

فعالية مركب اللاميفودين في معالجة التهاب الكبد المزمن الفعال B

الدكتور نضال علي السكيف*

(قبل للنشر في 2004/7/8)

□ الملخص □

التهاب الكبد المزمن B مرض شائع عالمياً. ويأتي خطر المرض من تطوره نحو التشمع والتسرطن مسبباً نسبة لا بأس بها من الوفيات ومحتملاً نفقات كبيرة في المعالجة على الصحة العامة. في السنين الأخيرة أظهر مركب Lamivudine فعالية في معالجة التهاب الكبد المزمن الفعال مع تحمل جيد للعقار وسهولة تناوله عن طريق الفم.

أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية وفي وحدة أمراض جهاز الهضم التابعة لجامعة تشرين مابين تموز 2001 وأيار 2003 وشملت 24 مريضاً أثبتت الدراسة السريرية والمخبرية وخزعة الكبد وجود التهاب كبد مزمن فعال لديهم بعد أن استبعد من الدراسة المرضى المعالجين سابقاً بالأنتريفرون والحوامل والمرضعات ومن لديهم وجود علامات قصور في الوظيفة الكبدية.

أعطى الجميع جرعة 100 mg من اللاميفودين لمدة سنة وتبعوا خلال العام بإجراء فحوص مخبرية وخزعة الكبد في آخر المعالجة.

التحسن على المعالجة قيم بسلبية HBV. DNA وتراجع قيم ALT ووجود أكثر من علامتين تدل على التحسن في دراسة الخزعة الكبدية بعد سنة حيث انخفضت قيم HBVDNA عند الغالبية العظمى 95% وعادت قيم ALT طبيعية عند 14 مريضاً 58% فقط خمسة مرضى أي 21% تحول HBeAg إلى سلبى مع ظهور أضداد anti bodies Hbe .

بعض الأعراض الجانبية ظهرت أثناء المعالجة لكنها كانت محمولة وشملت التعب والإرهاك، الصداع، الغثيان، الإقياء، الآلام البطنية والإسهال.

إن نتائج الدراسة تشير إلى فعالية مركب Lamivudine في معالجة التهاب الكبد المزمن الفعال.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

The Efficacy of Lamivudine in Treating Chronic Active Hepatitis B

Dr. Nidal Alskaif *

(Accepted 8/7/2004)

□ ABSTRACT □

Chronic hepatitis B is a common disease all over the world. Its seriousness arises out of its ability to develop into cirrhosis and into cancer, causing a considerable rate of deaths, and increasing the expenses of the treatment which burdens the public health.

In recent years "Lamivudine" showed high efficiency in treating chronic active hepatitis B and patients can take it by the mouth without difficulty.

The study was done in Al-Assad university Hospital in the department of digestive system diseases which is a branch of Tishreen University between June, 2001 and May, 2003. The study included twenty four /24/ patients.

The clinical, laboratory and hepatic biopsy studies have proved the existence of effective chronic hepatitis, after we excluded the patients who were earlier treated by interferon, pregnant women, feeding mother who have signs of failure of hepatic function .

All patients were given a 100 mg dose of lamivudine for about a year and they were checked up during this year by making laboratory examinations and hepatic biopsy at the end of the treatment.

Improvement after treatment was evaluated according to negative HBV. DNA and the decrease of AL T values. and the existence of more than two signs which indicate improvement in the study of hepatic biopsy after one year. Here we noticed that HBV/DNA values decreased in the great majority of patients (95%) and AL T values returned to normal state in fourteen patients (58%).with only five patients that is 21 % had changed HBeAg changed into negative with the appearance of antibodies HBe.

Some side effects appeared during the treatment but they weren't so serious .

These included exhaustion, headache, tiredness, nausea vomiting, Diarrhea and abdominal pains.

The results of this study point out the effectiveness of Lamivudine in treating chronic active hepatitis B .

*Associate Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University - Lattakia - Syria.

المقدمة والدارسة النظرية:

التهاب الكبد بالفيروس (B) من أكثر أسباب أمراض الكبد شيوعاً في العالم ويقدر عدد المصابين بالتهاب الكبد المزمن بأكثر من /400/ مليون في العالم كما يقدر أن ثلث سكان العالم لديهم مؤشرات مصلية واضحة تشير لتعرضهم سابقاً للإصابة بالفيروس (B) ويسبب الفيروس أكثر من مليون وفاة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية.

