





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترا در رشته پزشکی

عنوان :

مقایسه تاثیر واکسن هپاتیت B داخل جلدی با داخل عضلانی در افراد HIV
مثبت که با روش واکسیناسیون معمولی ایمن نشده اند

استاد راهنما :

دکتر معصومه صوفیان، متخصص عفونی، دانشیار دانشگاه

اساتید مشاور :

دکتر علی اصغر فرازی، متخصص عفونی، استادیار دانشگاه

دکتر آمیتیس رمضانی، متخصص عفونی، دانشیار انستیتو پاستور ایران

(با همکاری مرکز بهداشت شهرستان قم و کلینیک مثلثی کرمانشاه)

نگارش و پژوهش :

مریم گل محمدی

سال تحصیلی ۹۳-۱۳۹۲

تقدیم به

تمامی بیماران

که طب را بر بالینشان آموختم

باشد تا

مره‌می بر رنج‌هایشان باشم

تقدیم به

پدر و مادر بسیار عزیزم

که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر

توانشان رفت تا به توانایی برسم و مویشانشان سپیدی گرفت تا رویم سپید بماند. آنانکه فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان

سرمایه‌های جاودانی زندگی من هستند. در برابر وجود کرامت‌آفرینان ادب بر زمین می‌نهم و بادی مالالال از عشق و محبت بردستانشان

بوسه می‌زنم.

تقدیم بہ

خواہر عزیزم

کہ یاری و فکر و تدبیر از زندہ اش ہمارہ بامن بود و حیات ہای بی درغش ہمیشہ مشوق کاممایم در زندگی است

بادستانی پر ساس

دیروز

امروز

ہمیشہ

تقدیر و سپاس از
استاد گرامی

سرکار خانم دکتر معصومه صوفیان

که در انجام مراحل مختلف این تحقیق صمیمانه وقت گرانمای خود را در اختیارم گذاشتند و بی شک بدون راهنماییهای ارزنده شان این کار محقق نمی شد.

و با سپاس فراوان از

جناب آقای دکتر علی اصغر فرازی

و

سرکار خانم دکتر آیتیس رضانی

که بارهای بسیاری ارزنده شان مراد انجام این تحقیق یاری نمودند.

تقدیر و سپاس از

جناب آقای دکتر جانبخش دانشیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

که ما را در این تحقیق یاری

نمودند.

باسپاس فراوان از همکاران

مرکز بهداشت استان قم

که صمیمانه ما را همکاری نمودند.

با قدر دانی از

معاونت آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

به جهت تصویب پروپوزال و حمایت مالی این تحقیق

اختصارات

Ab=Anti Body

IM=Intramuscular

HBV=Hepatitis B Virus

IDU=IV Drug User

HAART=Highly Active AntiRetroviral Therapy

ID=IntraDermal

HBs Ab=Hepatitis B Surface Anti Body

SC=Sub Cutaneous

Non-Responder = افرادی که علیرغم دریافت یک دوره کامل واکسن هپاتیت B، HBs Ab کمتر از ۱۰ دارند

HBs Ab=Non-Immune بیشتر از ۱۰

ایمن به هپاتیت B = HBs Ab بیشتر از ۱۰

چکیده فارسی

عنوان: مقایسه تاثیر واکسن هپاتیت B داخل جلدی با داخل عضلانی در افراد HIV مثبت که با روش واکسیناسیون معمولی ایمن نشده اند.

استاد راهنما: دکتر معصومه صوفیان، متخصص عفونی، دانشیار دانشگاه

اساتید مشاور: دکتر علی اصغر فرازی، متخصص عفونی، استادیار دانشگاه

دکتر آمیتیس رمضانی، متخصص عفونی، دانشیار انستیتو پاستور ایران

نگارش و پژوهش: مریم گل محمدی

مقدمه

واکسیناسیون هپاتیت B در تمام افراد HIV مثبت غیرایمن در برابر HBV توصیه شده است. اگرچه پاسخ سرولوژیکی به واکسیناسیون استاندارد HBV در این جمعیت کمتر از حد مطلوب می باشد و راهکار مناسب برای واکسیناسیون مجدد افراد HIV مثبت غیرپاسخ دهنده به واکسیناسیون هم چنان مورد بحث باقی مانده است. ما پاسخ سرولوژیکی به یک دوز اضافی واکسن HBV به روش داخل جلدی یا داخل عضلانی در افراد HIV مثبت غیر پاسخ دهنده به واکسیناسیون استاندارد HBV را ارزیابی نمودیم.

