

Akut B Tipi Viral Hepatitte Pre-S₁ Antijenlerinin ve Anti-Pre-S₂ Antikorlarının Prognostik Değeri

Muzaffer Fincancı¹, Selim Badur²

Özet: Bu çalışmada akut B tipi viral hepatitli 34, kronik HBsAg taşıyıcısı 32 hastanın serumlarında pre-S₁ antijenleri ve anti-pre-S₂ antikorları hastalığın belirli aşamalarında ELISA yöntemi ile araştırılmış, bu göstergelerin diğer bazı hepatit B virusu (HBV) göstergeleri ve aminotransferazlarla ilişkisi incelenerek akut B tipi viral hepatitteki prognostik değerleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Pre-S₁ antijeninin hastalığın başlangıcında akut B tipi viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğunun serumunda bulunduğu, başlangıçta serumlarında pre-S₁ antijeni bulunmayan hastaların prognozlarının iyi olduğu, kendini sınırlayan HBV infeksiyonlarında bu antijenin erken dönemde kandan kaybolduğu ve bu yüzden iyi prognozun erken dönemde belirlenmesinde çok değerli bir gösterge olabileceği; ayrıca anti-pre-S₂ antikorunun serumda ortaya çıkışının da bir başka iyi prognoz göstergesi olduğu sonuçlarına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Pre-S₁, anti-pre-S₂, akut B tipi viral hepatit.

Summary: Prognostic value of pre-S₁ antigens and anti-pre-S₂ antibodies in acute viral hepatitis type B. In this study using solid phase enzyme immunoassay, pre-S₁ antigens and anti-pre-S₂ antibodies were detected in sera from 34 patients with acute hepatitis B and 32 chronic HBsAg carriers in order to determine the prognostic value of these markers in acute hepatitis B by means of investigating their relation to other serological markers of HBV along with aminotransferase levels of the same patients. Our results have shown that initially most of the patients with acute hepatitis B had pre-S₁ antigens in their sera and the patients in whose sera the antigen was not present at the onset of the disease had favorable prognosis. We have also concluded that in patients with self-limiting HBV infection, pre-S₁ antigens were cleared early in the course of the disease providing it to be a very valuable early marker of good prognosis which can also be predicted by the appearance of anti-pre-S₂ antibodies in the blood.

Key Words: Pre-S₁, anti-pre-S₂, acute hepatitis B.

Giriş

1983'ten beri HBsAg zarf proteinleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu, majör S komponentinin yanı sıra pre-S₁ ve pre-S₂ adı verilen iki yüzey proteininin daha varlığının ortaya çıkarılması (1) ve hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu bulunan hastalarda bu epitoplara karşı anti-pre-S₁ ve anti-pre-S₂ antikorlarının geliştiğinin belirlenmesi, bu antijen ve antikorların hasta serumunda araştırılabilmesi için yöntemler geliştirilmesi yönündeki çabalara hız vermiş ve bugün ELISA, RIA, "immunoblotting" gibi yöntemlerle bunlar serumda gösterilebilir hale gelmişlerdir (2-11).

Pre-S antijen ve antikorlarının hastalığın belli aşamalarında serumda bulunup bulunmamasının akut ve kronik B tipi hepatitlerde prognoz açısından önemli olduğu (1-4,12,13), bunların HBV eliminasyonu (3,15), nötralizasyonu (4,14), replikasyonu (1,14,16) ve karaciğer hasarının (4,9) göstergeleri olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmış, ayrıca pre-S antijenlerinin HBV'nin hepatosite bağlanmasındaki rolü (12,17) ve fulminan B tipi hepatitte pre-S₂ antijeninin serumda bulunmayışıyla iyi prognoz arasındaki ilişki (3) üzerinde durulmuştur.

