

نوید سلامت

نشریه داخلی آزمایشگاه نوید / شماره سوم / آذر ماه ۱۳۹۰



اصول آزمایشگاهی پی گیری و درمان هپاتیت B

بر اساس راهنمای اداره بیماران هپاتیت (امریکا، ۲۰۰۹)

تدوین: سناز احمدی

ریر قطر: دکتر مهد عبدالرحیم رضائی، دکتر مهد علی شمسیان

آدرس: خیابان احمد آباد
بین پاستور و قائم - جنب
ورودی مترو - پلاک ۱۱۹
تلفن:

۰۵۱۱-۸۴۴۵۷۵۷-۸۴۰۱۰۱۴



سلام همکار نخست امید شادی و سلامتی

با نام او که هستی از او است که توفیق می دهد بتوانیم ماهنامه آزمایشگاه "نوید" را برای تشخیص و اداره بیماریه با عنوان "نوید سلامت" برای تعامل بیشتر با جامعه پزشکی آماده نماییم. مجموعه حاضر سومین شماره از این مجموعه است که به "اصول آزمایشگاهی پیگیری و درمان هیپاتیت B" اختصاص دارد که در کشور ما از اهمیت بسیاری برخوردار است. به یاد داشته باشیم که این ویروس واکسن دارد، اگر بطور علمی اداره شود درمان پذیر است و البته عدم پی گیری مناسب، علاوه بر عوارض جسمی، باعث زیان های مالی بسیار بر بیمار و سیستم درمانی می شود.

آنچه در حوزه تخصصی تشخیص مولکولی؛ بخصوص روشهای کیفی و کمی ژنومی و پروتئینی با اهمیت می باشد؛ نه تنها بر خورداری از دستگاه ها و کیت های معتبر است؛ بلکه در گرو داشتن دانش تخصصی آن حوزه مشخص و تجربه عملی می باشد. (Bustin, ۲۰۰۵).

آزمایشگاه تخصصی نوید با مجموعه ای از متخصصین علوم سلولی و مولکولی شامل ایمونوپارازیتولوژی، ژنتیک، میکروبیولوژی مولکولی، ایمونولوژی، ویروس شناسی و علوم آزمایشگاهی و بهره برداری از تجهیزات مولکولی با ایجاد محیطی بسیار آرام برای مراجعین و با ارائه مداوم جدیدترین مطالب علمی و به روز در زمینه تشخیص سلولی و مولکولی؛ قصد دارد، با جامعه پزشکی برای کمک به تداوم سلامت جامعه همگام شود.

در این مجموعه تلاش آن است که با استفاده از مشورت شما، بکارگیری تجهیزات نوین و تجربه متخصصین به تشخیص آزمایشگاهی دقیق، افتراقی و پیش آگهی دهنده کمک کنیم. پس مشتاقانه منتظر مشاوره ها، پیشنهادها و کمک های شما متخصصین و پزشکان محترم می باشیم که بتوانیم در کنار هم در گسترش روشهای مناسب تشخیص دقیق، افتراقی و پیش آگهی دهنده بیماریه بکوشیم. با چنین روشی است که درمان بهتر بیماران امکان پذیر می گردد.

آزمایشگاه تخصصی نوید

پاییز ۱۳۹۰

دکتر سید عبدالرحیم رضائی

دکتر سید علی اکبر شمسیان

ویروس هپاتیت B

ویروس هپاتیت B جز اصلی خانواده هپادناو ویروس است که کبد و پانکراس را آلوده می کند. این ویروس DNA دار و پوشش دار است. ذرات ویروسی کامل ذرات Dane نامیده می شوند که پلی مرازی با فعالیت ترانس کریپتاز معکوس، ریبونوکلاز H و پروتئین P دارد که به ژنوم متصل اند و با آنتی ژن مرکزی یا (HBcAg)Core پوشیده شده اند. آنتی ژن e ترکیبی دیگر از آنتی ژن مرکزی است. ویروس آنتی ژنهای سطحی خود با نام HBsAg را بیش از حد نیاز برای همانند سازی تولید می کند که به داخل خون آزاد می شود.