مواد و روش ها:

ابتدا با کلینیک رفتاری شهرستان قم و کرمانشاه هماهنگی به عمل آمده و افراد HIV مثبت در دسترس در این مراکز که سه دوز واکسن HBV را دریافت کرده اند و از نظر تیتراژ آنتی بادی بررسی شدند. ۴۲ نفر که علیرغم دریافت سه دوز واکسن هپاتیت B تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۱۰ داشتند وارد مطالعه شدند. دوز چهارم به صورت ۲۰ نفر (۱۰μg، داخل جلدی) و ۲۲ نفر (۲۰μg، داخل عضلانی) تزریق شد. تیتراژ Anti HBs یک ماه بعد از تزریق دوز چهارم واکسن در تمام نمونه ها اندازه گیری شد. میزان تیتراژ Anti HBs بیشتر از ۱۰ بعنوان میزان محافظت کننده می باشد.

نتایج:

Seroconversion در تزریق دوز اضافی داخل عضلانی و داخل جلدی واکسن هپاتیت B در افراد HIV+ که به دوز معمول واکسن هپاتیت B پاسخ نداده‌اند نتیجه مشابهی در این افراد داشت ($P=0/31$).

Seroconversion در افراد در ۴۷/۶٪ از بیماران که واکسن را بصورت داخل جلدی دریافت کرده بودند مشاهده شد. ۳۰٪ از آنها Anti HBs بالای ۱۰۰ IU/L داشتند. در گروه داخل جلدی همه افراد پاسخ دهنده به واکسن به غیر از یک نفر، $CD4+>200\text{cells}/\text{mm}^3$ داشتند. متوسط تیترا Anti HBs در گروه داخل جلدی $146/5\pm 246\text{ IU/L}$ بود. در گروه داخل عضلانی، seroconversion در ۵۰٪ بیماران مشاهده شد. ۳۶/۳٪ آنها $\text{Anti HBs}>100$ داشتند. در گروه داخل عضلانی همه افراد پاسخ دهنده به واکسن به غیر از یک نفر، $CD4+>200\text{cells}/\text{mm}^3$ داشتند. متوسط تیترا Anti HBs در گروه داخل عضلانی $416/4\pm 765/6\text{ IU/L}$ بود. افراد پاسخ دهنده به واکسن به طور واضح تعداد $CD4+$ بالاتری نسبت به افرادی که به دوز چهارم واکسن پاسخ ندادند، داشتند.

نتیجه گیری:

یک دوز اضافی داخل عضلانی یا داخل جلدی در افراد HIV+ که به دوز معمول واکسن هپاتیت B پاسخ نداده، نتیجه‌ی مشابهی در پاسخ دهی این افراد دارد و به طور کلی ۵۰٪ آنها به دوز چهارم پاسخ داده‌اند. اگرچه تیترا Anti HBs در گروه داخل عضلانی بیشتر بوده است.