Bu çalışmada da, akut ve kronik B tipi viral hepatit olgularında ELISA yöntemiyle pre-S₁ antijeni ve anti-pre-S₂ antikor hastalığın belli aşamalarında serumda araştırılmış; bu göstergelerin diğer bazı HBV göstergeleri ve aminotransferazlarla (ALT, AST) ilişkisi incelenerek, akut B tipi viral hepatitteki prognostik değeri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Yöntemler

Akut viral hepatite ait klinik bulguları 2-20 gün önce başlamış, HBsAg, anti-HBe, anti-HBc IgM'leri pozitif, serum

ALT değerleri en az on kat yükselmiş, daha önce geçirilmiş HBV infeksiyonu öyküsü olmayan 34 akut B tipi viral hepatit hastası altı ay takip edilerek, bu hastaların başlangıçta, altıncı ve 24. haftalarda alınan serum örneklerinde pre-S₁ antijeni, anti-pre-S₂ antikor, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs ve ALT düzeyleri; 24. hafta sonunda HBsAg'si negatifleşmeyen bir hastanın dokuzuncu ayda alınan serum örneğinde HBsAg ve anti-HBs, ayrıca altı aydan daha uzun süre HBsAg pozitifliği süren ve karaciğer hasarının derecesine bakılmaksızın çalışmaya alınan 32 kronik HBsAg taşıyıcısının serum örneklerinde HBeAg, anti-HBe, pre-S₁ antijeni ve anti-pre-S₂ antikor araştırılmıştır.

Pre-S₁ antijenlerinin araştırılmasında, katı faz antikor olarak pre-S₁ epitopuna karşı hazırlanmış koyun antikorlarıyla (anti-pre-S₁) kaplı Organon Teknika - "Hepanostika pre-S₁ microelisa system" kitleri; anti-pre-S₂ antikorlarının araştırılmasında ise yine aynı firmanın katı fazı pre-S₂'ye karşı koyunda hazırlanmış antikorlarla (anti-pre-S₂) kaplı araştırma kitleri kullanıldı. Antijen (pre-S₁) araştırmaları, direkt ELISA tekniği; antikor (anti-pre-S₂) araştırmaları, serum ve pre-S₂ antijeni kullanılarak kompetisyon-ELISA tekniği uyarınca gerçekleştirilmiştir. Diğer HBV göstergelerini araştırmada da ELISA (Organon Teknika) yönteminden yararlanılmıştır.

Sonuçlar

a) Akut B Tipi Viral Hepatit Olguları: Akut B tipi viral hepatitli 34 hastanın klinik belirtilerin başlangıcından 0-3 hafta sonra alınan ilk serum örneklerinin 27'sinde HBeAg (% 79.3); beşinde anti-HBe (% 14.7) pozitifken, ikisinde HBeAg ve anti-HBe negatif bulunmuştur. Bu ilk serumların 29'unda (% 85.4) pre-S₁ testi pozitif, beşinde (% 14.6) negatif sonuç vermiştir. Pre-S₁-negatif beş hastanın üçünün ilk serumu klinik belirtiler başladıktan sonra ilk haftada, birinin serumu ikinci haftada ve sonuncusunun ise serumu üçüncü haftada alınmıştır. Yine bu beş hastanın dördünde HBeAg pozitif, birinde HBeAg ve anti-HBe negatif bulunmuştur. Anti-

(1) Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul.

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

Tablo 1 . Takipli 34 Akut B Tipi Hepatitli Hastanın Üçüncü, Altıncı ve 24. Hafta Alınan Serum Örneklerinde HBsAg, Anti-HBe, Pre-S₁, Anti-pre-S₂ ve Anti-HBs Sonuçları.

