

# CHẨN ĐOÁN CÁC GIAI ĐOẠN CỦA VIÊM GAN B MẠN Ở BỆNH NHÂN CÓ ALT CAO TẠI KHOA KHÁM BỆNH

Châu Hữu Hữu

## TÓM TẮT

**MỤC TIÊU:** Hồi cứu các trường hợp viêm gan B mạn có nồng độ ALT cao đến khám tại BV Nhật Tân nhằm xác định các giai đoạn của tình trạng viêm gan B mạn. **PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:** Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn và có ALT tăng đến khám tại Khoa Khám bệnh từ 01/01/2007 đến hết tháng 9/2008. Các bệnh nhân được xét nghiệm đầy đủ AST, ALT, HBsAg, HBeAg, anti-HBe và HBV DNA. **KẾT QUẢ:** Có 7 trường hợp viêm gan B mạn HBeAg<sup>(+)</sup> ở lứa tuổi từ 22 đến 48 và trong số này có 3 trường hợp (43%) đã trải qua tình trạng tăng nặng cấp. Trong 46 người HBsAg dương và HBeAg âm, có 13/46 người có anti-HBe âm (28%). Khảo sát nồng độ ALT cao hơn ở bệnh nhân vào lứa tuổi <40 so với ≥40 có ý nghĩa thống kê (72.5±49.0 so với 50.4±29.5), với p <0,05. AST không liên quan với nồng độ HBV DNA, ngược lại với ALT, HBV DNA >500 bản sao/ml thì có ALT tăng cao hơn người HBV DNA <500 bản sao/ml với p<0,05. Nồng độ AST và ALT trung bình tăng cao trong trường hợp có anti-HBe<sup>(+)</sup>, khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với p <0,05 cho thấy trong số này có các trường hợp tái hoạt (thoát miễn dịch). **KẾT LUẬN:** Viêm gan B mạn HBeAg dương ALT cao ở lứa tuổi 22-48 có tỷ lệ tăng nặng cấp khá cao (43%). Ở các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup>, ALT tăng cao ở lứa tuổi <40, và AST, ALT tăng cao trong trường hợp có anti-HBe<sup>(+)</sup> ở người mà HBV DNA >500 bản sao/ml có thể nghĩ đến tình trạng thoát miễn dịch.

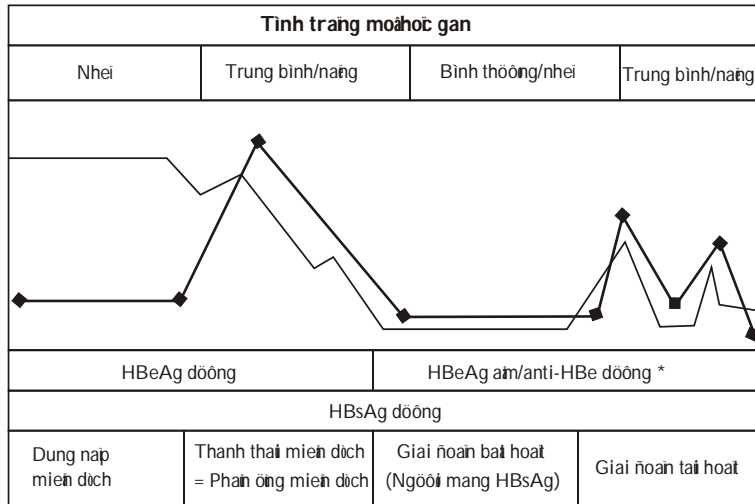
## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** A retrospective study of chronic hepatitis B patients with high concentration of ALT was carried out in the out-patient clinical examination department of the Nhat Tan hospital to determine the stages of chronic hepatitis B patient states. **METHODS:** Patients diagnosed chronic hepatitis B with high concentration ALT were examined at the out-patient clinical examination department from January 01/2007 until September 30/2008. The patients were fully tested AST, ALT, HBsAg, HBeAg, anti-HBe and HBV DNA. **RESULTS:** There were 7 cases of HBeAg positive chronic hepatitis B patients in the ages from 22 to 48 and three of them (43%) experienced the acute exacerbation state. Among 46 HBsAg-positive and HBeAg negative patients were 13 cases of anti-HBe negative (28%). Survey of higher concentrations of ALT in patients of the ages <40 versus ≥40 y.o. was statistically significant (72.5±49.0 compared with 50.4 ± 29.5), with p value <0.05. AST concentration didn't relate to HBV DNA concentration. On the contrary, ALT concentration in the patients with HBV DNA >500 copies/ml was higher than the ones with HBV DNA <500 copies/ml with p value <0,05. The AST and ALT mean concentration increased in cases of HbeAg negative anti-HBe positive patients. This difference was statistically significant with p value <0,05 showing that some of them were in the reactivation state (immune escape). **CONCLUSION:** The HBeAg-positive chronic hepatitis B patients in the ages 22-48 with high concentration ALT had a high rate of acute exacerbation (43%). With the HBeAg negative chronic hepatitis B patients, ALT increased at the ages <40, AST and ALT concentration increased in positive anti-HBe cases in which HBV DNA > 500 copies/ml. As a result, immune escape state could be thought of.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Lịch sử tự nhiên của nhiễm HBV mạn bao gồm 4 giai đoạn nhiễm HBV dựa vào tương tác giữa virus và ký chủ<sup>(2)</sup>:

### 1. Giai đoạn dung nạp miễn dịch<sup>(2)</sup>



Sau khi nhiễm HBV cấp một số bệnh nhân còn HBeAg dương với nồng độ HBV DNA huyết thanh cao, có ít hoặc không có triệu chứng, nồng độ ALT bình thường và tổn thương gan tối thiểu. Giai đoạn này thường kéo dài 2-4 tuần, nhưng có thể kéo dài nhiều năm ở những người nhiễm HBV ở thời kỳ chu sinh hoặc thuở ấu thơ (thường là 2-4 thập kỷ đầu tiên của cuộc sống)<sup>(2,3)</sup>. Sự sao chép virus đạt đến mức độ ngưỡng nào đó sẽ khơi gợi các đáp ứng miễn dịch làm tổn

thương gan thường được gọi là tình trạng tăng nặng cấp (exacerbation). Một tỷ lệ khoảng 2,4 % bệnh nhân có thể phát triển mất bù gan trong giai đoạn này<sup>(1)</sup>.

### 2. Giai đoạn thanh thải miễn dịch còn gọi là phản ứng miễn dịch, hoạt động miễn dịch<sup>(2)</sup>

Khi hiệu quả sinh dung nạp mất đi, sự phân giải tế bào xảy ra và bệnh nhân đi vào giai đoạn thanh thải miễn dịch của tế bào gan nhiễm virus<sup>(2)</sup>. Giai đoạn này thường bắt đầu vào tuổi trung bình 35 tuổi ở châu Á và kéo dài từ nhiều tháng đến nhiều năm với nồng độ HBV DNA giảm<sup>(1)</sup>. ALT tăng lên phản ánh tình trạng hoại tử viêm tế bào gan. Đáp ứng miễn dịch tăng theo thời gian và virus có thể bị ức chế với sự thanh thải HBeAg. Sau đó bệnh tiến triển đến giai đoạn 3, giai đoạn người mang HBV bất hoạt<sup>(3)</sup>.

### 3. Giai đoạn người mang bất hoạt, sao chép thấp hay không sao chép= kiểm soát miễn dịch<sup>(2)</sup>.

Trong giai đoạn này, chuyển huyết thanh HBeAg thành anti-HBe xảy ra, có thể do tự nhiên hoặc do điều trị, tạo thành thể viêm gan B mạn với HBeAg âm. HBeAg được xem là tương đương với HBV DNA, cho nên chuyển huyết thanh HBeAg thành anti-HBe thì HBV DNA cũng trở nên không phát hiện được hoặc ở mức độ thấp. ALT trở về bình thường, tình trạng sao chép thấp hoặc không sao chép của HBV và tổn thương gan nhẹ hoặc không có tổn thương. Giai đoạn này có thể kéo dài trong nhiều năm hoặc ngay cả suốt đời. Các bệnh nhân có thể thanh thải HBsAg và phát triển anti-HBs. Nhưng khoảng 25% bệnh nhân có thể trải qua tái hoạt (reactivation) và đi vào giai đoạn thứ 4.