کلمات کلیدی: Human Immunodeficiency Virus (HIV); Hepatitis B Virus (HBV) vaccination,

Non-responder; Intradermal; Intramuscular; Booster Dose

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: کلیات
۲	۱-۱- بیان مسئله
۳	۲-۱- کلیات
۳	۱-۲-۱- HIV, HBV
۳	۱-۲-۱-۱- تعریف
۴	۱-۲-۱-۲- اتیولوژی
۵	۱-۲-۱-۳- اپیدمیولوژی
۵	۱-۲-۱-۵- مارکرهاي سرولوژیک و ویرولوژیک
۷	۱-۲-۱-۵- راه های انتقال
۸	۱-۲-۱-۶- پاتوژنز
۱۰	۱-۲-۱-۷- تظاهرات بالینی
۱۱	۱-۲-۱-۸- تشخیص
۱۲	۱-۲-۱-۹- پیش آگهی
۱۲	۱-۲-۱-۱۰- پیشگیری
۱۵	۳-۱- اهداف
۱۵	۱-۳-۱- اهداف اصلی
۱۵	۲-۳-۱- اهداف ویژه
۱۵	۴-۳-۱- سؤالات طرح

فصل دوم: بررسی متون

۱-۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده ۱۸

فصل سوم: مواد و روش کار

۱-۳-۱- جامعه مورد آزمون ، روش نمونه گیری، حجم نمونه، نوع مطالعه ۲۳

۲-۳-۱- ابزار جمع آوری یافته ها ۲۳

۳-۳-۱- روش کار ۲۳

۴-۳-۱- معیارهای ورود به مطالعه ۲۴

۵-۳-۱- معیار خروج از مطالعه ۲۴

۶-۳-۱- تعریف متغیر ها ۲۴

۷-۳-۱- ملاحظات اخلاقی ۲۵

فصل چهارم: یافته ها

۱-۴-۱- نتایج ۲۷

۲-۴-۱- جداول و نمودارها ۲۸

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

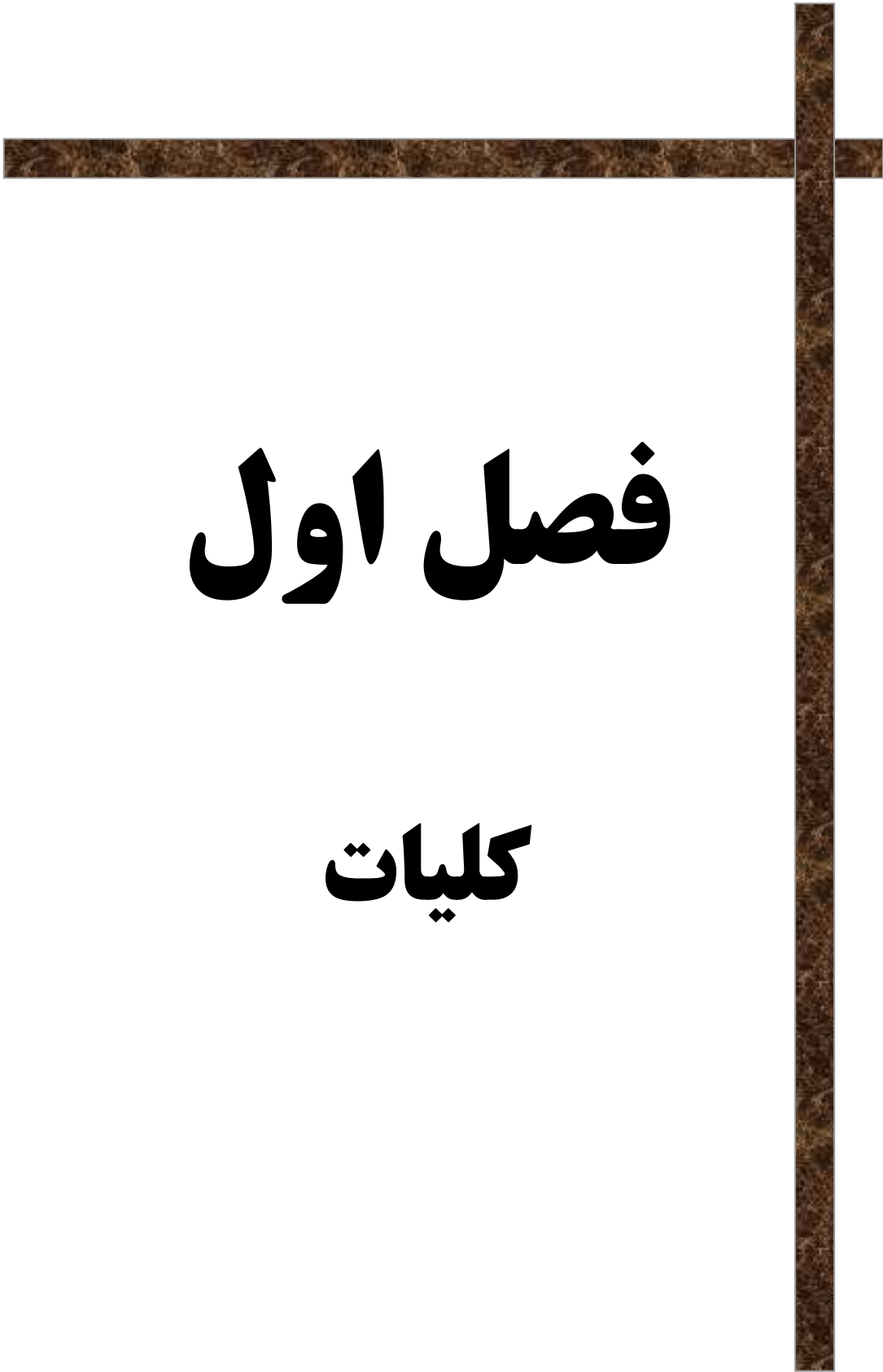
۱-۵-۱- بحث ۳۸

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۲۸	جدول ۱-۴: درصد توزیع و فراوانی جنسیت در افراد HIV مثبت که واکسن را به روش داخل جلدی تزریق کردند
۲۸	جدول ۲-۴: درصد توزیع و فراوانی جنسیت در افراد HIV مثبت که واکسن را به روش داخل عضلانی تزریق کردند