عفونت ویروس هپاتیت B را با آزمایش های سرولوژی و مولکولی می توان بخوبی اداره نمود و درمان مناسب را بر اساس نشانه های کلینیکی و آزمایش های پاراکلینیکی بصورت موثر پیگیری نمود.

شاخصهای آزمایشگاهی اصلی ویروس HBV شاخصهای سرولوژیک عفونت هپاتیت B

HBsAg: HBsAg شاخص عمومی عفونت HBV است. این آنتی ژن که بیش از نیاز ویروس برای همانند سازی ساخته می شود، به جریان خون راه می یابد. اولین شاخص سرولوژیک عفونت ویروس هپاتیت B است که بطور معمول ۲۷ تا ۴۱ روز بعد از عفونت ظاهر می شود حداقل زمان ظهور این آنتی ژن ۱۴ روز بعد از عفونت است. این آنتی ژن ۱ تا ۴ هفته قبل از غیر طبیعی شدن شاخصهای بیوشیمیایی در خون ظاهر می شود و بیشترین افزایش آن همراه با افزایش ALT است. HBsAg یکی از بهترین شاخص های نشان دهنده عفونت ویروس هپاتیت B است. پایداری آن بیش از ۶ ماه و نشانه آلوده بودن فرد است اما به نظر می رسد که تیتراژ این آنتی ژن ارزش بالینی نداشته باشد. در برخی از افراد که تشخیص پذیر نیست برای اطمینان باید آنتی بادی ضد HBc از کلاس IgM را مورد بررسی قرار داد (جدول ۱).

Anti-HBsAb: Anti-HBsAb شاخص بهبودی و یا مصونیت در مقابل عفونت HBV است. وجود این آنتی بادی دلیل بر در معرض قرار گرفتن قبلی با عفونت و بهبودی کلینیکی یا واکسیناسیون و ایجاد مصونیت بر علیه ویروس HBV می باشد. Anti-HbsAb معمولاً در پایان دوره پنجره و متعاقب پاک شدن سرم از HBsAg در خون ظاهر می شود و تیتراژ آن تا سالها در خون بالا می ماند. عدم توانایی در تولید HBsAb پس از دوره پنجره و مرحله حاد عفونت نشان دهنده ابتلای فرد به فرم مزمن هپاتیت است (۵ درصد افراد به این مرحله می رسند).

HBeAg: HBeAg شاخص نشان دهنده فعال بودن و تکثیر ویروس HBV می باشد؛ بنابراین فرد عفونت زا است. این آنتی ژن یک هفته بعد از ظهور HBsAg در گردش ظاهر می شود. این آنتی ژن نشان دهنده فعال بودن تکثیر ویروس (فعالیت) و شاخص عفونت زایی زیاد فرد آلوده است و شاخص مشابه ولی با ارزش تشخیصی کمتر برای آزمایش HBV-DNA-PCR است. پایداری آن بیش از ۲۰ هفته بیانگر پیشرفت به سوی وضعیت ناقل مزمن و شاید هپاتیت مزمن باشد.

Anti-HBeAb: Anti-HBeAb شاخص نشان دهنده فعالیت کم ویروس و عفونت زایی کم در عفونت HBV است این آنتی بادی شاخص کاهش عفونت زایی و ویروس است و احتمال پیش آگهی خوب برای بهبود عفونت حاد باشد.

Anti-HBcAb: شاخص anti-HBc-IgM موید عفونت اخیر و احتمالاً حاد در عفونت HBV است. در کسانی که HBeAg منفی و anti-HBeAb مثبت و آنزیمهای کبدی طبیعی دارند تست اضافی دیگری لازم نیست در غیر این صورت بیمار باید به مراکز تخصصی ارجاع داده شود.

anti-HBc-IgG: anti-HBc-IgG شاخصی برای عفونت گذشته و مزمن عفونت هپاتیت B است.

به طور معمول این آنتی بادی ۸ هفته بعد از ظهور HBsAg ظاهر و برای سالها یا تمام عمر باقی می ماند، آنتی بادی ضد HBcAg از کلاس IgM شاخص سرولوژیک خوبی برای تشخیص عفونت در مرحله پنجره (Window Period) و حاد می باشد و آزمایش افتراقی عفونت حاد از مزمن است. این آنتی بادی باعث مصونیت نمی شود.