ومن الملاحظ تراجع معدل الإصابة بالفيروس في العقدين الأخيرين في العالم بسبب تطبيق اللقاح حيث تراجعت نسبة الإصابة في الولايات المتحدة من /14/ حالة لكل 100,000 نسمة من عام 1985 إلى /3/ حالات لكل 100000 عام 1998 [2.1]

طرق العدوى:

تشمل طرق العدوى بشكل رئيسي الدم وسوائل البدن الأخرى بما فيها السائل المنوي واللعاب وتعتبر شدة عدوى فيروس التهاب الكبد /100/ مرة أكثر من فيروس نقص المناعة ويمكنه أن يبقى حياً خارج الجسم في الدم المجفف لفترة تزيد عن أسبوع.

كما يمكن للفيروس أن ينتقل من الأم إلى الجنين أثناء الولادة بالإضافة لما ذكر سابقاً يمكن أن ينتقل الفيروس عند مدمني المخدرات باستخدام المحاقن الملوثة كما يمكن أن ينتقل المرض عند الإهمال في تعقيم الأدوات الطبية مثل (المناظير. أدوات أطباء الأسنان - العدد الجراحية) .

الجدول رقم (1) يبين المجموعات حيث يوجد خطر عالي للإصابة بفيروس التهاب الكبد . B .

- العاملين في مجال العناية الطبية (أطباء . ممرضات . فنيين طبيين) .
- الأشخاص ممن في سوابقهم أمراض منتقلة عن طريق الجنس .
- مرضى التحال الدموي .
- مدمني المخدرات عن طريق الحقن .
- الانتقال العمودي من الأم إلى الجنين .
- اللواطيين .
- الأشخاص متعددي الشركاء الجنسيين .

التهاب الكبد الحاد :

يبقى التهاب الكبد بالفيروس B تحت السريري عند 70 % من اليافعين و90 % من الأطفال البالغ عمرهم أكثر من خمس سنوات فترة الحضانة تمتد بين /1- 4/ أشهر .
وتتضمن الأعراض السريرية الغثيان والقهم والتعب والترفع الحروري بالإضافة لألم في المراق الأيمن أو الشرسوف بالإضافة لليرقان والتظاهرات خارج الكبدية والتي تشمل الآلام العضلية والمفصلية والحكة.

تظاهرات هذا الالتهاب الحاد تتراجع خلال شهر إلى ثلاثة أشهر ولكن قد يعاني بعض الأشخاص من ظاهرة التعب لفترة طويلة وقد يحتاج المريض إلى معالجة داعمة وفي بعض الحالات للاستشفاء. معدل ارتفاع ناقلات الأمين ALT - AST تعكس شدة الإصابة الكبدية هذا الارتفاع يبدأ قبل أسبوعين من ظهور اليرقان ، التهاب الكبد الحاد قد يؤدي إلى التهاب الكبد الصاعق نتيجة تنخر شديد للخلايا الكبدية وذلك عند 1 % من المصابين مما يؤدي لقصور كبدي واعتلال دماغي واضطراب عوامل التخثر ، نسبة الوفيات في هذه الحالة عالية واللجوء لازدراع الكبد ضروري.

التهاب الكبد المزمن:

يعرف التهاب الكبد المزمن ببقاء مولد الضد السطحي (HBS.Ag) إيجابيا لفترة تزيد على ستة أشهر كما يشاهد أيضاً ارتفاع مستمر أو متقطع لناقلات الأمين (ALT - AST). معدل وجود HBV.DNA في المصل < 100000 نسخته في M.L. خزعة الكبد تظهر وجود التبدلات الالتهابية والنخرية وربما في مرحلة لاحقه التليف ووجود عقد تجديديه.

