



مقایسه‌ی شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در هپاتیت B در معتادان تزریقی با

اهداکندگان خون در شهرستان اراک در سال ۸۸-۱۳۸۷

معصومه صوفیان^۱، فاطمه سادات مهدویانی^۲، نبی‌الله ایزدی^۳، علی موسوی‌نژاد^۴، حسین سرمدیان^۴،
نادر زرین‌فر^۴، منیژه کهبازی^۵، علی‌اصغر فرازی^{۴*}

^۱ مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اراک

^۲ مرکز تحقیقات انتقال خون، مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تهران

^۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

^۴ بخش عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

^۵ بخش عفونی اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

چکیده

زمینه: در اهداکندگان خون شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور بین ۵-۲ درصد می‌باشد. شیوع هپاتیت B و C و عفونت توأم هپاتیت B و C در معتادان تزریقی بالا است. هپاتیت C باعث مهار آنتی‌ژن استرالیایی شده و ممکن است هپاتیت B فقط خود را به صورت آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور نشان دهد. در این مطالعه شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در معتادان تزریقی با اهداکندگان خون در شهرستان اراک مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها: ۶۸۴ نفر (۵۳۱ نفر اهداکنده‌ی خون و ۱۵۳ نفر معتاد تزریقی) در شهرستان اراک وارد مطالعه شدند. بررسی از نظر مارکرهای سرولوژیک هپاتیت B و C (آنتی‌بادی علیه هپاتیت C- آنتی‌ژن استرالیایی در هپاتیت B- آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن استرالیایی- آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن کور) در تمام نمونه‌ها صورت گرفت.

یافته‌ها: سن متوسط در اهداکندگان خون $36 \pm 10/18$ سال (در محدوده سنی ۱۶ تا ۶۰ سال) بود و ۹۷ درصد آنها مذکر و ۷ درصد مؤنث بودند. از ۵۳۱ اهداکنده‌ی خون ۱۱ نفر (۲/۱ درصد) دارای آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور بودند. متوسط سنی ۱۵۳ معتاد تزریقی مورد مطالعه $30/66 \pm 5/92$ (در محدوده‌ی سنی ۲۰ تا ۵۰ سال) بود همگی آنها مذکر بودند. ۱۲ نفر از آنها (۷/۸۴ درصد) دارای آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور بودند. این ۱۲ نفر مبتلا به هپاتیت C بودند.

نتیجه‌گیری: شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در معتادان تزریقی $3/73$ برابر اهداکندگان خون بود ($P=0/0$). برای تشخیص هپاتیت B در معتادان تزریقی آزمایش آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن کور خصوصاً در موارد ابتلا به هپاتیت C باید صورت گیرد.

واژگان کلیدی: آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور، معتادان تزریقی، شیوع، هپاتیت، اهداکندگان خون

دریافت مقاله: ۹۰/۲/۱ - پذیرش مقاله: ۹۰/۲/۱۱

* اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی

مقدمه

آنتی‌ژن کور در هپاتیت B اعتیاد تزریقی و ابتلا به هپاتیت C است (۱۱). شیوع هپاتیت B در معتادان تزریقی در ایران در مناطق مختلف بین ۴/۵ تا ۷/۲ درصد متغیر است (۱۲-۱۴). این شیوع در کشورهای دیگر بین ۵/۹ تا ۸۰ درصد متغیر بوده است (۱۵-۲۲).

