 51104, Qiagen Inc.) kullanılarak elde edilmiştir. Anneye ait sekretör durumu, daha önce tanımlanmış olan KASP kimyası kullanılarak *FUT2* genindeki rs601338 (c.428G>A) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analiz edilerek belirlenmiştir.

Önceki çalışmada, akış sitometri yöntemi kullanılarak anneye ait IgG1, IgG2 ve IgG3 anti-A ve anti-B seviyeleri yarı kantitatif olarak belirlenen bu veriler ve Galileo NEO otomatik ABO titrasyon testi kullanılarak Immucor Capture-R teknolojisi ile seri plazma dilüsyonlarının A1/B eritrositlere karşı test edilmesiyle belirlenen toplam IgG anti-A/B verileri mevcut çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm katılımcı annelerden ve yenidoğanların ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onam alınan çalışma, Danimarka Veri Koruma Ajansı (RH-2017-295) ve Danimarka Başkent Bölgesi Bölgesel Bilimsel Etik Komitesi (H-17029655) tarafından onaylanmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arasındaki farklılıklar, Fisher'ın kesin testi kullanılarak değerlendirilmiş ve IBM SPSS Statistics 25 ile analiz edilmiştir. Violin grafikleri, GraphPad Prism 9.4.1 yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

SONUÇ-TARTIŞMA:

Sekretör durumu, kan grubu O olan 73 anneden alınan örneklerde analiz edilmiştir. Bu annelerden 37'sinin yenidoğanlarında hemoliz gelişmiş (22'si kan grubu A, 15'i kan grubu B),

36'sının yenidoğanlarında ise hemoliz gelişmemiştir (28'i kan grubu A, 8'i kan grubu B). Üç örnek için DNA elde edilememiştir. *FUT2* genindeki c.428G>A polimorfizmi kullanılarak sekretör durumu belirlenmiştir: G/G ve G/A genotipleri sekretör olarak, A/A genotipi sekretör olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Sekretör genotipe sahip anneler ile yenidoğanlarında, hemoliz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.028$ Tablo 1). Yenidoğan kan grubu temelinde yapılan alt gruplandırmada, yalnızca kan grubu B olan yenidoğanlar için anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.032$). Bu grupta sekretör olmayan hiçbir anne bulunmamıştır (Tablo 2). Yani kan grubu B olan tüm yenidoğanlarda hemoliz sadece sekretör annelerle ilişkilendirilmiştir. Sekretör annelerin hem hemoliz gelişen hem de gelişmeyen yenidoğanlarda, IgG1 ve IgG3 anti-A seviyeleri sekretör olmayan annelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. IgG2 ve toplam IgG seviyeleri benzer veya biraz daha düşük ölçülmüştür (Şekil 1). Anti-B açısından, toplam IgG seviyeleri sekretör ve sekretör olmayan annelerde benzer bulunmuş olup IgG1, IgG2 ve IgG3 seviyeleri sekretörlarda daha yüksek bulunmuştur. (Şekil 1)

Maternal sekretör durumun, ABO IgG antikorlarının neden olduğu ABO hemolitik hastalığı (ABO HDFN) üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kan grubu O olan annelerin sekretör genotipi (*FUT2*), hemoliz gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlara göre belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda belirlenen anti-A ve anti-B IgG1, 2, 3 alt sınıflarının ve toplam IgG titresinin yarı-kantitatif seviyeleri karşılaştırma amacıyla dahil edilmiştir. Çalışmada, maternal sekretör durumunun ABO IgG antikorlarının neden olduğu yenidoğan hemolizi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu anlamlı ilişki yalnızca sekretör annelerin kan grubu B olan yenidoğanlarında belirgin hale gelmiştir. Ancak, sekretör durumunun anti-B üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Sekretör annelerin, sekretör olmayanlara kıyasla hem anti-A hem de anti-B IgG1 ve IgG3 antikor seviyelerinde artış eğilimi gösterdiği gözlemlenmiştir. IgG3 anti-A seviyesinde aşırı yüksek değerlere sahip üç istisnai vakanın tamamının sekretör annelerden olması da dikkat çeken bir bulgu olmuştur.

FUT2 geninin daha patojenik IgG1 ve IgG3 anti-A/B antikorlarının seviyesini artırdığı görülmüş olsa da daha fazla bulunan IgG2 bu etkiyi gizlememiştir. IgG2'nin toplam IgG içindeki yüksek oranı, toplam IgG seviyelerinin ABO HDFN'yi öngörme gücünü zayıflatmıştır.

Anti-A ve anti-B antikorları bağırsak mikrobiyotası tarafından tetiklenen doğal antikorlardır ve genellikle IgM formundadır. IgG'ye dönüşüm, ABO uyumsuz gebelik veya probiyotik alımı gibi hiperimmünizasyon olaylarıyla gerçekleşir. Sekretör durumunun bağırsak bakterilerinin tür ve miktarını etkileyerek IgG1 ve IgG3'e dönüşümü destekleyebileceği düşünülmüştür. Sekretör bireylerde bağırsak bakteri sayısının ve bifidobakteri türlerinin daha fazla olduğu bulunmuştur.