التطور الطبيعي والاختلالات:

يقدر أن 12 % من الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد المزمن يصلون لمرحلة تشمع الكبد كل عام ونفس النسبة تصاب بسرطان الخلية الكبدية الذي يمكن أن يحدث وسطيا بين 25 إلى 30 سنة من تطور التهاب الكبد المزمن وقد يتطور في حالات نادرة في فترة زمنية أقل ، معدل إصابة الرجال أكثر من النساء إن حدوث التشمع مرتبط بالالتهاب وتحطم الخلية الكبدية الناتج عن الرد المناعي وليس من التأثير المباشر للفيروس على الخلية الكبدية بينما يعتقد العديد من المؤلفين بوجود تأثير مسرطن مباشر oncogene للفيروس وذلك من خلال اجتماع DNA الفيروس مع DNA المضيف . إن الكشف عن التسرطن يتم بإجراء معايرة الألفا فوتو بروتئين بالإضافة لإجراء فحص بالأمواج فوق الصوتية وإجراء الخزعة الموجهة وتصوير الأوعية الكبدية الانتقائي مع حقن الليبيدول وإجراء طبقي محوري متأخر .

الوقاية:

- اللقاح عند الأشخاص ذوي الخطورة العالية في انتقال المرض جدول رقم (1). إن تطبيق اللقاح قد ساهم في تخفيض معدل انتشار التهاب الكبد B في العالم
- إتباع الإجراءات الشديدة والحذر عند نقل الدم وإجراء جميع الفحوص الضرورية واستبعاد من يثبت إيجابية الاختبار عنده.
- الصرامة والتعقيم الشديدين للأجهزة والأدوات المستخدمة في العيادات السنية وفي غرف العمليات الكبرى والصغرى وللمناظير الطبية.
- حملة توعية للمجتمع لطرق الانتقال وطرق الوقاية.

معالجة التهاب الكبد المزمن:

المعالجة: أن قرار معالجة التهاب الكبد المزمن يعتمد بشكل عام على مجموع الموجودات السريرية ، المخبرية والدراسة النسيجية حيث يجب في البدء تقييم جميع المرضى الذين لديهم إيجابية في اختبار (HBSAg) وذلك بإجراء دراسة مخبرية تشمل معايرة (ALT - AST) ، البيليروبين ، زمن البروتربين والدراسة الموسعة المصلية لفيروس التهاب الكبد (B) وتشمل (anti HBc AB ، anti HDV AB ، HBeAg AB ، anti HBEAG ، مستوى (HBV,DNA)، anti HCV) . الفافوتوبروتين . إجراء دراسة بالأموح فوق الصوتية ، إجراء خزعة كبد [3]

استنبايات المعالجة:

هناك عدة معايير يجب التقيد بها عند بدء أية معالجة من أجل التهاب الكبد المزمن وهي ملخصة في الجدول رقم (2) [3-4].

<ul style="list-style-type: none">- ارتفاع ALT أكثر من ضعفي الطبيعي مع إيجابية HBeAg.- وجود ارتفاع في قيم HBV.DNA مع ارتفاع ALT أكثر من ضعفي الطبيعي .- علامات وجود التهاب كبد متوسط أو شديد بالخزعة الكبدية.- وجود ارتفاع HBV - DNA مع تشمع كبدي.

إن العقاقير المستخدمة في معالجة التهاب الكبد المزمن عديدة وهناك عدة بروتوكولات قد تشمل على معالجة وحيدة أو مشاركة بين أكثر من عقار من هذه العقاقير .

1. 2 b interferon
2a

يستخدم لمعالجة التهاب الكبد المزمن منذ التسعينيات ، يؤثر على تكاثر الفيروس كما يعدل الجواب المناعي، أعراضه الجانبية عديدة وتحمله سيء، مضادات الإستطباب تشمل نقص المعتدلات، نقص الصفائح، الكآبة التشمع الكبدي مع انكسار المعاوضة. Adefovir -2

دواء حديث بدئ باستخدامه عام 2000 عند المرضى الذين طوروا مقاومة لمركب Lamivudine وهو جيد التحمل ويعطى عن طريق الفم وبجرعة (15mg) وتحمله أحسن من الأنتيرفيرون كما أنه لا يوجد تحول للفيروس كما هو ملاحظ عند المعالجة Lamivudine كما لم تظهر أية دراسة حتى الآن مقاومه للفيروس على العلاج كما أن أعراضه الجانبية نادرة. [5,6]. LAMIVUDINE3

استخدامه فموي وبجرعة (100Mg) تحمله ممتاز وأمين ويمكن استخدامه عند مرضى التشمع مع انكسار المعاوضة ويمكن استخدامه بعد فشل المعالجة بالأنتيرفيرون.