با توجه به اینکه در مورد شیوع وجود آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در هپاتیت B در معتادان تزریقی شهرستان اراک مطالعه‌ای صورت نگرفته بود، در این بررسی مارکرهای سرولوژیک هپاتیت B و C در معتادان تزریقی و اهداکنندگان خون در شهرستان اراک تعیین شد. هدف این مطالعه مقایسه شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در هپاتیت B در این دو گروه می‌باشد.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی-تحلیلی در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۷ انجام شد. ابتدا با سازمان انتقال خون و سازمان اداره‌ی زندان‌ها و کلینیک رفتاری هماهنگی به عمل آمد و ۶۸۴ نفر وارد مطالعه شدند که ۵۳۱ نفر از اهداکنندگان خون مراجعه‌کننده به مرکز انتقال خون شهرستان اراک و ۱۵۳ نفر معتاد تزریقی (در خصوص حجم نمونه در نامه ضمیمه شرح داده شده است). با سابقه تزریق بیش از ۳ ماه از کلینیک‌های ترک اعتیاد و زندان بودند. افراد مورد نظر بعد از اخذ رضایت کتبی آگاهانه وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به صورت آسان انجام شد. علت انتخاب اهداکنندگان خون به عنوان گروه کنترل به علت تطابق نسبی سنی این گروه با معتادان تزریقی و نیز به علت در دسترس بودن گروه فوق بود. ابتدا پرسشنامه‌ای مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک برای آنها تکمیل شد.

عفونت با هپاتیت B یکی از مشکلات بهداشت عمومی در سراسر جهان و عامل اصلی هپاتیت مزمن، سیروز و کارسینوم سلول کبدی می‌باشد (۱).

آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور هپاتیت B به مواردی اطلاق می‌شود که فقط در سرم مثبت است و آنتی‌ژن استرالیایی و آنتی‌بادی علیه آن منفی می‌باشد. این حالت در موارد زیر اتفاق می‌افتد:

۱- هپاتیت B بهبود یافته که تیتراژ آنتی‌بادی بسیار پایین است و با روش‌های معمول شناسایی نمی‌شود.
۲- هپاتیت B مخفی با تیتراژ بسیار پایین آنتی‌ژن استرالیایی.
۳- نتایج مثبت کاذب آزمایشگاهی.
۴- در فاصله ناپدید شدن آنتی‌ژن تا ظهور آنتی‌بادی (فاز پنجره) (۲).

وجود آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور هپاتیت B از جنبه‌های مختلف بالینی حائز اهمیت است. اولاً می‌تواند عامل بالقوه انتقال هپاتیت B از طریق انتقال خون، همودیالیز و یا پیوند اعضا باشد. ثانیاً می‌تواند عاملی برای بیماری‌های کبدی کریپتوزنیک که به سمت هپاتیت مزمن B کارسینوم کبد و یا حتی هپاتیت فولمینانت پیش می‌روند باشد (۳-۷).

در حال حاضر ایران از نظر شیوع هپاتیت B در منطقه با شیوع پایین قرار دارد شیوع هپاتیت B ایران بین ۱/۷ درصد تا بیش از ۵ درصد در بین استان‌های مختلف متغیر می‌باشد (۸ و ۹)، تخمین زده می‌شود در استان مرکزی ۷۵۰۰۰-۱۵۰۰۰ فرد دارای عفونت مزمن هپاتیت B زندگی می‌کنند. شیوع هپاتیت B در این استان تقریباً ۰/۳ درصد گزارش شده است (۱۰). میزان آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور هپاتیت B به شیوع هپاتیت B در جامعه مورد مطالعه وابسته است. ریسک فاکتورهای مهم وجود آنتی‌بادی ایزوله علیه

بودن آن بوده است. در اهداکنندگان خون مورد مطالعه ۹۳ درصد مرد و ۷ درصد زن بودند و کلیه‌ی معتادان تزریقی در این مطالعه مذکر بودند. مارکرهای سرولوژیک هپاتیت B و C در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

نتایج آزمایشات انجام شده اهداکنندگان خون و معتادان تزریقی در شهرستان اراک در سال ۸۸-۱۳۸۷

P value	نوع آزمایش		
	موارد مثبت (درصد) در معتادان تزریقی	موارد مثبت (درصد) در اهداکنندگان خون	
۰	۵۹/۵	۰/۲	Anti HCV
۰	۷/۲	۰/۴	HBS Ag
۰	۴۳/۸	۳۱/۸	HBS Ab
۰	۳۵	۱۱/۵	Anti HBC
۰	۷/۸۴	۲/۰۷	Isolated Anti HBC