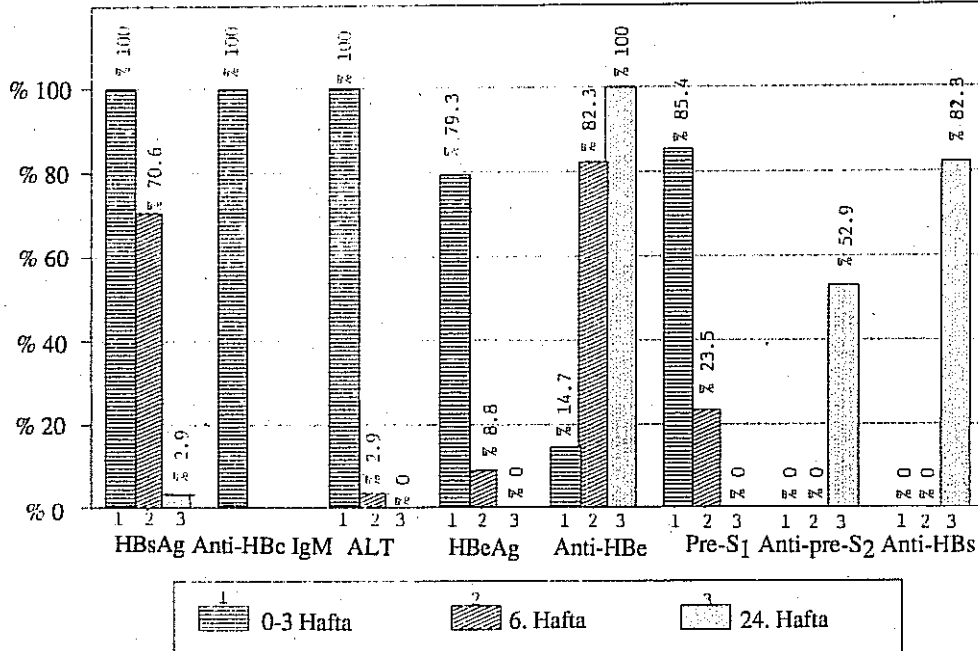
Klinik Bulguların Başlangıç Tarihinden Sonraki Süre (Hafta)	Serum No	HBsAg (+) No	HBeAg (+) No	Anti-HBe (+) No	HBeAg (-) Anti-HBe (-) No	Pre-S ₁ (+) No	Anti-pre-S ₂ (+) No	Anti-HBs (+) No
1. Hafta	16	16	14	2	1	13	0	0
2. Hafta	12	12	10	2	1	11	0	0
3. Hafta	6	6	3	1	0	5	0	0
0-3 Hafta Toplam	34	34	27	5	2	29	0	0
6. Hafta	34	24	3	28	3	8	0	0
24. Hafta	34	1	0	34	0	0	18	28

pre-S₂ antikor testi ise tüm hastalarda negatif olarak belirlenmiştir (Tablo 1 ve 2).

Aynı hasta grubunun klinik belirtilerin başlangıcından altı hafta sonra alınan ikinci serum örneklerinde, 24 hastada (% 70.6) HBsAg, üç hastada (% 8.8) HBeAg, 28 hastada (% 82.3) anti-HBe pozitif, üç hastada HBeAg ve anti-HBe negatif bulunmuştur (Tablo 3). Pre-S₁ testi sekiz hastada (% 23.5) pozitif sonuç vermiş ve bu hastaların HBsAg'si de pozitif bulunmuştur. Anti-pre-S₂ göstergesi ise, bir hastada "cut-off" değerine yaklaşmasına karşın tüm hastalarda negatif kalmıştır. İlk serumlarında pre-S₁ negatif olan beş hastanın üçünde, HBsAg negatif bulunmuştur. Yalnız bir hastada ALT düzeyi normalin 10 katının üzerinde (pre-S₁ pozitif), yine bir hastada 300 Ü/lit'nin üzerinde (pre-S₁ negatif), diğerlerindeyse 300 Ü/lit'nin altında saptanmıştır. İlk inceleme grubunu oluşturan ve akut B tipi viral hepatit tanısı konulan 34 hastanın başlangıçtan 24 hafta sonra alınan üçüncü

serum örneklerindeyse yalnızca bir hastada HBsAg pozitif bulunmuştur. Hastaların hepsinin HBeAg'si negatifleşmiş, anti-HBe antikor oluşmuştur; 34 hastanın hiçbirinde pre-S₁ testi pozitif sonuç vermezken, 18'inde (% 52.9), anti-pre-S₂ antikor pozitif bulunmuş; 28 hastada (% 82.3) anti-HBs'nin varlığı saptanmıştır. Başlangıçtan beri pre-S₁ antijeni negatif beş hastadan üçünde anti-pre-S₂ antikor oluşmuştur. Bütün hastaların ALT değerleri normal sınırlarda bulunmuştur.