### Giai đoạn 4: *Giai đoạn thoát miễn dịch, còn gọi là giai đoạn tái hoạt*

Giai đoạn này virus đột biến thành thể không biểu hiện HBeAg (HBeAg âm), người bệnh trở thành viêm gan B mạn HBeAg âm. Đây là thể viêm gan mạn với các dấu hiệu ALT và nồng độ HBV DNA tăng lên, hoại tử tế bào gan từ trung bình đến nặng, và có thể có hội chuyển huyết thanh, HBeAg từ âm trở thành dương<sup>(9)</sup>.

Để xác định các giai đoạn nhiễm HBV mạn nhằm điều trị thích hợp, chúng tôi tiến hành hồi cứu các trường hợp viêm gan B mạn có ALT tăng cao.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân nam và nữ đến khám tại Khoa Khám bệnh của bệnh viện đa khoa Nhật Tân từ 01/01/2007 đến hết tháng 9/2008. Các bệnh nhân này được chẩn đoán viêm gan B mạn và có men gan tăng cao. Các bệnh nhân được xét nghiệm đầy đủ AST, ALT, HBsAg, HBeAg, anti-HBe và HBV DNA.

**Đối tượng loại trừ:** Bệnh nhân viêm gan đang ở giai đoạn được gọi là dung nạp miễn dịch với HBsAg<sup>(+)</sup>, HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>, AST và ALT có nồng độ bình thường. Bệnh nhân không thực hiện đầy đủ các xét nghiệm nêu trên, hay không chịu xét nghiệm.

**Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu và phân tích

**Phương pháp xét nghiệm:** Xét nghiệm HBsAg, HBeAg và anti-HBe bằng phương pháp sắc ký định tính (sử dụng xét nghiệm nhanh SD, Standard Diagnostics). Xét nghiệm SGOT và SGPT bằng phương pháp động học IFCC không có pyridoxal phosphate (P-5'-P). Xét nghiệm HBV DNA bằng phương pháp Taqman (xét nghiệm này chúng tôi nhờ Medic TP. HCM thực hiện).

**Phương pháp thống kê:** Xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS10.5.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 53 người nhiễm HBV mạn, nam 30 và nữ 23, có 7 người vừa có HBsAg dương vừa có HBeAg dương. Còn lại 46 người HBsAg dương và HBeAg âm. Trong số này có 13 người có anti-HBe âm (28%). Không có trường hợp nào vừa có HBeAg dương vừa có anti-HBe dương.

### Viêm gan B mạn HBeAg<sup>(+)</sup>

Trong 7 bệnh nhân HBsAg<sup>(+)</sup> HBeAg<sup>(+)</sup>, đều không có anti-HBe<sup>(+)</sup> và đều có HBV DNA cao từ thấp nhất 490.000 đến 700.000.000 bản sao/m<sup>3</sup>, trung bình 105.000.000 bản sao/m<sup>3</sup>.

ST T	Họ và tên	Tuổi	Giới	AST	ALT	HBsAg	HBeAg	anti-HBe	HBV DNA
1	Nguyễn H. H.	30	nam	53	70	+	+	-	490.000
2	Lê H. V.	22	nữ	107	179	+	+	-	845.000
3	Trần T. Th.	26	nữ	53	73	+	+	-	5.600.000
4	Nguyễn H. T.	23	nam	444	339	+	+	-	2.402.500
5	Đình M. H.	29	nam	59	199	+	+	-	25.250.000
6	Bùi K. U.	37	nữ	51	73	+	+	-	700.000.000
7	Dương V. T.	48	nam	72	92	+	+	-	2.025.000

Bảy bệnh nhân HBV mạn HBeAg dương có 3 trường hợp chuyển huyết thanh HBeAg dương thành HBeAg âm, nhưng sau đó hồi chuyển thành HBeAg dương.

