

ANNE SÜTÜNDE ANTİVİRAL IgG ANTİKOR CEVABININ ARAŞTIRILMASI The detection of antiviral IgG antibody response in human milk

Ferahnaz Toplarışleten¹, Fügen Yarkin², Aytuğ Atıcı³, Kaan M Şahin⁴, Fatih Köksal⁵

Özet: Bu çalışmada, anne sütü CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella virusuna karşı özgül IgG antikorlarının varlığı yönünden araştırıldı. Bu amaçla 94 anneye ait serum ve süt örnekleri ELISA ile incelendi. Serum örneklerinin %98.9'unda anti-CMV IgG, %95.7'sinde anti-EBV IgG, %90.4'ünde anti-HSV tip 1 IgG ve %98.9'unda anti-Rubella IgG, süt örneklerinin %12.7'sinde anti-CMV IgG için, %9.5'inde anti-EBV IgG, %2.2'sinde anti-HSV tip 1 IgG ve %7.4'ünde anti-Rubella IgG antikor cevabı belirlendi. Bu bulgular anne sütünde bulunan IgG antikorlarının, anne sütüyle beslenen bebeklerin viral enfeksiyonlara karşı korunmasında zayıf bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, IgG antikor

Summary: In this study, serum and breast milk samples from 94 mothers were analyzed for the presence of IgG antibodies against CMV, EBV, HSV type 1 and rubella virus by ELISA. CMV IgG antibody was found in 98.9%, EBV IgG in 95.7%, HSV type 1 IgG in 90.4% and Rubella virus IgG in 98.9% of sera. CMV IgG antibody response was detected in 12.7%, EBV IgG in 9.5%, HSV type 1 IgG in 2.2% and Rubella virus IgG in 7.4% of breast milk samples. These results show that IgG antibodies in breast milk may have a protective role against viral infections for breastfed infants.

Key Words: Human milk, IgG antibody

Anne sütü, yenidoğanların beslenmesinde en iyi besin kaynağı olup aynı zamanda çeşitli enfeksiyonlara karşı direnci arttıran özgül ve özgül olmayan antimikrobiyal faktörlere sahiptir(1).

Sütte poliovirus, rotavirus, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV) ve Epstein-Barr virus (EBV) gibi birçok virusa karşı antikorlar bulunmuştur(2,3). Anne sütünün koruyucu rolünün yanısıra CMV, HTLV-1, HIV gibi bazı önemli patojenler için major geçiş yolu olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu virusların yanısıra HSV, EBV, HBV, HCV ve Rubella virusu da anne sütünde tespit edilen diğer

viruslardır(2,4,5). Anne sütü ile beslenen bebeklerde bu viral ajanların geçişi ile ortaya çıkan patoloji ve antiviral faktörlerin koruyucu etkisi virusun türüne göre farklılıklar göstermektedir(2). Antiviral faktörler muhtemelen hastalığın gelişme riskini azaltır. Anne sütü ile beslenme, yenidoğanda hayatın ilk aylarında maternal kaynaklı veya postnatal viral enfeksiyonlara karşı korunmada son derece önemli olup anne sütüyle beslenmeyenlere göre bunlarda mortalite ve morbidite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir(1). Koruyucu etki, anne sütündeki oligosakkaritler, lipidler, laktoferrin, transferrin, laktoperoksidaz enzimi, vitamin B12 bağlayan protein, lizozim ve antikorlar ile immün sistem hücreleri gibi çeşitli faktörler tarafından sağlanır. Sütte bulunan antiviral savunma faktörlerinden en önemlisi immunglobulinlerdir(3,6).

Bu çalışmada, anne sütünün CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella virusuna karşı özgül IgG antikorlarının varlığı araştırıldı.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ADANA
Mikrobiyoloji. Bil.Uzm.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Araş.Gör.Dr.⁴,
Prof.Dr.⁵, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Y.Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 9 Şubat 1996

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ç.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Neonatoloji Bilim Dalında takip edilen bebeklerin annelerinden toplanan 94 kan örneği ile doğumdan sonraki ilk 15 gün içinde alınan 94 anne sütü örneği dahil edildi. Her anneden alınan 3-5 ml. kan örneğinin serumları ayrılarak test yapılana dek -20°C'de saklandı. Süt örnekleri ise 3000 devirde 30 dakika santrifüj edildikten sonra kaymak kısmı ayrılıp geri kalanı -20°C'ye kaldırıldı.

Serum ve süt örneklerinde CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella virusuna karşı antikor cevabının araştırılması için CMV IgG ELISA (Gull), EBV IgG ELISA (Clark), HSV tip 1 IgG ELISA (Bio-

Clinica) ve Rubella IgG ELISA (Melotest) ticari kitler kullanıldı.