24. hafta sonunda HBsAg pozitif kalan tek hastanın altıncı haftada HBe antijeni negatifleşmiş, anti-HBe pozitifleşmiş, ALT ve AST düzeyleri normal sınırlara inmiştir. Pre-S₁ absorbansı altıncı haftada "cut-off"a çok yaklaşmasına karşın, pozitif kalan (cut-off; 0.304, hasta 0.350) bu hastanın da 24. haftada pre-S₁ antijeni negatifleşmiş fakat anti-pre-S₂ antikor pozitifleşmemiştir. Takibine devam edilen hastanın HBsAg'si dokuzuncu ayda kaybolmuş, anti-HBs'si oluşmuştur.



Tablo 2 . Takipli 34 Akut B Tipi Hepatitli Hastanın 0-3 Hafta, 6. Hafta ve 24. Haftadaki HBsAg, Anti-HBe IgM, HBeAg, Anti-HBe, Pre-S₁, Anti-pre-S₂, Anti-HBs Pozitifliği ve En Az 10 Kat ALT Düzeyi Yüksekliği

Tablo 3 . 0-24. Haftalar Arası Pre-S₁-pozitif ve Anti-pre-S₂-pozitif Hastaların HBeAg ve Anti-HBe Pozitifliği

	0 - 3 Hafta			6. Hafta			24. Hafta		
	HBeAg (+) Anti HBe (-) (27 Hasta)	Anti-HBe (+) (5 Hasta)	HBeAg (-) (2 Hasta)	HBeAg (+) (3 Hasta)	Anti HBe (+) (28 Hasta)	HBeAg (-) Anti-HBe (-) (3 Hasta)	HBeAg (+) (0 Hasta)	Anti-HBe (+) (34 Hasta)	HBeAg (-) (0 Hasta)
Pre-S ₁ (+)	23	5	1	3	4	1	-	0	-
Anti-pre-S ₂ (+)	0	0	0	0	0	0	-	18	-

b) Kronik HBsAg Taşıyıcıları: En az altı ay önce HBsAg pozitifliği saptanmış, karaciğer hasarının derecesine bakılmaksızın çalışmaya alınan 32 kronik HBsAg taşıyıcısının ikisinde (% 6.2) HBeAg, 27'sinde (% 84.3) anti-HBe pozitif, üçünde (% 9.5) HBeAg ve anti-HBe negatif olarak belirlenmiştir. Bu hastaların 25'inde (% 78.1) pre-S₁, yedisinde (% 21.9) anti-pre-S₂ pozitif bulunmuştur (Tablo 4). HBeAg-pozitif iki hastanın ikisinde de pre-S₁ pozitif; anti-HBe-pozitif 27 hastadan 20'sinde (% 74) pre-S₁, yedisinde (% 25.9) anti-pre-S₂ pozitif; HBeAg ve anti-HBe negatif olan üç hastanın üçünde de pre-S₁ pozitif bulunmuştur (Tablo 5).

bulmuşlardır.

Akut dönemin başlangıcındaki bu pre-S₁ antijen pozitifliğinde süreyle birlikte bir azalma gözlenmiş, klinik belirtilerin başlangıcından itibaren 6 hafta gibi oldukça kısa sayılabilecek bir zaman diliminde pre-S₁-pozitif hastaların % 72.4'ünün bu antijeni negatifleşmiştir. Gerken ve arkadaşları (13) bu oranı dördüncü hafta için % 43.7, 8. hafta için % 75 bulmuşlar, Delfini ve arkadaşları (1) 3-4. ayda % 85 hastada pre-S₁ antijeni saptanmadığını bildirmişlerdir.

Hastaların serumundan pre-S₁ antijeninin temizlenmesiyle HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu arasında bir paralellik gözlenmiştir. Başlangıçta pre-S₁-pozitif 20 hastanın 20'sinde HBeAg negatifleşip 19'unda anti-HBe oluşurken, aynı zamanda (altı haftada) bu hastaların pre-S₁ antijenleri de negatifleşmiştir (Tablo 3). Bu paralellik Delfini ve arkadaşlarının (1), pre-S antijenlerinin virüsün aktif replikasyonuyla ilgili önemli bir indeks olduğu yo-

Tablo 4 . Kronik HBsAg Taşıyıcılarında HBeAg, Anti-HBe, Pre-S₁ ve Anti-pre-S₂ Pozitifliği