إن الدراسات والبحوث العديدة أثبتت أن معالجة التهاب الكبد المزمن غير شافية على المدى البعيد لأنها نادراً ما تؤدي إلى الشفاء الدائم من المرض مع ذلك يبقى الهدف من المعالجة هو إيقاف تكاثر الفيروس والوقاية من المرحلة النهائية للمرض الكبدي.

- من المعايير المؤشرة لنجاح العلاج :
 .تحول في HBeAg إلى السليبي.
 .انخفاض مستوى أو عدم القدرة على كشف HBVDNA.
 .توقف تطور المرض.

المرضى وطرق البحث

تمت الدراسة بين تموز 2001 وأيار 2003 وشملت 24 مريضاً لديهم جميعاً الأعراض السريرية والمخبرية لالتهاب الكبد المزمن B وممن راجعوا مشفى الأسد الجامعي والوحدة المهنية لأمراض جهاز الهضم التابعة لجامعة تشرين. توزع المرضى على الشكل التالي تسعة عشر مريضاً ذكراً وخمس مريضاً إناث .

الجدول رقم (2) يبين توزع المرضى حسب الجنس ويلاحظ ارتفاع نسبة الإصابة عند الذكور .

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	19	79
الإناث	5	21

تراوحت أعمار المرضى بين 18 - 58 سنة .

الجدول رقم (3) يبين توزع المرضى حسب مراحل العمر حيث يلاحظ النسبة الأكبر للإصابة بين 30 - 50 سنة .

العمر	عدد المرضى	النسبة المئوية
30-18	3	12,5
40 - 30	8	33,3
50 - 40	9	37,2
58 - 50	4	16,6

تم وضع عدة معايير لقبول المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن قبل أن يتم إدخالهم ضمن الدراسة وتلقيهم العلاج وشملت هذه المعايير مايلي .

1. وجود قصة سريرية تتوافق مع التهاب كبد مزمن B مع استقصاءات مخبرية تؤكد ذلك.
2. إيجابية مولد الضد السطحي Antigen. HBs لمدة لا تقل عن ستة أشهر .
3. إيجابية مولد الضد HBe Ag منذ أكثر من ثلاثة أشهر .
4. ارتفاع ناقلات الأمين ALT بمعدل ضعفين إلى عشرة أضعاف الطبيعي مستمر منذ فترة تزيد عن ثلاثة أشهر .
5. الخزعة الكبدية باستخدام إبرة Tru -Cut عند هؤلاء المرضى حيث أظهرت الدراسة النسيجية وجود علامات التهاب كبد مزمن فعال .

6. تم إجراء معايرة HBV – DNA باستخدام طريقة P.CR قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من بدء المعالجة واعتبرت المعالجة فعالة عندما كانت النتيجة سلبية بعد ستة أشهر وبعد 12 شهر من بدء العلاج.

استبعد من الدراسة:

1. المرضى المعالجين سابقاً بالأنتيفيروس خلال الآثني عشر شهراً الأخيرة.
2. المرضى الذين لديهم علامات قصور في الوظيفة الكبدية
[حبن - نزف دوالي أي اعتلال دماغي + كبدي - التهاب صفاق]
A
B حيث اعتمد تصنيف
C
CHILD لقصور الكبد
3. الحوامل والمرضعات.
4. المرضى الذين لديهم إصابة بالتهاب كبد C بالإضافة لالتهاب الكبد B.
5. المرضى ممن لديهم علامات تشمع كبدي .
6. وجود مرض متطور مرافق.
7. المرضى الكحوليين ممن يتناولون جرعة يومية كبيرة من الكحول.

العقار المستخدم في البحث كان مركب Lamivudine [Tio cyti dine - 3 - didoxy - 2,3] وفعالته الأساسية تعتمد على تثبيط DNA. Polymirase وذلك خلال عمليات معقده مؤدياً في النهاية إلى تثبيط التصنيع DNA. تلقى جميع المرضى جرعة 100 MG يومياً من مركب LAMIVUDINE لمدة 52 أسبوعاً.

أجريت لجميع المرضى تحريات مخبرية مع فحص سريري في الأسبوع الثاني والرابع وبعدها كل 4 أسابيع حتى انتهاء فترة العلاج. تم إعادة خزعة الكبد في الأسبوع 52 من العلاج. كما تم إعادة معايرة HBV DNA بعد ستة أشهر من بدء المعالجة وبعد 12 شهراً من ذلك.