از ۵۳۱ اهداکننده خون ۱۱ نفر (۲/۰۷ درصد) دارای anti-HBc ایزوله بودند و از ۱۵۳ معتاد تزریقی در این مطالعه ۱۲ نفر (۷/۸۴ درصد) anti-HBc ایزوله داشتند در کلیه موارد anti-HBc ایزوله در معتادان تزریقی Anti HCV مثبت بود ولی در موارد Anti HBC ایزوله در اهداکنندگان خون Anti HCV منفی بود. دو مورد از موارد Anti HBC ایزوله در معتادان تزریقی مبتلا به عفونت ایدز بودند.

واکسیناسیون هپاتیت B در ۳۳/۹۸ درصد معتادان تزریقی و ۲۲ درصد اهداکنندگان خون انجام شده بود ($P=2/8$) و ۹/۵ درصد معتادان تزریقی مبتلا به ایدز بودند در اهداکنندگان خون موردی از ابتلا به ایدز وجود نداشت.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که شیوع هپاتیت B و C در معتادان تزریقی نسبت به اهداکنندگان خون بسیار بالا است و همچنین شیوع آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور در هپاتیت B در معتادان تزریقی ۳/۷۳ برابر

سپس از کلیه افراد ۲ سی‌سی خون در لوله سیتراته اخذ شد. کلیه نمونه‌ها به سازمان انتقال خون منتقل شدند و در آزمایشگاه انتقال خون کلیه نمونه‌ها از نظر ۴ مارکرسرولوژی هپاتیت HBSAg و HBSAb و Anti HCV و Anti HBC بررسی شدند.

anti-HBs (Hepatitis B surface antibody) و anti-HCV (Hepatitis C virus antibody) توسط روش الایزا با استفاده از کیت (Enzygnost, Dade Behring, Marburg GmbH, Germany) تست شدند.

anti-HBc با استفاده از کیت الایزا Tec (Monteriggioni, Siena, Italy) [Enzywell, Dirsse, Diagnostica] بررسی شد. سپس اطلاعات وارد کامپیوتر شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (USA, Il. Chicago, Inc) و ویرایش ۱۶ و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی‌داری اختلافات روی ($P<0/05$) قرار داده شد. داده‌ها به صورت میانگین با انحراف معیار استاندارد و در صورت لزوم عدد مطلق یا درصد گزارش شدند. فاصله اطمینان (CI) ۹۵ درصد نیز محاسبه گردید. این طرح توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک تصویب شد و محققین در تمام مراحل طرح اصول هلسینکی را رعایت نمودند.

یافته‌ها

۵۳۱ اهداکننده خون با میانگین سنی $36 \pm 10/18$ سال (در محدوده‌ی سنی ۱۶ تا ۶۰ سال) و ۱۵۳ معتاد تزریقی با میانگین سنی $30/66 \pm 5/92$ سال (در محدوده‌ی سنی ۲۰-۵۰ سال) در این مطالعه وارد شدند. در نامه ضمیمه شرح داده شده است. علت انتخاب اهداکنندگان خون به علت تطابق نسبی و نه قطعی سنی و نیز در دسترس

آزمایش واکنش زنجیره‌های پلیمرز بر روی نمونه‌های آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور جهت بررسی عفونت نهفته هیپاتیت B بود.

در بیماران با آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور تعیین سطح آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن استرالیایی مهم است و قبل از تزریق واکسن باید عفونت نهفته هیپاتیت B را رد کرد. شیوع عفونت نهفته در موارد وجود آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور بین ۰-۸۹/۵ درصد متغیر است (۴۰-۴۵). ممکن است این تفاوت ناشی از روش انجام کار باشد. در مورد پیگیری بیماران با آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور و همچنین تزریق واکسن در این گروه اتفاق نظر وجود ندارد و مطالعات بیشتری در آن خصوص لازم است صورت گیرد.