Nguyễn Hồng T: 19/12/2007, AST 444, ALT 339, HBsAg<sup>(+)</sup>, HBeAg<sup>(+)</sup>, antiHBe<sup>(-)</sup> **Viêm gan B mạn HBeAg<sup>(+)</sup>**, không điều trị. 27/3/2008, AST 80, ALT 92, HBsAg<sup>(+)</sup>, HBeAg<sup>(-)</sup>, anti-HBe<sup>(+)</sup>, **chuyển huyết thanh HBeAg thành anti-HBe**, không điều trị. 11/7/2008, AST 219, ALT 227, HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>, **hồi chuyển huyết thanh từ anti-HBe thành HBeAg**, không điều trị.

Đình Minh Hùng: 2004, AST 59, ALT 199, HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>, bắt đầu điều trị lamivudine. 01/12/2007, AST 25, ALT 15, HBeAg<sup>(-)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>, HBV DNA 43.500. bệnh nhân bắt đầu thanh thải miễn dịch, mất HBeAg. 14/6/2008, AST 23, ALT 14, HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>. Hồi chuyển huyết thanh HBeAg. Bệnh nhân ngưng điều trị.

Dương Văn T., 48 tuổi, được xác định viêm gan B mạn từ 31/01/2008 với SGOT 72, SGPT 92, HBsAg<sup>(+)</sup>, HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(+)</sup>. Đến 24/04/2008 men gan đã giảm SGOT 22, SGPT 28, HBsAg<sup>(+)</sup>, HBeAg<sup>(-)</sup>, nhưng anti-HBe<sup>(-)</sup>, đến ngày 27/7/2008, bệnh nhân hồi chuyển huyết thanh với HBsAg<sup>(+)</sup> HBeAg<sup>(+)</sup>, anti-HBe<sup>(-)</sup>.

### Viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup>

#### **Bảng 1. Tình trạng bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup> anti-HBe<sup>(+)</sup> theo lứa tuổi**

Lứa tuổi	Tổng số (n)	Anti-HBe <sup>(+)</sup>	Tỷ lệ %
19-29 tuổi	8	5	63
20-29 tuổi	15	11	73
30-39 tuổi	14	9	64
>40 tuổi	9	8	89
Cộng chung	46	33	72

Trong 46 bệnh nhân có HBeAg thì có 33 bệnh nhân có anti-HBe<sup>(+)</sup> chiếm 72% và 13 bệnh nhân anti-HBe<sup>(-)</sup> chiếm 28%. Kháng thể anti-HBe<sup>(+)</sup> tăng dần theo lứa tuổi, nhưng không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 2. Nồng độ AST và ALT ở 2 lứa tuổi <40 và ≥40 tuổi**

	Lứa tuổi <40	Lứa tuổi ≥40	
AST trung bình	52.6±28.7	36.6±19.9	p >0,05
ALT trung bình	72.5±49.0	50.4±29.5	p <0,05

Nồng độ AST và ALT đều cao hơn ở bệnh nhân vào lứa tuổi <40 so với ≥40. Nhưng chỉ có ALT là có ý nghĩa thống kê, với p <0,05.

**Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ HBV DNA và AST, ALT**

	HBV DNA <sup>(+)</sup>	HBV DNA <sup>(-)</sup>	Giá trị p
AST	45,8 ± 29,7	43,2 ± 21,1	p >0,05
ALT	67,5 ± 49,1	54,8 ± 31,1	p <0,05

Nồng độ AST trung bình không liên quan với nồng độ HBV DNA, ngược lại với nồng độ ALT trung bình, khi HBV DNA<sup>(+)</sup> (≥500 bản sao/ml) thì có ALT tăng cao hơn người HBV DNA<sup>(-)</sup> (<500 bản sao/ml) với p <0,05.

**Bảng 4. Bệnh nhân viêm gan B mạn và HBV DNA, aminotranferase.**

	N	Anti-HBe <sup>(-)</sup>	anti-HBe <sup>(+)</sup>	
<b>Tình trạng HBV</b>				
HBV DNA <sup>(-)</sup>	22	8 (36,4%)	14 (63,6%)	p >0,05
HBV DNA <sup>(+)</sup>	24	5 (20,1%)	19 (79,9%)	
<b>Aminotranferase</b>				
AST trung bình		31.30±11.44	49.85±27.95	p <0,05
ALT trung bình		42.00±29.32	69.15±43.45	p <0,05

Trong 46 bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup> có 24 trường hợp có HBV DNA<sup>(+)</sup>, chiếm tỷ lệ 52,2%. Trong đó người có anti-HBe<sup>(+)</sup> có HBV DNA<sup>(+)</sup> là 57,6%, trong khi người có anti-HBe<sup>(-)</sup> có HBV DNA<sup>(+)</sup> là 38,5%. Thế nhưng nồng độ HBV DNA và tình trạng anti-HBe<sup>(+)</sup> không khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p >0,05.