شاخصهای مولکولی عفونت هپاتیت B

HBV-DNA-PCR (کیفی): Qualitative HBV-DNA-PCR شاخص نشان دهنده فعال بودن و تکثیر ویروس در بدن فرد دارای عفونت HBV است. بنابراین آزمایش مثبت نشانگر عفونت زا بودن فرد و پیش آگهی برای احتمال بیماری زایی یا سایر آن است. استفاده از این آزمایش برای پیگیری وضعیت افراد دارای عفونت HBV مشابه HBeAg بوده اما از آن بسیار

حساس تر می باشد.

این آزمایش برای ارزیابی اولیه عفونت بسیار حساس و اختصاصی است و ممکن است زمانی که سایر شاخص های سرولوژیک منفی باشند، قابل تشخیص باشند (به ویژه در افراد با سیستم نقص ایمنی).

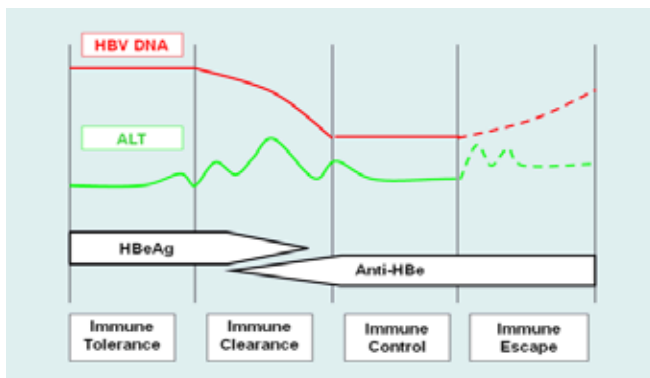
HBV Viral Load یا HBV PCR کمی: روش Quantitative HBV-DNA-PCR شاخصی برای شدت تکثیر ویروس و تصمیم گیری برای نوع درمان و پاسخ به درمان و پی گیری اثر بخشی یا پیشرفت بیماری در اثر بروز مقاومت دارویی را نشان می دهد. همچنین همراه با ALT از آن برای تصمیم گیری در شروع درمان ضد ویروسی استفاده می شود. (ALT) (SGPT): آلانین ترانس آمیناز یا گلو تامیک - پیروویک ترانس آمیناز سرمی (SGPT) یکی از شاخصهای مربوط به در گیری کبد در عفونت HBV است.

بیوپسی کبد: بیوپسی یا نمونه برداری از بافت کبد توسط سوزن برای تشخیص یا طراحی برنامه درمانی یا تعیین شدت، درجه، میزان پیشرفت و پیش آگهی بسیاری از بیماری های کبدی یا سیستمیک ضروری است. در شرایط خاص از قبیل بیماریهای دیالیزی و بیماران دچار نقص ایمنی، بهترین مقیاس برای تصمیم گیری شروع درمان می باشد.

فاز های مختلف بیماری

در هپاتیت B بزرگسالان، فاز حاد بیماری پرسر و صداست و هر چه بیماری در این فاز شدیدتر باشد شانس مزمن شدن کمتر می شود. البته ممکن است شدت بیماری به حدی باشد که بیمار دچار انسفالوپاتی کبدی گردد که می تواند مرگ بیمار را به دنبال داشته باشد. اگر ۶ ماه پس از ابتلای اولیه، HBsAg بیمار مثبت باقی بماند و HBeAg هم مثبت گردد و تعداد ویروس زیاد باشد، می گوئیم که بیمار وارد فاز مزمن بیماری شده است. در کودکانی که توسط مادر آلوده شده اند معمولاً فاز پرسر و صدای اولیه وجود ندارد. علی رغم مثبت بودن HBeAg بیماران تا مدت های طولانی ALT طبیعی دارند. این فاز بیماری را فاز تحمل ایمنی (Immune Tolerance Phase) می گویند که بطور معمول تا پس از بلوغ طول می کشد. پس از این مرحله بیمار وارد دوره ای می شود که آنزیم ها به طور دائمی یا متوالی بالا می روند؛ سیستم ایمنی بدن فعال می شود و ممکن است تعداد ویروس ها را پایین آورد و HBeAg را منفی نماید و یا حتی منجر به تولید Anti HBeAb شود که در این صورت می گوئیم HBeAg Seroconversion صورت گرفته است.