۲۹	جدول ۳-۴: بررسی متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی در دوگروه داخل جلدی و داخل عضلانی در افراد HIV مثبت مورد مطالعه

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۳۰	نمودار ۱-۴: فراوانی سنی در افراد HIV مثبت که واکسن را به روش داخل جلدی تزریق کردند.....
۳۰	نمودار ۲-۴: فراوانی سنی در افراد HIV مثبت که واکسن را به روش داخل عضلانی تزریق کردند.....
۳۱	نمودار ۳-۴: فراوانی سنی در افراد مورد مطالعه.....
۳۱	نمودار ۴-۴: تعداد CD4+ در افراد HIV مثبت که دوز چهارم واکسن را داخل جلدی دریافت نمودند.....
۳۲	نمودار ۵-۴: تعداد CD4+ در افراد HIV مثبت که دوز چهارم واکسن را داخل عضلانی دریافت نمودند.....
۳۲	نمودار ۶-۴: طبقه بندی CD4 در افراد مورد مطالعه.....
۳۳	نمودار ۷-۴: مقایسه دریافت درمان آنتی رتروویرال در افراد مورد مطالعه.....
۳۳	نمودار ۸-۴: مقایسه فراوانی جنسی در افراد مورد مطالعه.....
۳۴	نمودار ۹-۴: میزان ابتلا HCV در افراد مورد مطالعه.....
۳۴	نمودار ۱۰-۴: طبقه بندی تعداد CD4 در افراد مورد مطالعه (تعداد افراد).....
۳۵	نمودار ۱۱-۴: درصد توزیع جنسیت در افراد HIV مثبت مورد مطالعه.....
۳۵	نمودار ۱۲-۴: درصد ابتلا به HCV در افراد HIV مثبت که دوز چهارم را داخل عضلانی دریافت نمودند.....
۳۵	نمودار ۱۳-۴: درصد ابتلا به HCV در افراد HIV مثبت که دوز چهارم را داخل جلدی دریافت نمودند.....
۳۶	نمودار ۱۴-۴: درصد دریافت درمان آنتی رتروویرال در افراد HIV مثبت که دوز چهارم را داخل جلدی دریافت نمودند.....
۳۶	نمودار ۱۵-۴: درصد دریافت درمان آنتی رتروویرال در افراد HIV مثبت که دوز چهارم را داخل عضلانی دریافت نمودند.....