Serum n= 32	HBsAg (+)	HBeAg (+)	Anti-HBe (+)	HBeAg (-) Anti-HBe (-)	Pre-S ₁	Anti-pre-S ₂
24 Haftadan Uzun Süre HBsAg pozitifliği	32 (% 100)	2 (% 6.2)	27 (% 84.3)	3 (% 9.5)	25 (% 78.1)	7 (% 21.9)

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, akut B tipi viral hepatitli 34 hastanın, 24 hafta sonra klinik ve biyokimyasal olarak iyileşen ve HBsAg'si kaybolan 33'ünde pre-S₁ antijeninin negatifleştiği; 18'inde anti-pre-S₂ antikorlarının oluştuğu; yüzey antijeni negatifleşmeyen bir hastada ise pre-S₁ antijeninin negatifleştiği, ancak anti-pre-S₂ antikorunun belirlenmediği, bu hastanın HBsAg'sinin dokuzunda ayda negatifleştiği saptanmıştır. Kronik HBsAg taşıyıcısı 32 hastanın ise 25'inde pre-S₁, yedisinde anti-pre-S₂ pozitif bulunmuştur (Tablo 6).

İrdeleme

Bulgularımız, akut B tipi viral hepatitin başlangıcında (ilk üç hafta) içinde hastaların çoğunda (% 85.4) serumda pre-S₁ antijeninin bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgu diğer araştırmacıların bulgularıyla uyumludur (1,13,18). Örneğin Gerken ve arkadaşları (13), 20 hastanın 16'sında (% 80), Delfini ve arkadaşları (1), 21 hastanın 20'sinde (% 95.2), Kuipers ve arkadaşları (18) 37 hastanın 34'ünde (% 91.8) ilk haftalar içinde bu antijeni pozitif

lundaki görüşlerini desteklemektedir.

Pre-S₁ antijeninin negatifleşmesi HBsAg'nin kayboluşundan daha önce olmuştur. Altıncı haftada 34 hastadan 24'ünde HBsAg hâlâ pozitif kaldığı halde, pre-S₁-pozitif hasta sayısı 29'dan sekize düşmüştür; HBsAg'si negatifleşen 10 hastadan hiçbirinde pre-S₁ antijeni saptanmamıştır. Altıncı haftada pre-S₁-pozitif kalan sekiz hastanın hepsinde de HBsAg'nin pozitif oluşu, serumda pre-S₁ varlığıyla HBsAg

Tablo 5 . Kronik HBsAg Taşıyıcılarında HBeAg ve Anti-HBe Pozitifliğiyle Pre-S₁ ve Anti-pre-S₂ Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Kronik HBsAg Taşıyıcıları		
	Hasta Sayısı	Pre-S ₁ (+)	Anti-pre-S ₂ (+)
HBeAg (+)	2	2	-
Anti-HBe (+)	27	20	7
HBeAg (-), Anti-HBe (+)	3	3	-

Tablo 6 . Akut B Tipi Hepatitin Başlangıcında, Kendini Sınırlayan ve Sınırlamayan İnfeksiyonlarda ve Kronik HBsAg Taşıyıcılarında Pre-S₁ ve Anti-pre-S₂ Pozitifliği

	Hasta Sayısı	Pre-S ₁ (+)	Anti-pre-S ₂ (+)
<i>Akut B Tipi Hepatit Başlangıcı</i> HBsAg (+), Anti-HBc IgM (+), ALT > 10 x Normal	34	29 (% 85.4)	0
<i>Akut B Tipi Hepatit Nekahati</i> 24 Hafta Sonra HBsAg (-) ALT (N) (İyileşen Hastalar)	33	0	18
<i>Akut B Tipi Hepatit</i> Uzayan HBsAg (+)'liği 24 Hafta Sonra HBsAg (+)	1	0	0
<i>Kronik HBsAg Taşıyıcıları</i>	32	25 (% 78.1)	7 (% 21.9)

varlığı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Pre-S₁ antijeninin serumdan kayboluşu serum ALT düzeylerinde düşüşle birlikte olmuştur. Altıncı haftada ALT düzeyi normalin 10 katının üzerinde kalan tek hastanın pre-S₁ antijeni pozitifdir. Bu aşamada pre-S₁ antijeni negatifleşen hastaların başlangıçta çok yüksek olan ALT değerleri, biri hariç tümünde 300 Ü/l'tnin altına düşmüştür.