مطالعه ما نشان داد که جهت بررسی وجود هیپاتیت B در معتادان تزریقی لازم است بررسی از نظر آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن کور نیز به عمل آید خصوصاً در موارد ابتلا به هیپاتیت C انجام آزمایش آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن کور ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت آموزش و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک برای تصویب و حمایت مالی طرح سپاسگزارم. از مسئولین محترم اداره‌ی زندان‌های اراک خصوصاً آقای دکتر شهبازی (پزشک همکار طرح در زندان) تشکر و قدر دانی می‌گردد. از خانم سیمین علمدار و آقای معصومی که در انجام تست‌های آزمایشگاهی مرا یاری نمودند سپاسگزارم. از همکاران کلینیک رفتاری خصوصاً خانم دکتر نگین مشتاقی تشکر می‌نمایم. از آقای دکتر رفیعی جهت راهنمایی در جهت محاسبه‌ی حجم نمونه و از آقای احمدلو برای ورود داده‌ها به کامپیوتر تشکر می‌شود.

اهدانندگان خون می‌باشد. آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور یک یافته شایع در مبتلایان به ایدز (۱۷-۸۱ درصد) در مقایسه با اهدانندگان خون (۲-۵ درصد) است (۲۳-۲۵). یک ارتباط بین آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور و هیپاتیت C در افراد مبتلا و غیر مبتلا به ایدز گزارش شده است (۲۶-۳۱). این تئوری مطرح است که عفونت با هیپاتیت C باعث تخریب پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن استرالیایی شده و باعث نتایج مثبت کاذب آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور می‌شود (۳۲) یا ممکن است باعث نتایج منفی کاذب برای آنتی‌ژن استرالیایی شود (۳۳). بعضی مطالعات نشان داده‌اند که در مناطق هیپراندمیک از نظر هیپاتیت B وجود آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور با عفونت هیپاتیت C در مبتلایان به ایدز مرتبط نبوده است (۳۴-۳۶).

اعتیاد تزریقی یک ریسک فاکتور قوی برای ابتلا به هیپاتیت C است. شیوع هیپاتیت C در معتادان تزریقی بین ۵۳-۸۲/۲ درصد گزارش شده است (۳۷-۳۸).

ابتلا به هیپاتیت C می‌تواند شیوع بیشتر آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور را در معتادان تزریقی توجیه نماید. هر چند که در این خصوص اتفاق نظر وجود ندارد و بعضی مطالعات فاکتورهای خطر آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور را سن بالا و عفونت ایدز ذکر کرده‌اند و آن را با عفونت هیپاتیت C مرتبط ندانسته‌اند (۳۹). در مطالعه‌ی ما به علت محدود بودن گروه‌های سنی قضاوت در این خصوص امکان‌پذیر نبود.

در مطالعه‌ی ما تمام موارد آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور مبتلا به هیپاتیت C بودند که می‌تواند مؤید ارتباط بین آنتی‌بادی ایزوله علیه آنتی‌ژن کور و هیپاتیت C در معتادان تزریقی باشد.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی فوق عدم بررسی فاکتورهای خطر ابتلا به هیپاتیت و همچنین عدم انجام

References:

- Hu KO. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implication. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243-57.
- Liang SH, Chen TJ, Lee SSJ, et al. Risk Factors of Isolated Antibody Against Core Antigen of Hepatitis B Virus: Association With HIV Infection and Age, but not Hepatitis C Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:122-8.
- Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231-6.
- Zhang YY, Nordenfelt E, Hansson BG. Increasing heterogeneity of the 'a' determinant of HBsAg found in the presumed late phase of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 9-15.
- Liang TJ, Baruch Y, Ben-Porath E, et al. Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 1044-51.
- Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 25-9.
- Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323: 80-5.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
- Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. *Arch Iran Med* 2000; 3: 192-201.
- Mahdavi F. Prevalence trend of hepatitis B, C and HIV infection in Arak blood donors from 2004 to 2007. Proceedings of 2nd international congress of quality improvement in clinical laboratory. 2009 Apr. 20-23, Tehran Iran.
- Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc* 2006; 89: 2028-34.
- Aminzadeh Z, Aghazadeh-Sarhangipoor K. Seroepidemiology of HIV, syphilis, hepatitis B and C in intravenous drug users at Loghman Hakim hospital. *Iran J Med Microbiol* 2007; 1: 53-6.
- Imani R, Karimi A, Kasaeian N. The relevance of related-risk behaviors and seroprevalence of HBV, HCV and HIV infection in intravenous drug users from Shahrekord, Iran, 2004. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2006; 1: 58-62.
- Khani M, Vakili MM. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in drug addicts among Zanjan prisoners. *Arch Iranian Med* 2003; 6: 1-4.
- Li J, Wang J, Tian K, et al. Epidemiology of hepatitis B, C, D, and G viruses and cytokine levels among intravenous drug users. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sc* 2006; 26: 221-4.
- Denis B, Dedobbeleer M, Collet T, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in Belgian intravenous drug users and potential role of the cotton-filter in transmission: the GEMT study. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 147-53.
- Payeras Cifre A, Socias Moya M, Forteza Rei Borralleras J, et al. Hepatitis C viral infection and the consumption of intravenous drugs. *Rev Sanid Hig Publica* 1992; 66: 233-7.
- Baumbach JP, Foster LN, Mueller M, et al. Seroprevalence of select bloodborne pathogens and associated risk behaviors among injection drug users in the Paso del Norte region of the United States - Mexico border. *Harm Reduct J* 2008; 5: 33.
- Paintsil E, Verevokhin SV, Dukhovlina E, et al. Hepatitis C virus infection among drug injectors in St Petersburg, Russia: social and molecular epidemiology of an endemic infection. *Addiction* 2009; 104: 1881-90.
- Hickman M, Hope V, Coleman B, et al. Assessing IDU prevalence and health consequences (HCV, overdose and drug-related mortality) in a primary care trust: implications for public health action. *J Public Health (Oxf)* 2009; 31: 374-82.
- Miller ER, Hellard ME, Bowden S, et al. Markers and risk factors for HCV, HBV and HIV in a network of injecting drug users in Melbourne, Australia. *J Infect* 2009; 58: 375-82.
- Quan VM, Go V, Nam le V, et al. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male

- injection drug users in northern Vietnam: A case-control study. *AIDS Care* 2009; 21: 7-16.
23. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 62: 450-5.
 24. Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, et al. Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 521-5.
 25. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol* 1994; 21: 269-72.
 26. Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, et al. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology* 2000; 43: 71-6.
 27. Davaro RE, Cheeseman SH, Keroack MA, et al. The significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen seropositivity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 189-90.
 28. Piroth L, Binquet C, Vergne M, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002; 36: 681-6.
 29. Neau D, Winnock M, Galperine T, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Med* 2004; 5: 171-3.
 30. French AL, Operskalski E, Peters M, et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women. *J Infect Dis* 2007; 195: 1437-42.
 31. Greub G, Frei PC. Isolated antibody to hepatitis B core is associated with hepatitis C virus co-infection. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 629.
 32. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1602-5.
 33. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B, et al. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 70-2.
 34. Hung CC, Hsiao CF. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in individuals infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1275-6.
 35. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1221-9.
 36. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796-800.
 37. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991; 13: 830-3.
 38. Chang CJ, Lin CH, Lee CT, et al. Hepatitis C virus infection among short-term intravenous drug users in southern Taiwan. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 597-601.
 39. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8.
 40. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6-13.
 41. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, et al. Lack of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2099-101.
 42. Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 439-41.
 43. Wagner AA, Denis F, Weinbreck P, et al. Serological pattern -anti-hepatitis B core alone- in HIV or hepatitis C virus-infected patients is not fully explained by hepatitis B surface antigen mutants. *AIDS* 2004; 18: 569-71.
 44. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 750-3.
 45. Tsui JI, French AL, Seaberg EC, et al. Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 736-40.