A decorative graphic consisting of a vertical brown bar on the right side and a horizontal brown bar crossing it near the top, forming a crosshair shape.

فصل اول

کلیات

مقدمه

۱-۱- بیان مسئله

HIV و HBV ریسک فاکتورها و مسیر انتقال مشترک دارند. عفونت همزمان HIV و HBV همراه با افزایش مورتالیتی در مقایسه با عفونت HIV می باشد. عفونت HIV باعث کاهش پاکسازی آنتی ژن های سطحی هپاتیت B (HBs Ag و HBe Ag) و افزایش میزان تکثیر ویروس هپاتیت B و افزایش قدرت انتقال آن می شود (۱). امروزه مشخص شده هپاتیت ویروسی B عامل اصلی بیماری مزمن کبدی و کارسینوم سلول کبدی است (۲). ریسک ایجاد هپاتیت مزمن ۶٪ در جمعیت عمومی جامعه می باشد اما در بیماران HIV/HBV Coinfection به ۱۰ تا ۲۰ درصد افزایش می یابد. عفونت HBV در بیماران HIV مثبت می تواند یک سیر پیشرونده داشته باشد که این موضوع مربوط به عفونت HIV در سلول و کاهش سریع تعداد لنفوسیت های CD4+ می باشد (۳). واکسیناسیون بر علیه HBV اولین واکسیناسیون در برابر سرطان محسوب میشود. هرچه تیترا آنتی بادی پس از واکسیناسیون بالاتر باشد آنتی بادی و در نتیجه مصونیت مدت بیشتری باقی خواهد ماند (۴). افراد HIV مثبت پاسخ ایمنولوژیکی کمی به دوز استاندارد واکسن HBV می دهند. همچنین افرادی که عفونت همزمان HIV و HBV دارند در مقایسه با افرادی که فقط عفونت HBV دارند ریسک آسیب کبدی و مرگ و میر بالاتری دارند (۵). هنگامی که پاسخ به واکسن HBV در جمعیت عمومی با افراد HIV مثبت مقایسه می شود کاهش پاسخ دهی به واکسن را در افراد HIV مثبت مشاهده می کنیم که پاسخ دهی به واکسن به معنی تیترا HBs Ab بعد از تزریق واکسن بیشتر از ۱۰ تعریف می شود که پاسخ به واکسن در جمعیت عمومی ۷۰ تا ۹۰ درصد و در افراد HIV مثبت ۴۰ تا ۶۰ درصد می باشد. پاسخ پایین به واکسن HBV به میزان CD4+ کمتر از ۵۰۰ مرتبط می باشد. همچنین در بعضی مطالعات فاکتورهای نظیر سن، جنس، دوز واکسن، RNA load، ویروس HIV در زمان واکسیناسیون و درمان آنتی رتروویرال نیز جهت میزان پاسخ به واکسن مورد بررسی قرار گرفته اند (۱ و ۳ و ۴ و ۵).

بنابراین افراد HIV مثبت احتیاج به یک برنامه جهت واکسیناسیون HBV دارند تا آنها را از آسیب کبدی و مرگ و میر محافظت کنند (۵). اخیراً در چندین گروه پاسخ بهتری به دوز اضافه واکسن HBV در افراد HIV مثبت در واکسیناسیون اولیه دیده شده است (۱). با توجه به در معرض خطر بودن عموم جامعه، نیاز به واکسیناسیون همگانی