شکل ۱- منحنی فعالیت ویروس (HBV DNA PCR) و تغییرات همزمان شاخص های ویروسی و میزبان



در مرحله ای بعد ممکن است HBsAg هم منفی شود که این حالت به ندرت اتفاق می افتد و در بیشتر موارد حتی پس از منفی شدن HBeAg و ویروس از حمله ای ایمنی می گریزد و مجدداً بار ویروسی viral load و آنزیم های کبدی بالا می روند (Immune escape phase). درمان بیماران مزمن فقط در مراحلی که بار ویروسی و آنزیم کبدی بالا هستند، لازم و موثر است که شامل دو مرحله Immune clearance و Immune escape است.

جدول A: تفسیر آزمایشگاهی و چگونگی استفاده از آزمایشهای تشخیصی برای پی گیری وضعیت بیماران

Conventional PCR HBV DNA (معمولی)	Anti HBeAb	HBeAg	Anti HBcAb	Anti HBs Ab	HBsAg	شاخصهای عفونت نتیجه و توصیه
-	-	-	منفی	منفی	منفی	فرد سالم، آلوده نشدن به ویروس، واکسیناسیون توصیه می شود
-	-	-	مثبت	مثبت	منفی	مصونیت به علت ابتلا قبلی
-	-	-	منفی	مثبت	منفی	ایمنی در نتیجه واکسیناسیون
-	منفی	مثبت	مثبت	منفی	مثبت	عفونت فعال با احتمال عفونت زایی زیاد، برای تصمیم در مورد شروع درمان بر اساس سطح ALT، تست کمی تعیین بار ویروس توصیه میشود.
مثبت	-	مثبت	مثبت	منفی	مثبت	عفونت فعال و فرد حامل با عفونت زایی زیاد؛ برای تصمیم در مورد شروع درمان بر اساس سطح ALT، تست کمی تعیین بار ویروس توصیه می شود.
-	مثبت	منفی	مثبت	منفی	مثبت	عفونت غیر فعال، فرد حامل با عفونت زایی کم، نیاز به کنترل مداوم
منفی	-	-	مثبت	منفی	مثبت	عفونت غیر فعال، فرد حامل با عفونت زایی کم، نیاز به کنترل مداوم سالانه
-	-	-	IgM مثبت	منفی	مثبت	عفونت فعال و حاد
-	-	-	IgG منفی IgM مثبت	منفی	مثبت	عفونت مزمن، پی گیری مداوم وضعیت کارکرد کبد، تحت مراقبت مداوم پزشک، برای تصمیم در مورد شروع درمان بر اساس سطح ALT تست کمی تعیین بار ویروس توصیه میشود.
-	-	-	مثبت	منفی	منفی	عفونت اخیر، در مرحله پنجره و یا عفونت پنهان که HBsAg با تستهای معمول منفی است.

توجه: ۱- در بیماران خاص از قبیل بیماران دیالیزی، بیماران پیوند عضو، افراد HIV مثبت، عفونت پنهان و افراد دچار نقص ایمنی تفسیر هپاتیت متفاوت بوده و روش ارجح بیوپسی کبد است و تستهای سرو لوژیک اعتبار لازم را ندارد.

۲- توجه به میزان آلبومین سرمی و شمارش پلاکتی از میزان تلفات در هپاتیت می کاهد. آلبومین ($>3/5$ gm/dL) شمارش پلاکتی (<130000 mm³ یا کمتر).