Daha yüksek anti-A/B, özellikle anti-B antikorlarının, bağırsak mikrobiyotasında görülen tür farklılıkları ve miktarına yanıt olarak geliştiğini ve bunun diyet ve çevresel faktörlerden etkilendiğini düşünmüşlerdir. Kan grubu B ve sekretör genotipinin Asya etnik gruplarında daha yaygın olması, ABO HDFN sıklığındaki farklılıkları açıklayabilir.

Çalışmada, her gruptaki birey sayısının küçük olması nedeniyle istatistiksel analizler yalnızca tanımlayıcı düzeyde yapılabilmektedir. Ayrıca, çok sayıda gebelik ve probiyotik tüketimi verileri kaydedilmemiştir, bu da sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir. Bu çalışma, maternal sekretör durumu ile hemolizli yenidoğanlar arasındaki önemli ilişkiyi vurgulayan ilk araştırmadır ve bulgular, daha büyük bir kohortta yapılacak çalışmalar için bir temel oluşturabilir.

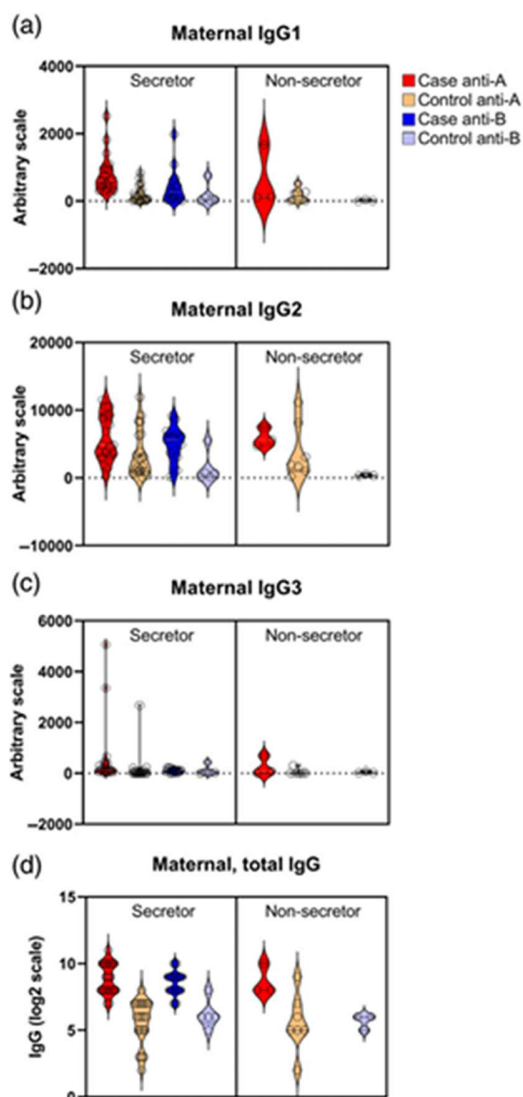


FIGURE 1 Maternal level of IgG1 (a), IgG2 (b), IgG3 (c) and total IgG (d) stratified by maternal secretor status and in relation to newborns with hemolysis (cases) and newborns without hemolysis (controls); median (white lines) and first/third quartiles (black lines). In the IgG3 assay, three extreme outliers with values 5059, 3356 and 2668 were all found from three secretor mothers to two newborns with blood group A¹ and one newborn with the protective A² blood group. Secretor mothers: anti-A cases $n = 19$, anti-A controls $n = 21$, anti-B cases $n = 15$ and anti-B controls $n = 5$. Non-secretor mothers: anti-A cases $n = 3$, anti-A controls $n = 7$, anti-B cases $n = 0$ and anti-B controls $n = 3$. Descriptive data is shown in Table S1.

TABLE 1 Comparison of the secretor status of blood group O mothers with newborns with and without haemolysis.

Newborn blood group		Secretor ^a frequency (n)	Non-secretor ^a frequency (n)	p-value ^b
A/B	Mothers to newborns with haemolysis ($n = 37$) ^c	0.92 (34)	0.08 (3)	0.028
	Mothers to newborns without haemolysis ($n = 36$) ^c	0.72 (26)	0.27 (10)	

^aAs determined by single nucleotide polymorphism rs601338; the frequency of non-secretors in Europeans and Africans = 0.2; South Asians = 0.1 (11).

^bFisher's exact test, bold value indicates p-value <0.05.

^cResults are missing in one case (A-newborn) and two controls (A-newborns).

TABLE 2 Comparison of the secretor status of blood group O mothers with newborns with and without haemolysis, separated by newborn blood group.

Newborn blood group		Secretor ^a frequency (n)	Non-secretor ^a frequency (n)	p-value ^b
A	Mothers to newborns with haemolysis ($n = 22$) ^c	0.86 (19)	0.14 (3)	0.263
	Mothers to newborns without haemolysis ($n = 28$) ^c	0.75 (21)	0.25 (7)	
B	Mothers to newborns with haemolysis ($n = 15$)	1.00 (15)	0 (0)	0.032
	Mothers to newborns without haemolysis ($n = 8$)	0.63 (5)	0.38 (3)	

^aAs determined by single nucleotide polymorphism rs601338. The frequency of non-secretors in Europeans and Africans = 0.2; in South Asians = 0.1 (11).

^bFisher's exact test, bold value indicates p-value <0.05.

^cResults are missing in one case (A-newborn) and two controls (A-newborns).