Takip ettiğimiz 34 akut B tipi viral hepatit olgusundan 33'ünde infeksiyon kendini sınırlamıştır. Bu hastaların hepsinde 24. haftada pre-S₁ antijeni negatif bulunmuştur. Oysa ayrı bir grup olarak çalışmaya aldığımız 32 kronik HBsAg taşıyıcısından 25'inde (% 78.1) pre-S₁ antijeninin pozitif olduğu saptanmıştır. Bu anlamlı fark (p < 0.001) kendini sınırlayan HBV infeksiyonlarında pre-S₁ antijeni kaybolduğu halde, kronik HBV infeksiyonlarının çoğunun serumunda, bu antijenin varlığını sürdürdüğünü gösterir. Bu bulgularımızla uyumlu olarak İbarra ve arkadaşları (19) da 94 kronik HBsAg taşıyıcısının % 79'unda, Budkowska ve arkadaşları (3) ise semptomatik ve asemptomatik taşıyıcıların % 95.5'inde bu antijeni pozitif bulmuşlardır.

24. haftada HBsAg'si pozitif kalan tek bir hastamız olduğu için, takipli akut hepatitli hastaların kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu andaki durum hakkında kesin bir yorum yapamasak da, altıncı ayda HBsAg'si pozitif olduğu halde pre-S₁ antijeni negatif olan bu hastanın da dokuzuncu ayda yüzey antijeninin kaybolması ve anti-HBs antikorunun ortaya çıkması, pre-S₁ antijeninin negatif bulunmasının geç de olsa HBsAg'nin kaybolacağına işaretini sayılabileceğini düşündürür.

Başlangıçta pre-S₁ antijeni negatif olan beş hastanın altıncı haftada üçünde, altıncı ayda hepsinde HBsAg'nin kaybolması, pre-S₁ antijeninin akut B tipi viral hepatitin başlangıcında bulunmamasının iyi prognoz göstergesi olduğunu öne süren görüşle uyum göstermektedir (13).

Anti-HBe-pozitif 27 kronik HBsAg taşıyıcısından 20'sinde (% 74) pre-S₁ antijeninin saptanması, anti-HBe-pozitif kronik B tipi hepatitte HBV replikasyon ve ekskresyonunun devam ettiği görüşüyle açıklanabilir (20). Budkowska ve arkadaşları (3) da pre-S₁-pozitif semptomatik ve asemptomatik ve asemptomatik kronik taşıyıcı hastaların % 73'ünde anti-HBe'yi pozitif bulmuşlardır.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, akut B tipi viral hepatitte pre-S₁ antijeninin kaybolmasının ya da daha başlangıçtan itibaren serumda bulunmamasının hastalığı kendini sınırlayacağı, pre-S₁ antijeninin serumda saptanmaya devam etmesinse kronikleşmeye gidişin işareti sayılması gerektiğini söyleyebiliriz. Bu çıkarım Gerken ve arkadaşları (13), Del-fini ve arkadaşları (1), Budkowska ve arkadaşları (3), Milich (21) gibi araştırmacıların görüşleriyle uyumludur.

Pre-S₁ antijeninin HBsAg'den daha önce serumdan kaybolması, iyi prognoz daha erken bir dönemde saptanmasını olanaklı kılmaktadır ve akut B tipi hepatitin gidişi sırasında bu antijenin seri takibiyle, hastalığın daha ilk haftalarında iyi-

leşmenin ilk haberi alınabilir.