شرایط خاص

البته در بعضی از بیماران خاص از قبیل بیماران دیالیزی، بیماران پیوند عضو، افراد HIV مثبت، بعضی از هپاتیت های حاد HBV و عفونتهای پنهان HBV، برای ارزیابی و بخصوص شروع درمان، باید به مجموعه ای از آزمایشهای سرو لوژیک و مولکولی توجه شود و هیچکدام از آزمایشها به تنهایی کافی نمی باشند. بطور مثال درست است که تعیین بار ویروس در خون مهمترین مقیاس

شروع و پیگیری درمان در افراد HBV مثبت است، اما در این بیماران هر چند که این آزمایش لازم است اما کافی نمی باشد. به بیان دیگر نمی توان فقط به آزمایشهای مولکولی اکتفا کرد، بلکه استفاده مناسب از مجموعه آزمایشهای معرفی شده در جدول ۱ باید برای رسیدن به تفسیر صحیح مد نظر قرار گیرند که با جزئیات به توضیح بعضی از آنها می پردازیم.

به هر حال ذکر این نکته ضروری است که تنها مقیاس مناسب برای پیگیری اثر بخشی درمان (پس از تصمیم گیری برای شروع درمان) پیگیری بار ویروس (Viral Load) می باشد که کاهش لگاریتمی در مدت معین (حداقل $\log IU/ml$) نشان دهنده اثر بخشی خواهد بود. از طرفی عدم تغییر یا افزایش یا افزایش بعد از کاهش اولیه نشان می دهد که ویروس به سمت مقاوم شدن به درمان پیش می رود.

بیماران هپاتیت B مزمن را که در آنان درگیری کبد عود می کند، می توان براحتی با آزمایش HBV DNA از عفونت حاد افتراق (حساسیت ۹۶ درصد و اختصاصی بودن ۸۷ درصد) داد، اما با انجام همزمان HbC IgM Anti - تشخیص افتراقی بسیار دقیق تر می شود (حساسیت ۱۰۰ درصد و اختصاصی بودن ۹۸ درصد).

در عفونتهای پنهان HBV، که فرد HBsAg منفی است، نیز بیمار ممکن است سطح بسیار پایینی از HBV DNA داشته باشد و بسیاری از آنها به درمان ضد ویروسی نیاز نداشته باشند. اما در بعضی از این افراد تکثیر ویروس حالت نوسانی داشته و به تخریب نیز می انجامد، بنابراین برای پیگیری وضعیت این افراد و احتمال نیاز به درمان ضد ویروسی باید در فاصله های زمانی متفاوت آزمایشهای HBV DNA برای آنها انجام گیرد.

در بیماران دیالیزی نیز تصمیم گیری برای شروع درمان عفونت HBV مشکل است و باید از بار ویروسی به همراه بیوپسی کبد و تعیین میزان درگیری کبد برای تصمیم گیری و حتی پیوند این افراد استفاده نمود. در افراد HIV مثبت دارای عفونت همزمان HBV برای تصمیم گیری برای شروع و تعیین رژیم دارویی باید علاوه بر بار ویروس به شمارش سلول های CD4 مثبت نیز توجه شود. بطور کلی در مطالعه Tong و همکارانش مشخص گردید که شاخص های دیگری از قبیل میزان آلبومین سرم ($3/gm/dL$) یا کمتر و شمارش پلاکتی ($130000/mm^3$ یا کمتر) نیز همراه با مقیاسهای معرفی شده اصلی در تصمیم گیری برای شروع درمان در افراد دچار هپاتو سلولار کارسینوما یا افراد دارای عوارض دیگر کبدی بسیار موثر هستند و از مرگ و میر خواهند کاست.