النتائج:

1- مستوى ALT: عند 13 مريضاً ممن كان لديهم مستوى ALT مرتفعاً قبل بدء المعالجة أصبح هذا المستوى عند الطبيعي بعد ستة أشهر من المعالجة، عند مريض واحد لوحظ ارتفاع مستوى ALT بعد ستة أشهر من المعالجة عن المستوى الأساسي عند بدء المعالجة. عند 10 مرضى بقيت قيمة ALT كما هي عند بدء المعالجة أو ارتفعت قليلاً عما كانت عليه المستوى قبل بدء المعالجة.

الجدول رقم (4) يبين تطور قيم ALT بعد المعالجة

النسبة المئوية	عدد المرضى	
58.3	14	انخفاض مستوى ALT
4.16	1	ارتفاع المستوى ALT
37.5	9	بقاء مستوى ALT أو ارتفاعه بشكل طفيف

2- أجريت معايرة HBV DNA عند 24 مريضاً. وقد قدر المرضى مستجيبين للمعالجة عندما كان HBV DNA لا يمكن كشفه باستخدام PCR بعد ستة أشهر وبعد سنة من المعالجة حيث وجد أن 23 مريضاً من أصل 24 مريضاً أصبح HBVDNA غير قابل للمعايرة. بينما بقي مريض واحد فقط على نفس القيمة أو انخفاضها بشكل ضئيل

الجدول رقم (5) يبين قيم HBV. DNA بعد المعالجة .

النسبة المئوية	عدد المرضى	مستوى HBVDNA بعد ستة أشهر
95	23	غير ممكن معايرته (سلبى)
4.2	1	بدون تغير أو مع تغير طفيف

3- فقط خمسة مرضى من المرضى الأربع والعشرين المعالجين بمركب Lamivudnie حدث عندهم تحول مصلي في HBe Ag بحيث أصبح سلبياً مع ظهور الأضداد + anti HBe AB : نسبة 20 و 8 % تم إعادة خزعة الكبد بعد سنة من المعالجة حيث أظهرت تحسناً في نقطتين أو أكثر من عند 12 مريضاً بينما تطور المرض عند مريضين وعند عشرة مرضى كان هناك ثبات أو تحسن أقل من نقطتين.

الجدول رقم (6) نتائج خزعة الكبد بعد سنة من المعالجة .

النسبة المئوية	عدد المرضى	
50%	12	تحسن في نقطتين أو أكثر
41.6	10	ثبات وعدم تحسن أو تحسن نقطة
8.3	2	تطور في الحالة

أثناء المعالجة ظهرت بعض الأعراض الجانبية نورد أهمها في الجدول رقم (7) مع نسبة الحدوث.

الجدول رقم (7) يبين الأعراض الجانبية ونسبة حدوث كل منها .

النسبة المئوية	عدد المرضى	الأعراض
25	6	تعب وإرهاك
16	4	صداع
20.8	5	غثيان وإقياء
12.5	3	آلام بطنية
8.3	2	إسهال

المناقشة:

بمقارنة نتائج دراستنا مع أربع دراسات عالمية [7-8-9-10] أجراها Lai ومساعدوه، Dienstag J.L. ومساعدوه، SCHIFF.E ومساعدوه، Tassopoulos.NC ومساعدوه.

يمكن استنتاج ما يلي:

- A. انخفض مستوى ALT إلى الطبيعي في دراستنا عند 58,3% بينما في دراسة LAI انخفض عند 70% مقارنة 41% عند Dienstag و44% عند SCHIFF وأخيرا 40% عند tassopoulos وبالمقارنة نلاحظ أن نتيجتنا تقع بشكل وسطي بين النتائج في الدراسات الأربع
- B. تحسنت نتائج الخزعة الكبدية بعد سنة من المعالجة بمقدار نقطتين أو أكثر عند 50% من مرضانا حيث كانت قريبة من النتيجة التي حصل عليها Lai، وفي دراسته وهي 49% بينما عند البقية تراوحت بين 67% عند Dienstag و70% عند SCHIFF .
- C. في دراستنا تحول HBeAg إلى سلبي عند نسبة 20,8% بينما كانت على التحول 17% عند LAI، 20% عند Dienstag، 21% عند SCHIFF حيث نلاحظ تقارب النسبة في دراستنا مع الدراسات الأخرى
- D. في دراستنا كما في الدراسات الأخرى ظهرت أعراض جانبية أهمها: التعب - الانهاك - الصداع - الغثيان - الإقياء - الآلام البطنية والإسهال وكانت النسب في دراستنا متقاربة معها في الربع دراسات الأخرى .