Budkowska ve arkadaşları (2,3), anti-pre-S₂ antikorlarının akut B tipi viral hepatitte erken dönemde ortaya çıktığını, Alberti ve arkadaşları (22) ve 1-10 günde % 20, 20-60 günde % 76 oranında bu antikorun pozitifleştiğini bildirmişlerse de, biz altıncı haftada hiçbir hastamızın serumunda bu antikoru pozitif bulmadık. Yalnızca bir hastamızın absorban değeri "cut-off" değerine çok yakın bulunmuştur. Ancak altıncı ayda hastaların % 52.9'unda bu antikor oluşmuştur. Budkowska ve arkadaşları (3)'de bu oranı % 45.8, Alberti ve arkadaşları (22) akut hepatitten iyileşenlerde % 83, sağlıklı anti-HBs ve anti-HBe-pozitif kişilerde % 40, Liu ve arkadaşları (8) % 80 bulmuşlardır. Akut B tipi hepatitten iyileşenlerde anti-pre-S₂ antikorunu % 52.9 oranında, oysa kronik HBsAg taşıyıcılarında bu antikoru ancak % 21.9 gibi düşük bir oranda saptamamız, kendini sınırlayan HBV infeksiyonlarıyla kronik HBV infeksiyonları arasında anti-pre-S₂ varlığı açısından anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (p < 0.01).

Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda anti-pre-S₂ pozitifliğini Liu ve arkadaşları (8) % 8'in altında, Alberti ve arkadaşları (25) % 10'un altında, Budkowska ve arkadaşları (3) % 3 oranında bulmuşlardır. Ayrıca Budkowska ve arkadaşları (3) ve Alberti ve arkadaşları (22) takip ettikleri akut B tipi viral hepatitli hastalardan altıncı ayda kronik HBsAg taşıyıcısı haline gelenlerden hiçbirinde anti-pre-S₂ antikoru saptamadıklarını bildirmişlerdir. Takip ettiğimiz 34 hastadan 24. haftada HBsAg'si pozitif kalan tek hastamız olduğu için yine takipli akut hepatitli hastaların kronik HBsAg taşıyıcısı oldukları andaki durum hakkında kesin bir yorum yapamasak da, kendini sınırlayan HBV infeksiyonlarıyla kronik HBV infeksiyonları arasında anti-pre-S₂ varlığı açısından diğer yazarlarından daha az olmasına karşın yine de anlamlı bir fark bulunmaz, bu yazarların öne sürdüğü gibi anti-pre-S₂ antikorunun akut viral hepatit sırasında ortaya çıkışıyla iyileşme, çıkmayışıyla persistans arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Kendini sınırlayan akut HBV infeksiyonlarında anti-pre-S₂ antikorunun ortaya çıkması bu antikorun infeksiyöz virüsün temizlenmesinde ve immünolojik nötralizasyonda rolü olabileceğini düşündürürse de, Budkowska ve arkadaşları

(2,3) ve Alberti ve arkadaşları (22)'nin savunduğu bu görüşü onaylamak için verilerimiz yeterli değildir. Çünkü bizim çalışmamızda, serumda HBV-DNA, hepatositlerde viriyon-HBcAg araştırılması yer almamıştır.

Ulaştığımız sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

[1] Pre-S₁ antijeni, akut B tipi viral hepatitlerde hastalığın başlangıcında hastaların büyük çoğunluğunun serumunda bulunur. [2] Başlangıçta serumunda pre-S₁ antijeni bulunmayan hastaların prognozu iyidir, hastalık kendini sınırlar. [3] Pre-S₁ antijenleri kendini sınırlayan akut HBV infeksiyonlarında erken dönemde kandan kaybolur, bu açıdan iyi prognozun erken dönemde belirlenmesinde çok değerli bir gösterge olabilir. Bu nedenle serumda pre-S₁ antijeninin varlığının seri takibi çok yararlıdır. [4] Pre-S₁ antijeninin serumda saptanmaya devam etmesi hastalığın kronikleşmeye gittiğinin göstergesidir. [5] Pre-S₁ antijeninin varlığı aktif virus replikasyonunun göstergesi olabilir. [6] Anti-pre-S₂ antikörlerinin ortaya çıkışı hastalığın kendini sınırlayacağını, ortaya çıkmayıpysa kronikleşmeye gidişi düşündürmelidir.