برعلیه بیماری بوده ولی نظر به هزینه های گزاف تولید واکسن یکی از راههای کاهش هزینه تزریق مقدار کمتر آن به روش داخل جلدی می باشد. در یک تحقیق در سال ۱۹۸۴ در نیجریه نشان داده شد که تزریق داخل جلدی می تواند تا ۸۲/۳٪ پاسخ آنتی بادی ایجاد نماید (۶). و در یک مطالعه در اسپانیا در سال ۱۹۹۳ مشخص گردید که در تزریق داخل جلدی تا ۹۸٪ پاسخ مثبت مشاهده می شود، درحالی که در تزریق داخل عضلانی این میزان ۹۳٪ بوده است (۷). بنابراین افراد HIV مثبت به علت رفتار های پرخطر بیش از افراد معمولی در معرض ابتلا به هپاتیت B می باشند. از طرف دیگر تاثیر واکسن هپاتیت B در این گروه کمتر از افراد معمولی است و ایمنی با واکسیناسیون معمولی هپاتیت B فقط در ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد روی می دهد. بنابراین مطالعه در جهت افزایش ایمنی متعاقب واکسن هپاتیت B ضروری است. از راه های پیشنهادی در این خصوص، دوزی اضافه به صورت دوز دو برابر یا تغییر نحوه تزریق منطقی به نظر می رسد. مطالعات اندکی در این خصوص صورت گرفته و بعضی موید افزایش ایمنی با افزایش دوز بوده اند. در بعضی مطالعات جهت افزایش ایمنی در واکسن هپاتیت B روش داخل جلدی از ابتدا توصیه شده ضمناً در روش داخل جلدی دوز واکسن کمتر از داخل عضلانی است که از نظر اقتصادی حائز اهمیت می باشد. در این مطالعه در افراد HIV مثبت که سه دوز معمول واکسن هپاتیت B 20µg در سه دوز (۱،۰،۶ماه) را دریافت کرده اند ولی تیتراژ آنتی بادی آنها کمتر از ۱۰ است دوز چهارم به صورت داخل جلدی یا داخل عضلانی تزریق می گردد و ایمنی پس از آن بررسی می شود. با توجه به نتایج مطالعه می توان در مورد مفید بودن یا نبودن تزریق داخل جلدی واکسن در افراد non-responder تصمیم گیری نمود.

۱-۲-۲-۱-۲-۱ کلیات

HIV, HBV-۱-۲-۱-۲-۱

۱-۲-۱-۱-۲-۱-۱ تعریف

با توجه به افزایش روزافزون موارد آلوده و مبتلا به HIV در دنیا به خصوص کشورهای در حال توسعه، پیشگیری از عفونت ها و بدخیمی های فرصت طلب همراه با عفونت HIV، به عنوان یک اصل مهم در مراقبت از افراد مبتلا به HIV مدنظر است. از آنجایی که راه انتقال ویروس های هپاتیت B، C و HIV تقریباً یکسان است،

همزمانی این عفونت‌ها بسیار شایع می‌باشد. عفونت با ویروس هپاتیت B در سیر عفونت HIV تغییری ایجاد نمی‌کند ولی ۲۰٪ افراد HIV+ که دچار عفونت حاد هپاتیت B می‌گردند، بهبودی نداشته و دچار هپاتیت B مزمن می‌شوند. در صورتیکه این میزان در افراد عادی فقط ۵٪ است. لذا تمام بیماران HIV+، باید از نظر وجود بیماری فعال یا مزمن هپاتیت B بررسی شوند و در صورتی که شواهدی به نفع عفونت قبلی هپاتیت B یافت نشود، بر علیه این ویروس واکسینه شوند. واکسیناسیون هپاتیت B در افراد HIV+، در هر مرحله از عفونت HIV توصیه می‌شود (۸).

۱-۲-۱-۲-۱-تیولوژی

HBV ویروس کوچک و پوشش دار و با قطر ۴۲ نانومتر است. ژنوم از نوع DNA می‌باشد و دارای پروتئین مرکزی HBe Ag است. HBe Ag از دیگر ترکیبات آن است که وجود این پروتئین‌ها در تشخیص بیماری و سرایت بیماری از نظر آزمایشگاهی حائز اهمیت است. تعیین آنتی بادی ویروس هپاتیت B (HBs Ab) نشان دهنده میزان ایمنی فرد نسبت به عفونت است (۹).