افراد هدف درمان

به طور کلی در بیماران HBsAg مثبت، کسانی که مرحله پاک سازی (کلیرانس) در آن ها طولانی می شود، کاندیداهای خوبی برای درمان هستند؛ برعکس عده ای که در مرحله تحمل (تولرانس) ایمنی هستند، نیاز به درمان ندارند. متأسفانه در حال حاضر ویژگی تعریف شده و مدونی برای تشخیص زمان گذر از مرحله ی تولرانس و ورود به مرحله ی کلیرانس وجود ندارد. ولی به نظر می رسد بالا رفتن سطح ALT در این مورد ملاک را قرار گیرد. بنابراین می توان با آزمایش ALT هر سه تا شش ماه، بیمار را پی گیری نمود. باید توجه داشته باشیم که در سیروز احتمال دارد ALT طبیعی گزارش شود که در این صورت اگر سیروز جبرانی داشته باشد بار ویروس مساوی یا بیش از $200 IU/ml$ و در صورت پیشرفته بودن سیروز بار ویروسی مساوی یا بیش از $100 IU/ml$ ملاک قرار گیرد و درمان شروع می شود. نکته مهم این که در بیماران سیروزی اینترفرون منع مصرف دارد و تنها موردی است که در آن استفاده از دو داروی خوراکی هم زمان تاثیر بهتری خواهد داشت. از میان بیمارانی که در فاز کلیرانس موفق به ایجاد Anti-HBeAg می شوند، تعداد کمی ممکن است بهبود پیدا کنند. ولی در بیشتر آن ها ویروس دوباره شروع به تکثیر می کند و بار ویروسی بالا می رود. اگرچه بار ویروسی متوسط در این افراد در مقایسه با کسانی که HBeAg مثبت هستند، همیشه کمتر است. کسانی که در دوران نوزادی آلوده شده اند بیشتر در این گروه قرار می گیرند و بنابراین بیماران ایرانی هم بیشتر در فاز فعالیت ویروس Anti-HBeAg مثبت هستند. در بیشتر موارد این بیماران در مرحله ی فعال شدن ویروس مسن تر هستند و ضایعه ی کبدی پیشرفته تری دارند. در الگوریتم درمانی پیشنهادی انجمن آمریکایی بیماری های کبدی (AASLD) بیماران به دو گروه HBeAg مثبت و HBeAg منفی تقسیم می شوند. در هر دو گروه اساس شروع درمان بر افزایش ALT سرم استوار است ولی با توجه به توضیحاتی که ذکر شد در بیمار HBeAg مثبت، بار ویروسی مساوی یا بیش از $200 IU/mg$ را مبنای درمان قرار داده اند در حالی که در بیمار HBeAg منفی بار ویروسی مساوی و یا بیشتر $200 IU/ml$ مبنای درمان قرار گرفته است (جدول B).

جدول B: جدول راهنمای درمان AASLD

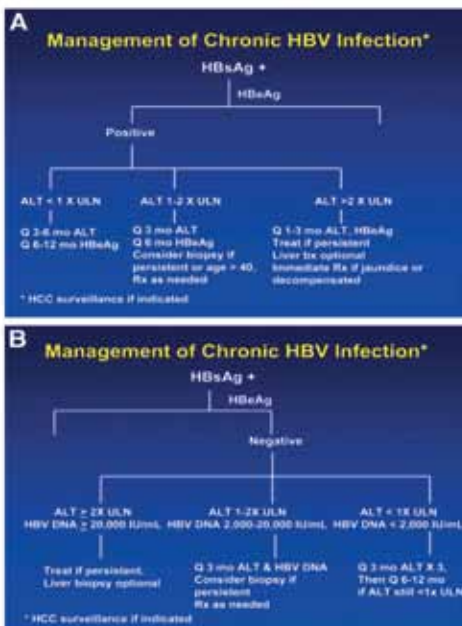


با توجه به این که بر اساس برنامه درمانی ارایه شده AASLD کسانی که ALT طبیعی دارند و شاید ضایعه کبدی پیشرفته داشته باشند از درمان حذف شوند. در سال ۲۰۰۸ گروه دیگری از هنگ کنگ الگوریتم درمانی جدیدی ارایه دادند که در آن بار ویروسی بیمار اساس شروع درمان قرار گرفته است. در هر دو راهنمای درمانی در موارد بینابینی به ویژه در افراد بالای ۴۵ سال از بیوپسی کبد برای تصمیم گیری در مورد شروع درمان استفاده می شود.