Kaynaklar

- Delfini C, Colloca S, Taliom G, Mazzotta F, et al. Clearance of hepatitis B virus DNA and pre-S surface antigens in patients with markers of acute viral replication. *J Med Virol* 1989; 28: 169-75.
- Budkowska A, Dubreuil P, Pillot J. Hepatitis B virus pre-S gene encoded antigenic specificity and anti-pre-S antibody: relationship between anti-pre-S response and recovery. *Hepatology* 1986; 6: 360-368.
- Budkowska A, Dubreuil P, Pillot J. Prognostic value of pre-S₂ epitopes of hepatitis B virus and anti-pre-S₂ response evaluated by monoclonal assays. In: Zuckerman AJ ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988; 287-9.
- Budkowska A, Dubreuil P, Pillot J. Biological significance of pre-S antigens and anti-pre-S antibodies in hepatitis B virus infection. *Progr Vaccinol* 1989; 2: 83-91.
- Heijink RA, de Wilde GA, van Hattum J, Schalm SW. Long-term immune reactivity to pre-S₂ antigen after acute hepatitis B infection. *J Med Virol* 1989; 27: 95-9.
- Kakamu S, Arao M, Mizomami M, Orido A, et al. Pre-S proteins in chronic hepatitis B virus infection: markers of active viral infection. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1250-4.
- Kuijpers L, Koens M, Jacobs A, Boon P, et al. Pre-S₁ and Pre-S₂ specific HBsAg and anti-HBs sandwich microelisa developed with synthetic peptides. In: Zuckerman AJ ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 280-3.
- Liu HY, Zhu CI, Ydu DD. The significance and state of pre-S₂ and antibodies to pre-S₂ in 30 cases of acute viral hepatitis type B. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1989; 28: 400-2, 443.
- Luo KX, Tian QQ. HBsAg/pre-S₂ expression of viral replication and hepatic inflammation in chronic hepatitis B virus infection. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1989; 28: 199-201, 250.
- Theilmann L, Klinkert MQ, Gmelin K, Kommerell B, Pfalt E. Detection of antibodies against pre-S₁ proteins in sera of patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *J Hepatol* 1987; 4: 22-8.
- Theilmann L, Burkhardt HD, Galle PR, Gmelin K, et al. Detection of antibodies against pre-S₁ proteins in sera of patients with hepatitis B virus infection by ELISA using a pre-S fusion protein expressed in E. coli. *Arzneimittelforsch* 1988; 38: 1856-8.
- Gerber MA, Thung SN. The pre-S₂ region of hepatitis B virus: more questions than answers. *Hepatology* 1989; 9: 329.
- Gerken G, Manns M, Gerlich WH, Hess G, et al. Pre-S encoded surface proteins in relation to the major viral surface antigen in acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1864-8.
- Hu KQ, Yu ZQ, Li FH, Hao LJ. Expression and clinical significance of pre-S₁ and S₂ proteins of HBV in sera of patients with chronic liver disease. *Liver* 1989; 9: 146-52.
- Budkowska A, Dubreuil P, Gerlich WH, Lazizi Y, Pillot J. Occurrence of pre-S₁ antigen in viremic and nonviremic carriers of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 1988; 26: 217-25.
- Yuki N, Hayashi N, Katayama K, Kasahara A, et al. Expression of pre-S₂ antigen and antibody in patients with acute hepatitis B virus infection. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1989; 86: 1465-72.
- Hess G, Arnold W, Shih JWK, et al. Expression of hepatitis B virus specific markers in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Infect Immun* 1977; 17: 550-4.
- Kuijpers L, Koens M, Murray-Lyon I, Coleman JC, et al. Pre-S proteins in hepatitis B. *J Med Virol* 1989; 28: 47-51.
- Ibarra MZ, Mora I, Bartolome J, Pdrres JC, Carreno V. Detection of proteins encoded by the pre-S region of hepatitis B virus in the sera of HBsAg carriers: relation to viral replication. *Liver* 1989; 9: 153-8.
- Hadziyannis S, Raimondo G, Papaloanou C, et al. Expression of pre-S gene-encoded proteins in liver and serum during chronic hepatitis B virus infection in comparison with other markers of active virus replication. In: Zuckerman AJ ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 363-4.
- Milich RD. Immunological response to pre-S antigens of the hepatitis B virus. *Viral Immunol* 1987; 1: 83-95.
- Alberti A, Cavalletto D, Pontisso P, Chemello L, et al. Antibody response to pre-S₂ and hepatitis B virus-induced liver damage. *Lancet* 1988; 1: 1421-4.