

ایمنی علیه هپاتیت B در دانشجویان واکسینه شده دانشگاه علوم پزشکی گیلان

فریبرز منصور قناعی^{۱*}، محمدصادق فلاح^۲، فرحناز جوکار^۳، ریحانه جعفرشاد^۴، مانا آرامی^۴، آیدا آل اسماعیل^۴، سهیلا نعمت دوست^۴

۱. متخصص داخلی، دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۲. دانشجوی PHD ژنتیک، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۳. مربی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۴. پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

* نشانی برای مکاتبه: رشت، خیابان سردار جنگل، بیمارستان رازی، صندوق پستی ۹۵۶۶۵-۴۱۴۴۸ تلفن: ۵۵۳۵۱۱۶-۰۱۳۱-۵۵۳۴۹۵۱-۰۱۳۱
ghanaei@gums.ac.ir

دریافت مقاله: مرداد هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: مهر هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: هپاتیت B به عنوان یک بیماری ویروسی خطرناک، بخش زیادی از سرمایه های بهداشتی و مالی کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص می دهد. یکی از راههای پیشگیری از ابتلای به آن، واکسیناسیون جمعیت در معرض خطر از جمله پرسنل پزشکی است. متأسفانه ایمنی ایجاد شده توسط واکسن کامل نیست و عواملی مثل جنس، سن، شاخص توده بدنی، استعمال سیگار و فاصله زمانی سپری شده از آخرین دوز واکسن بر آن اثر می گذارد. لذا این مطالعه جهت بررسی فراوانی پاسخ ایمنی مناسب در دانشجویان واکسینه شده دانشگاه علوم پزشکی گیلان جهت تعیین میزان دستیابی به اهداف برنامه واکسیناسیون انجام گردید. **روش کار:** در یک مطالعه مقطعی- توصیفی در سال ۸۲ کلیه دانشجویان مشغول به تحصیل در دانشگاه علوم پزشکی گیلان که واکسیناسیون کامل به فاصله زمانی ۰،۱، ۰،۶ ماه علیه هپاتیت B انجام داده بودند، به عنوان نمونه انتخاب شدند. اطلاعات به دو روش مصاحبه و نمونه گیری جمع آوری گردید. از هر فرد یک نمونه خون وریدی جهت سنجش عیار آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B به روش *ELISA Enzyme linked Immunoassay* گرفته شد. اطلاعات به وسیله نرم افزار *SPSS 10* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: از بین ۴۴۳ فرد مورد مصاحبه، ۲۴۵ مورد با سابقه تزریق کامل ۳ دوز واکسن در ماههای ۰،۶، ۱، ۰،۶ وارد طرح گردیدند. محدوده سنی نمونه ها ۵۳-۲۰ سال و میانگین سنی آنان $24/9 \pm 4/5$ سال بود. ۷۴/۷٪ از نمونه ها (۱۸۳ نفر) زن و ۲۵/۳٪ (۶۲ نفر) مرد بودند که ۹۵/۱٪ (۲۳۳ نفر) سطح ایمنی مناسبی نشان داده بودند ($HBs Ab \geq 10 IU/dl$). میزان ایمنی زایی در مردان کمتر بود و مرد بودن با عدم پاسخ ایمنی مناسب رابطه معنی داری داشت ($P < 0/01$). ۲٪ از نمونه ها (۵ نفر) سابقه مصرف سیگار داشتند. سیگاری بودن با عدم پاسخ ایمنی مناسب رابطه معنی داری را نشان می داد ($P < 0/05$). در ۵۶/۲۵٪ از نمونه ها (۱۳۵ نفر) کمتر یا مساوی ۲۴ ماه از تزریق آخرین دوز واکسن می گذشت. فاصله زمانی بیش از ۲۴ ماه از تزریق آخرین دوز واکسن با عدم پاسخ ایمنی مناسب رابطه معنی داری داشت ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به آنکه کادر بهداشتی درمانی جزء گروه پرخطر جامعه از نظر تماس با ویروس هپاتیت B می باشند توصیه می شود ۱ تا ۳ ماه بعد از دریافت ۳ دوز کامل واکسن تحت تیتر *AntiHBs* تا بدین ترتیب افراد دارای پاسخ نامناسب تشخیص داده شده و از احساس کاذب ایمن بودن در میان کادر درمانی و افراد در معرض خطر پیشگیری شود.