HBV با یک ساعت حرارت دادن در دمای ۸۵ درجه سانتی گراد یا ۵ دقیقه در ۱۰۰ درجه سانتی گراد خواص آنتی ژنی خود را از دست می‌دهد ولی این ویروس در برابر اشعه UV، اتروالکل مقاوم است. ترکیباتی نظیر گلوکار آلدئید، کلروفرم و فرمالین HBV را غیرفعال می‌کند (۸).

پروتئین‌های روی پوشش خارجی و بیرون ساختارهای توپولر و مدور کوچکتر به نام آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBs Ag) نامیده می‌شوند. غلظت HBs Ag و تعداد ذرات ویروس در گردش خون می‌توانند به 500 µg/ml و 10 تریلیون ذره در هر میلی لیتر برسند. پروتئین پوششی HBs Ag محصول ژن S ویروس هپاتیت B است.

ویریون کامل ۴۲ نانومتری دارای یک هسته نوکلئوکپسید مرکزی ۲۷ نانومتری است. پروتئین‌های نوکلئوکپسید توسط ژن C کد می‌شوند. آنتی ژن‌های سطح هسته نوکلئوکپسید بنام آنتی ژن هسته هپاتیت B (HBc Ag) نامیده می‌شود، آنتی بادی مربوط به آن‌ها به نام anti HBc نامیده می‌شود. آنتی ژن هپاتیت B (HBe Ag) نامیده می‌شود، یک آنتی ژن محلول و غیر ذره ای است (۱۰).

۱-۲-۱-۳- اپیدمیولوژی

ابتلا به هیپاتیت B در بیش از دو میلیارد نفر از مردم جهان اتفاق افتاده است و هم اکنون در سطح جهان بیش از سیصد و پنجاه میلیون نفر ناقل این ویروس هستند که اکثر آنها در آسیای جنوب شرقی و آفریقا زندگی می کنند و سالانه حدود ۶۰۰ هزار نفر در اثر ابتلا به این بیماری و عوارض آن جان خود را از دست می دهند. در کشور ایران تا قبل از اجباری شدن واکسیناسیون هیپاتیت B به طور متوسط ۲-۳ درصد مردم، ناقل ویروس هیپاتیت B بودند و شیوع آن در استان های مختلف متفاوت بود. ولی اینک (سال ۱۳۹۱) که بیش از ۱۸ سال از شروع واکسیناسیون اجباری علیه این بیماری می گذرد میزان بروز آن در کودکان و افراد جوان به شدت کاهش یافته است (۱۱).

براساس یک مطالعه که بر روی ۲۵۰۰۰۰ نفر داوطلب در تهران صورت گرفته است مشخص گردیده که ۳/۶ درصد از مردان و ۱/۶ درصد از زنان تهرانی، ناقل HBs Ag می باشند. ضمناً ۳۷ درصد از این خون دهندگان داوطلب، آنتی بادی HBc Ab را نیز در خون خود داشته اند و این آمار نشان دهنده این واقعیت است که حدود ۴۰ درصد از افراد جامعه ما با این ویروس تماس داشته و عفونت را کسب نموده ولی فقط ۲-۳ درصد آنها ناقل آنتی ژن باقی مانده اند (۱۱).

۱-۲-۱-۵- مارکرهای سرولوژیک و ویروژیک

پس از آنکه فردی با ویروس HBV آلوده شد، اولین مارکری که در خون ظاهر می شود در طول هفته ۱۲-۱۱ و معمولاً ۸-۱۲ HBs Ag می باشد. ظاهر شدن HBs Ag قبل از بالا رفتن ترانس آمینازهای سرم و شروع علائم بالینی در هفته ۶-۲ اتفاق می افتد و در تمام طول مدت بیماری علامت دار یا ایکتر و پس از آن در سرم قابل شناسایی خواهد بود. در موارد تیبیک بیماری، HBs Ag ۲-۱ ماه بعد از شروع ایکتر دیگر قابل شناسایی نیست و بندرت پس از ۶ ماه از شروع بیماری همچنان قابل شناسایی باقی می ماند. پس از محو شدن HBs Ag، آنتی بادی علیه HBs Ag (Anti HBs) در سرم ظاهر می شود و تا زمان نامشخصی قابل شناسایی باقی می ماند. از آنجایی که HBc Ag درون سلولی است، بنابراین در سرم در پوششی از جنس HBs Ag قرار دارد. HBc Ag به طور روتین در سرم بیماران آلوده به HBV یافت نمی شود و بنابراین ذرات برهنه هسته در سرم گردش نمی کنند. در عوض anti HBc به راحتی