BULGULAR

Yaşları 23-30 yıl arasında değişen 94 anneye ait serum ve süt örneklerinde CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella virusuna karşı özgül IgG antikor cevapları değerlendirildi. Serum örneklerinin 93 (%98.9)'ünde anti-CMV IgG, 90 (%95.7)'ünde anti-EBV IgG, 85 (%90.4)'ünde anti-HSV tip1 IgG ve 93 (%98.9)'ünde anti-Rubella IgG antikorları pozitif bulundu. Süt örneklerinin analizinde ise 94 örneğin 12 (%12.7)'sinde anti-CMV IgG, 9 (%9.5)'unda anti-EBV IgG, 2 (%2.2)'sinde anti-HSV tip 1 IgG ve 7 (%7.4)'sinde anti-Rubella IgG antikor cevabının pozitif olduğu görüldü (Tablo I).

Tablo I. Annelerin serum ve süt örneklerinde CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella viruslarına karşı IgG yapısında antikor pozitifliğinin dağılımı

Örnekler (n: 94)	CMV IgG		EBV IgG		HSV Tip 1 IgG		Rubella IgG	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Anne serumu	93	98.9	90	95.7	85	90.4	93	98.9
Anne sütü	12	12.7	9	9.5	2	2.2	7	7.4

TARTIŞMA

Anne sütü bebek sağlığı için en ideal ve ekonomik besin olarak kabul edilir. Fizyolojik faktörler, anne sütünün en iyi sindirilen ve absorbe edilen besin olması ve bebeğin emzirilmesindeki duygusal haz, anneleri bebeklerini sütleriyle beslemeye yönelten sebepler arasındadır(1,2). Diğer en önemli faktör anne sütünün immunolojik koruma özelliğidir(7). Anne sütü sekretuar IgA yönünden zengin olup IgM ve IgG de ihtiva eder. Çok sayıda çalışmalar, anne sütünün bebekteki enterik ve solunum yolunun bakteriyel, viral veya parazitik hastalıklarını önlemede rolü olduğunu göstermiştir(6,8-10).

Neonatal periyotta CMV, EBV ve HSV enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. CMV enfeksiyonları en çok hayatın ilk yılında özellikle ilk 4 ayında görülür (%10-60). İntrauterin geçiş CMV enfeksiyonlarının %0.5-2.2'sini oluşturur. CMV'nun doğum sırasında enfekte

vajinal ve servikal sekresyonlarla ve postnatal dönemde enfekte anne sütü ile bulaşması da mümkündür(11,12).

Perinatal dönemde görülen CMV enfeksiyonları, CMV seropozitif annelerin bebeklerinde genellikle asemptomatik seyredir. Bu durum transplasental olarak geçen IgG kadar anne sütünde bulunan IgA ve IgG antikorlarının koruyucu rolünden kaynaklanır(13). Granström ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada perinatal CMV enfeksiyonlarının asemptomatik olup hayatın ilk yılında fizyolojik gelişmeyi etkilemediğini ve 2 aya kadar anne sütüyle beslenen bebeklerde CMV enfeksiyonlarına yakalanma riskinin düştüğünü bildirmişlerdir. Oysa, CMV yönünden seronegatif annelerden doğan bebeklerde, özellikle prematüre bebeklerde CMV enfeksiyonları ağır bir hastalık şeklinde seyredir. Enfekte bebeklerin çoğunda pnömoni,

hepatit, trombositopeni, hemolitik anemi veya sepsis semptomları görülebilir(11,13).

Anne sütünün virus enfeksiyonları yönünden koruyucu ve patojenik rolü ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Anne sütünde CMV'nun araştırıldığı bir çalışmada 35 kadından 30 (%86)'unun CMV IgG yönünden seropozitif olduğu gösterilmiş ve 23 seropozitif annenin 16 (%70)'ünün süt örneklerinde CMV izole edilmiştir(14). Diğer bir çalışmada 278 kadının süt ve kolostrum örneklerinin 38 (%13)'inden CMV izole edilmiştir. CMV, 70 süt örneğinin 25 (%36)'inde bulunurken, 244 kolostrum örneğinin 20 (%8)'inde bulunmuştur(12). Ayrıca, aynı çalışmada 35 süt örneğinin 11 (%31)'inde spesifik IgA antikorları bulunmuştur. IgA antikorları, enfekte olmayan 22 süt örneğinin 10 (%45)'unda bulunurken enfekte 13 süt örneğinin sadece 1 (%7)'inde bulunmuştur(12). Böylece enfektivitenin azlığı sütteki IgA antikor varlığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada, 58 annenin 41 (%71)'inde immünofloresan yöntemiyle CMV IgG pozitifliği tespit edilmiş, bunların 13 (%32)'ünün sütünde de CMV bulunmuştur(15).