Nồng độ AST và ALT trung bình tăng cao trong trường hợp có anti-HBe<sup>(+)</sup>, khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với p <0,05.

## BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 53 người nhiễm HBV mạn, nam 30 và nữ 23, trong số có 7 người vừa có HBsAg dương vừa có HBeAg dương. Còn lại 46 người HBsAg dương và HBeAg âm, trong số này có 13/46 người có anti-HBe âm. Không có trường hợp nào vừa có HBeAg dương vừa có anti-HBe dương.

### Viêm gan B mạn, HBeAg<sup>(+)</sup>

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ xét nghiệm HBV DNA cho các trường hợp viêm gan B mạn HBeAg<sup>(+)</sup>, có ALT tăng cao (được gọi là tình trạng tăng nặng cấp) hoặc khi theo dõi điều trị. Tất cả các bệnh nhân này đều có HBV DNA<sup>(+)</sup> cao, trung bình 105.000.000 bản sao/ml và đều không có anti-HBe<sup>(+)</sup>. HBeAg được cho có thể dùng thay thế cho HBV DNA ở người mang HBV có ALT tăng(6,7). Các bệnh nhân này ở vào giai đoạn 2, là giai đoạn thanh thải miễn dịch hay còn gọi là phản ứng miễn dịch, HBeAg vẫn còn dương. Bởi thế, các bệnh nhân này thường lớn tuổi, tuổi thấp nhất là 22 và cao nhất 48 tuổi, tuổi trung bình là 28 tuổi. Đây là lứa tuổi phù hợp với giai đoạn thanh thải miễn dịch ở người châu Á. Trong số 7 bệnh nhân HBV mạn HBeAg<sup>(+)</sup> có 3 trường hợp xảy ra tình trạng tăng nặng cấp ALT tăng, chuyển huyết thanh HBeAg<sup>(+)</sup> thành HBeAg<sup>(-)</sup>, nhưng sau một thời gian đã hồi chuyển huyết thanh HBeAg<sup>(-)</sup> thành HBeAg<sup>(+)(1,2,3,10)</sup>. Trong giai đoạn này, tình trạng tăng nặng cấp (exacerbation) có thể hoặc không có triệu chứng nhưng có thể có 2,4 % bệnh nhân có thể phát triển mất bù gan trong giai đoạn này<sup>(2)</sup>.

## Viêm gan B mạn, HBeAg<sup>(-)</sup>

Anti-HBe xuất hiện sau nhiều ngày cho đến nhiều năm sau khi biến mất HBeAg, tình trạng này được gọi là “cửa sổ e”. Tình trạng này phản ánh độ nhạy kém của phương pháp xét nghiệm nhiều hơn là sự vắng mặt HBeAg/anti-HBe<sup>(10)</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi, có 46 bệnh nhân có HBeAg<sup>(-)</sup> thì có 33 bệnh nhân có anti-HBe<sup>(+)</sup> chiếm 72% và 13 bệnh nhân anti-HBe<sup>(-)</sup> chiếm 28%. Kháng thể anti-HBe<sup>(+)</sup> tăng dần theo lứa tuổi, nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tình trạng HBeAg<sup>(-)</sup> mà HBV DNA dương được cho là do biến dị của codon kết thúc tiền lõi mà theo Funk và cs chiếm tỷ lệ 50% và phần còn lại là các biến dị ở nơi khác<sup>(4)</sup>.