در سرم قابل شناسایی است، و از هفته ۱-۲ بعد از ظهور HBs Ag و هفته ها تا ماه ها قبل از شناسایی anti HBs در سرم دیده می شود. چون زمان ظهور anti HBs پس از آلودگی به HBV متغیر است، گاهی فاصله ای چند هفته ای یا بیشتر بین محو شدن HBs Ag و ظهور anti HBs وجود دارد. در طی این زمان پنجره (window period)، وجود anti HBe نشان دهنده عفونت اخیر یا راجعه HBV می باشد، و خون حاوی anti HBe زمانی که HBs Ag و anti HBs منفی باشد باعث ایجاد هپاتیت B در اثر انتقال خون خواهد شد. چون حساسیت روش های سنجش HBs Ag و anti HBs افزایش یافته است، زمان پنجره بندرت بوجود می آید. در بعضی افراد حتی سالها پس از عفونت با HBV، anti HBe در خون یافت می شود حتی بسیار ماندگارتر از anti HBs. بنابراین یافتن anti HBe به تنهایی لزوماً نشانه تکثیر فعال ویروس نیست، بلکه در بیشتر موارد anti HBe تنها نشانه عفونت هپاتیت B قدیمی است. بندرت anti HBe به تنهایی می تواند نشان دهنده ویرمی خفیف هپاتیت B با HBsAg زیر آستانه یافتن باشد، گاهی نیز anti HBe تنها، نشانه واکنش متقاطع یا یک پاسخ مثبت کاذب ایمونولوژیک است. قدیم یا جدید بودن عفونت HBV را می توان با تعیین کردن کلاس ایمونوگلوبولین anti HBe مشخص نمود. anti HBe از کلاس IgM ایمونوگلوبولین غالب در ۶ ماهه اول پس از عفونت حاد است، در حالیکه پس از ۶ ماهه anti HBe غالب از نوع IgG خواهد بود. تقارن زمانی بین ظهور anti HBs و بهبود عفونت HBV و مشاهده اینکه افراد دارای anti HBs نسبت به عفونت HBV مقاوم هستند، نشان می دهد که anti HBs آنتی بادی محافظت کننده می باشد. لذا استراتژی های پیشگیری از عفونت HBV براساس فراهم آوردن anti HBs در افراد حساس بنا نهاده شده است (۱۰).

مارکر دیگر سرولوژیک HBV یعنی HBe Ag همزمان یا با فاصله کمی از HBs Ag دیده می شود. ظهور آن از نظر زمانی با تکثیر شدید ویروس همزمان است و نشان می دهد که ویریون های سالم زیادی در خون وجود دارند و HBVDNA قابل شناسایی است. عفونت های خود به خود محدود شونده HBV، HBe Ag درست کمی پس از قله فعالیت آمینوترانسفرازها، درست قبل از محو HBs Ag دیگر قابل شناسایی نیست و پس از آن HBe Ag قابل شناسایی است که نشان دهنده دوره ای است که بیماری قدرت آلودگی کتندگی نسبتاً پایینی دارد، چون مارکرهای تکثیر HBV در طی عفونت حاد به طور موقت دیده می شوند، سنجیدن چنین مارکرهایی از نظر بالینی در موارد تبییک عفونت حاد HBV استفاده ای ندارد. در عوض مارکرهای تکثیر HBV در بیماران دارای عفونت های طولانی