Çocuk popülasyonunda EBV enfeksiyonlarının %25-80'i iki yaşına kadar geçirilir.

Postpartum dönemde EBV'nun bebeğe bulaşmasında anne sütü önemli bir yol olabilir.

Erişkin kadınların %95'inden fazlasında EBV'a karşı antikorlar mevcuttur. EBV, primer enfeksiyondan sonra konak hücrede latent kalır ve muhtemelen virus orofaringeal ve servikal epitel hücrelerde komşulukla, B lenfositleri ile de hemotojen yolla yayılır. Anne sütü lökosit ve

epitel hücreleri bakımından zengin olduğundan EBV enfeksiyonu için önemli bir kaynak olabilir(16,17). Junker ve ark.(17) 100 kadından alınan süt örneklerinden 46(%46)'sında DNA-DNA hibridizasyon testi ile EBV genomunun varlığını göstermişlerdir. EBV IgG antikor yönünden ELISA testi ile araştırılan 42 süt örneğinden 7 (%17)'sinde EBV IgG pozitif bulunmuştur.

Çalışmamızda 94 anneye ait serum örneklerinin %98.9'unda anti-CMV IgG, %95.7'sinde anti-EBV IgG, %90.4'ünde anti-HSV tip 1 IgG, %98.9'unda anti-Rubella IgG antikorları bulundu. CMV IgG için bulunan %98.9'luk seropozitiflik oranı, Ahlfors ve arkadaşlarının(14) bildirdikleri %86'lık oran ile Dworsky ve arkadaşlarının(15) bildirdikleri %71'lik orandan yüksektir. EBV IgG antikor cevabına ait %95.7'lik oran diğer kaynaklarla uyumludur(17). Anne sütü örneklerinde CMV, EBV, HSV tip 1 ve Rubella virusuna karşı özgül antikor cevapları anti-CMV IgG için %12.7, anti-EBV IgG için %9.5, anti-HSV tip 1 IgG için %2.2 ve anti-Rubella IgG için %7.4 oranlarında bulundu. Anne sütünde anti-CMV IgG antikor cevabıyla ilgili %12.7'lik bulgumuz Dworsky ve arkadaşlarının(15) bulgularından düşüktür. Anne sütünde EBV IgG antikor cevabına ait %9.5 oranındaki bulgumuz Junker ve arkadaşlarının(17) %17'lik EBV IgG sonucundan da düşük düzeydedir.

Sonuç olarak, transplasental olarak bebeğe geçen IgG antikorlarına ilaveten anne sütünde normalden fazla miktarda bulunan IgA antikorlarının yanısıra bulgularımız IgG antikorlarının anne sütü ile beslenen bebeklerin viral enfeksiyonlara karşı korunmasında zayıf bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984, 74 (Suppl): 615-636.
2. Goldfarb J. Breastfeeding, AIDS and other infectious diseases. *Clin Perinatol* 1993; 20:225.
3. Grumach AS, Carmona RC, Lazarotti D, et al. Immunological factors in milk from Brazilian mothers delivering small-for-date term neonates. *Acta Pediatr* 1993; 82:284-290.
4. Hotsuba T, Nagata N, Shimada M, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in

- breast milk by means of polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 809-811.
5. Ruff AJ. Breast milk, breast feeding and transmission of viruses to the neonate. *Semin Perinatol* 1994; 18: 510-516.
 6. Shinmoto H, Kawakami H, Dosako S, et al. IgA specific helper factor (̢HF) in human colostrum. *Clin Exp Immunol* 1986; 66:223-230.
 7. Lawton JWM, Shortridge KF. Protective factors in human breast milk and colostrum. *Lancet* 1977;8005 (1): 253.
 8. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, et al. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* 1990; 300:11-16.
 9. Ladjeva I, Peterman JH. IgA subclasses of human colostrum antibodies specific for microbial and food antigens. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:85-90.
 10. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, et al. Protective factors in milk and the development of the immune system. *Pediatrics* 1985; 75: 172-176.
 11. Granström ML, Leinikki P, Santavuori P, et al. Perinatal cytomegalovirus infection in man. *Arch Dis Child* 1977; 52:354-359.
 12. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, et al. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980; 302:1072-1076.
 13. Nankervis GA, Bhumbra NA. Cytomegalovirus infections of the neonate and infant. *Adv Pediatr Infect Dis* 1986; 1: 61-74.
 14. Ahlfors K, Ivarsson SA. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:11-13.
 15. Dworsky M, Yow M, Stagno S, et al. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 1983; 72: 295-299.
 16. Fleisher G, Bolognese R. Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. *J Infect Dis* 1983; 147: 982-986.
 17. Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, et al. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sciences* 1991; 302: 220-223.