Khảo sát nồng độ AST và ALT trung bình ở 2 lứa tuổi  $<40$  và  $\geq 40$ , chúng tôi nhận thấy AST và ALT đều cao hơn ở bệnh nhân vào lứa tuổi  $<40$  so với  $\geq 40$ . Nhưng chỉ có ALT là có ý nghĩa thống kê ( $72.5 \pm 49.0$  so với  $50.4 \pm 29.5$ ), với  $p < 0,05$ . Cũng thế, AST trung bình không liên quan với nồng độ HBV DNA. Ngược lại với nồng độ ALT trung bình, HBV DNA  $>500$  bản sao/ml thì có nồng độ ALT tăng cao hơn người HBV DNA  $<500$  bản sao/ml với  $p < 0,05$ .

Trong 46 bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup> có 24 trường hợp có HBV DNA<sup>(+)</sup>, chiếm tỷ lệ 52,2%. Trong đó người có anti-HBe<sup>(+)</sup> có HBV DNA<sup>(+)</sup> là 57,6%, trong khi người có anti-HBe<sup>(-)</sup> có HBV DNA<sup>(+)</sup> là 38,5%. Thế nhưng nồng độ HBV DNA và tình trạng anti-HBe<sup>(+)</sup> không khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ . Cho dù anti-HBe âm hay dương, vẫn còn một nồng độ HBV DNA dù thấp hơn ở các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(+)</sup>. Nồng độ HBV DNA thấp là do sao chép virus bị ức chế hoặc bị bất hoạt và khả năng gây nhiễm của HBV được cho là rất thấp hoặc không có. Tuy nhiên khi virus vẫn còn, vẫn có thể còn gây bệnh cho gan<sup>(5)</sup>

Nồng độ AST và ALT trung bình tăng cao trong trường hợp có anti-HBe<sup>(+)</sup>, khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ . Điều này có thể là do giai đoạn “cửa sổ e”. Giai đoạn anti-HBe<sup>(-)</sup> là giai đoạn kiểm soát miễn dịch nên AST và ALT không tăng cao. Khi anti-HBe trở nên dương có thể có một số trường hợp tái hoạt (thoát miễn dịch) khiến nồng độ AST và ALT tăng lên.

## KẾT LUẬN

Viêm gan B mạn HBeAg dương ALT cao ở lứa tuổi 22-48 có tỷ lệ tăng nặng cấp khá cao (43%). Ở các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg<sup>(-)</sup>, ALT tăng cao ở lứa tuổi  $<40$ , và AST, ALT tăng cao trong trường hợp có anti-HBe<sup>(+)</sup> ở người mà HBV DNA  $>500$  bản sao/ml có thể nghĩ đến tình trạng thoát miễn dịch.

## THAM KHẢO

1. **Lai C.** Natural History of Persistent HBV Infection. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Sep 26-29; 39: 749 (abstract no.488).
2. **Calvin Q. Pan, Jin X. Zhan.** Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2:36-40 ©Ivyspring International Publisher
3. **Martin P.** Diagnosis of HBeAg-Negative/HBeAb-Positive Patient. Response to a doctor. Posted 02/27/2006.
4. **Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS.** World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*. 2002 Jan;9(1):52-61.
5. **Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA.** Analysis of liver disease, nuclear HBeAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1983 Sep-Oct;3(5):656-62.
6. **Hussain AB, Karamat KA, Anwar M, Kazmi SY, Tariq WU.** Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis B carriers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Jan;14(1):18-20.
7. **Hasan KN, Rumi MA, Hasanat MA, Azam MG, Ahmed S, Salam MA, Islam LN, Hassan MS.** Chronic carriers of hepatitis B virus in Bangladesh: a comparative analysis of HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe, and liver function tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002 Mar;33(10):110-7.
8. **Lê Thị Ngọc Lan, Phạm Hoàng Phiệt.** Số lượng siêu vi viêm gan B trong thể viêm gan oạt động có HBeAg<sup>(+)</sup> và HBeAg<sup>(-)</sup>. Y học TP. Hồ Chí Minh. Tập 10, phụ bản số 1. 2006.
9. **Dsouza R, Foster GR.** Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *J R Soc Med* 2004 July; 97(7); 316-321.
10. **Liaw YF, Huang MJ, Chu CM, Sheen IS, Lin DY.** The window period between hepatitis B e antigen and antibody in chronic type hepatitis. *Hepatology*, 1984 Jul-Aug; 4(4) 619-21