جدول C: جدول راهنمای درمان جایگزین

پی گیری درمان:

خصوصیات تعریف شده و مدونی برای پی گیری در مان وجود ندارد ولی به نظر می رسد میزان توقف تکثیر ویروس، ملاک خوبی برای تصمیم گیری در مورد نحوه ی ادامه ی درمان باشد. گفته می شود که سریع تر منفی شدن PCR یا کاهش بیشتر بار ویروسی، پیش آگهی را بهتر می کند. این موضوع در مورد Lamivudine، Adefovir، pegIFN α و Telbivudine تجربه شده است. در یکی از مطالعات اخیر دیده شده است که اگر بار ویروسی پس از ۴ هفته درمان با لامیوودین به کمتر از ۲۰۰ IU/ml برسد شانس بیشتری برای منفی شدن HBeAg و طبیعی شدن ALT خواهد داشت و احتمال ایجاد موتاسیون های مقاوم به لامیوودین در مدت ۵ سال به صفر خواهد رسید. با توجه به این موضوع برای پی گیری درمان جدول جدیدی تدوین شده است که در آن بار ویروسی ۱۲ و ۲۴ هفته پس از شروع درمان اندازه گیری می شود و با توجه به آن در مورد نحوه ی ادامه ی درمان تصمیم گیری می شود بخصوص وقتی که از دارویی



مثل لامیوودین که خطر ایجاد مقاومت در آن بالاتر است، استفاده می شود. استفاده از این جدول می تواند کمک کننده باشد و با استفاده از آن می توان از ارایه ی بیهوده ی درمان در مورد کسانی که مقاومت اولیه نسبت به دارو دارند اجتناب کرد.

جدول D: جدول راهنمای تصمیم گیری در مان در هفته دوازدهم

هفته دوازدهم درمان	
پاسخ درمانی مناسب:	نقص درمان : عدم کاهش بار ویروسی
کاهش بار ویروسی به میزان	در صورت تمکین: ادامه درمان
$\geq 1 \log \text{ IU/MF}$ ادامه درمان	در صورت عدم تمکین : مشاوره و راهنمایی

جدول E: جدول راهنمای تصمیم گیری درمان در هفته بیست و چهارم

بیماری که در هفته دوازدهم پاسخ مناسب داشته است.		
هفته بیست و چهارم درمان		
پاسخ درمانی مناسب	پاسخ درمانی نسبی HBV DNA 60 to < 2000 IU/mL	عدم پاسخ درمانی مناسب <2000 IU/MF داروی دیگری اضافه شود.
۱- دارو با شانس مقاومت زیاد(داروی دیگری اضافه شود.)	۲- دارو با شانس مقاومت کم (ادامه درمان)	
۳- دارو با اثر بر ویروس (در هفته چهل و هشتم بررسی شود.)		
پاسخ درمانی مناسب (PCR منفی)		ادامه درمان

References:

- 1- Morgan M, Keffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. Minerva Gastroenterol Dietol. 2009; 55 (1):5-22.
- 2- Keffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(8):890-7
- 3- Keffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(12):1315-41
- 4- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 2007; 356: 1445-1454
- 5- Bhattacharya D, Katzenstein D, Wong A, et al Alanine aminotransferase levels are not significantly elevated in patients with HIV/HBV co-infection and lamivudine resistance. Int J STD AIDS. 2008;19(11):780-1
- 6- HBV Core Curriculum; 2008: Treatment and Mangement. Role of Quantitative PCR in the Clinical Management of Patients with Hepatitis B and C infection. Clinicaloptions.com/hep,
- 7- Keffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 890-897
- 8- Orenbuch-Harroch E, Levy L, Ben-Chetrit E. Acute hepatitis B or exacerbation of chronic hepatitis B-that is the question. World J Gastroenterol 2008; 14: 7133-7137
- 9- Chen CJ. Time-dependent events in natural history of occult hepatitis B virus infection: the importance of population- based long-term follow-up study with repeated measurements. J Hepatol 2005; 42: 438-440
- 10- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539
- 11- Kumar M, Jain S, Sharma B, Sarin S. Differentiating acute hepatitis B from the first episode of symptomatic exacerbation of chronic hepatitis. Dig Dis Sci 2006; 51: 594-599
- 12- Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. Hepatology 2008; 48: 1070-1078
- 13- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keffe EB, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. Antivir Ther 2004; 9: 679-693
- 14- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507- 539
- 15- Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. Hepatology 2002; 36: 219-226
- 16- Jain P. DNA-guided hepatitis B treatment: Viral load is insufficient with few exceptions. World J Gastroenterol 2009; .15(12): 1530-1531
- 17- Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problems. Journal of Molecular Endocrinology (2002) 29, 23–39).