في دراسة حديثة LUIZ Caetano. DASILVA ومعاونوه أجريت في تموز عام 2000 أظهرت أن نسبة الذين أصبح HBeAg سلبيا بعد عام 42% واتبع بظهور أضداد HBe أما فيما يتعلق بقيم ALT حيث وجد ارتفاع قيم ALT عند 18 مريضا من أصل 33 عند بدء الدراسة وعادت قيم ALT طبيعية عند 15 منهم بعد سنة أي نسبة 15% وهذه النسبة مقاربة لدراستنا والدراسات العالمية بينما لاحظت الدراسة ارتفاع ALT عند مريض واحد لم يتحسن على المعالجة أي 3% كذلك دراستنا ارتفع عند حالة واحدة أي نسبة 4% [11] .

في دراستنا كما في الدراسات السابقة [7-8-9-10-11]. انخفضت نسبة HBV. DNA في دراستنا عند 96% مقارنة بنسبة 95% في دراسة Dienstag ومساعدوه و98% في دراسة LAI بعد سنة من المعالجة .

الخلاصة:

- التهاب الكبد المزمن B من الأمراض الوبائية الواسعة الانتشار يضعه تطوره نحو التشمع والتسرطن في مرتبة متقدمه للأمراض التي تسبب الوفيات وتكلف الدول مبالغ مرتفعة من أجل العلاج.

- البحث عن العقار المناسب للشفاء من المرض مستمر منذ عقود وهناك حالياً العديد من الأدوية وجميعها لم تصل إلى الهدف الأساسي وهو الشفاء النهائي للمرض فنسبة التحسن تقارب 50% عند أحسن الحالات، مع النكس وينسب مختلفة بعد إيقاف العلاج .

- في دراستنا أثبت اللاميفودين تحمله الجيد من قبل المرضى وسهولة إعطائه. وتحقيق الشفاء عند ما يقارب 58% بعد 12 شهرا من المعالجة وهو يقارب نسبة الشفاء في الدراسات العالمية وإنما ننصح باستخدام العقار حيث إنه يمكن أن يؤمن إيقاف تطور المرض بانتظار اكتشاف عقار أكثر كفاءة.

المراجع:

.....

1. Zuckerman J.N Zuckerman A.J The Epidemiology Of Hepatiitis B. Clin .Liver .Dis 1999,3,79-87
2. Kenneth W,Lin,M.D And Jeffry .T,Hepatitis B. American Family, January 1,2004.
3. Lok .As McMahan B.J Chronic Hepatitis B. Hepatology 2001, 34:1225-41
4. Malik Ah .Lee Wm Chronic Hepatitis B Virus Infection Treatment Strategies For The Next Melleenium Ann Inter. Med 2000, 135:733-31
5. Adeovfir For Chronic Hepatitis Infection. Drugs Ther 2002, 44:105-6
6. Marcellin P, Chang Tt ,Lim Sg ,Tong M.J Sievert W, Shiffman MI,Et Al .Adefovir Dipivoxil For The Treatment Of Hepatitis Be Antigen Positive Chronic Hepatitis B. New. Engl.J Med 2003,348:808-16
7. Lai. Cl ,Chien Rn,Leung N.W, Et Al New Engl. J.Me 1998,339 :61-68
8. Dienstag J.L ,Schiff. Er, Wright Tl,Et Al New Eng Med 1999,341 :1256-1263
9. Schiff. E Karayalcin S Grimm. I Et Al Hepatology 1998, 28(4) Part 2. 388 A
10. Tassopoulos .N.C ,Volpes .R Pastore G Et Al. Hepatolgy 1999,29:889 -886
11. Luiz Caetano Dasilva, Luis Edmunndo Pinto Du Fonsacapredictive Factors For Response To Lamivudine In Chronic Hepatitisb. Med Trop. S.Paulo 42 :189-196 July – Augus