واژگان کلیدی: واکسیناسیون - تیتر آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B - دانشجویان پزشکی، گیلان

مقدمه

هپاتیت B به عنوان یک بیماری ویروسی خطرناک، بخش زیادی از سرمایه های بهداشتی و مالی کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص می دهد (۱ و ۲). بر اساس مطالعات مختلف، ۱۷-۵ درصد جمعیت ایران حامل ویروس هپاتیت B (HBV) است (۳ و ۴). انتقال عمدتاً از طریق خون و فرآورده های خونی، سوزن های آلوده و تماس جنسی رخ می دهد (۵). در کادر پزشکی فرو رفتن سوزن آلوده و تماس سطوح مخاطی با مایعات آلوده از راههای مهم انتقال هستند (۶) کادر پزشکی به ویژه پرسنل اورژانس، جز گروههای پرخطر از نظر ابتلا محسوب می شوند (۹-۷).

هپاتیت B به عنوان یک بیماری ویروسی خطرناک، بخش زیادی از سرمایه های بهداشتی و مالی کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص می دهد (۱ و ۲). بر اساس مطالعات مختلف، ۱۷-۵ درصد جمعیت ایران حامل ویروس هپاتیت B (HBV) است (۳ و ۴).

نفر) سابقه بیماری ریوی داشتند. فاصله زمانی، تزریق آخرین دوز واکسن تا زمان نمونه گیری خون بین ۱۴۷/۸۰ - ۱/۶۳ ماه و میانگین آن $29/06 \pm$ ۳۰/۱۲ ماه بود. ۹۵/۱ درصد (۲۳۳ نفر) نمونه های مورد پژوهش پاسخ ایمنی مناسبی داده بودند. محدوده تیتراژ HBS-Ab میان ۰-۳۲۱۷ و میانگین آن $685/27 \pm 662/86$ واحد بود. میانگین سنی افرادی که در گروه با ایمنی نامناسب قرار داشتند $28/67 \pm 5/4$ سال و در گروه با پاسخ ایمنی مناسب $24/77 \pm 4/4$ سال بود ($P < 0/004$). میانگین فاصله زمانی از تزریق آخرین دوز واکسن تا زمان نمونه گیری در گروه با ایمنی نامناسب $35/6 \pm 46/27$ ماه و در گروه با ایمنی مناسب $28/52 \pm 29/28$ ماه بود ($P < 0/04$). پاسخ مناسب در $97/8\%$ زنان و $87/1\%$ مردان ($P < 0/001$)، ۳ نفر سیگاری در مقابل ۲۳۰ نفر غیر سیگاری ($P < 0/05$) مشاهده شد. در ۳ نفر از دانشجویانی که سابقه بیماری ریوی داشتند در مقابل ۲۳۰ نفر از بقیه دانشجویان ($P < 0/05$) پاسخ مناسب دیده شد. آخرین دوز تزریق واکسن در ۱۳۲ نفر از دانشجویان دارای پاسخ مناسب بیش از ۲۴ ماه و در ۹۶ نفر کمتر از ۲۴ ماه بود ($P < 0/025$). ۵۹، ۱۳۷، ۳۳ و یک نفر از دانشجویان دارای پاسخ مناسب به ترتیب نمایه توده بدنی کمتر از ۲۰، ۲۰-۲۵، ۲۵-۳۰، ۳۰-۴۰ داشتند ($P < 0/05$).

بحث

با توجه به توصیه WHO ، با واکسیناسیون عمومی توسط واکسن های موجود می توان از عفونت HBV پیشگیری نمود (۲۸). درنتیج به دست آمده از طرح حاضر ۹۵/۱ درصد دانشجویان واکسینه شده واکنش ایمنی مناسب داشتند که در مقایسه با نتایج به دست آمده از دیگر تحقیقات نتیجه قابل قبولی می باشد. میزان استاندارد ذکر شده برای ایجاد ایمن سازی مناسب ۹۵ درصد (محدوده ۸۰-۱۰۰ درصد) است (۳۱) که در مطالعه ما این مطلوب حاصل گردیده است. در مطالعه امینی و همکاران ، میزان پاسخ دهی مناسب بالغین پس از تزریق سه دوز کامل واکسن به فاصله ۰ و ۱ و ۶ ماه ۹۲/۷ درصد بوده است (۲۲). شکرگزار و شکرکی نیز در تحقیق خود به میزان ایمنی زایی حدود ۹۵/۲ درصد پس از واکسیناسیون در میان بالغین دست یافتند (۲۹). در تحقیقی که توسط گلدبرگ و همکاران بر ۹۴۳ پزشک اورژانس انجام گرفت، ۸۱ درصد پاسخ مناسبی داده بودند (۳۲). بروم و همکاران نیز در تحقیقی که بر ۵۲۸ فرد بزرگسال انجام دادند، ۱۱/۹ درصد پاسخی به واکسیناسیون نداده بودند (۳۳). در مطالعه لوروکس و همکاران ۵ تا ۱۰ درصد پاسخ دهی نامناسب ایمنی پس از واکسیناسیون علیه هیپاتیت B ، گزارش شده است (۳۴). در مطالعه باراش و همکاران نیز که بر ۱۵۴ نفر از کارکنان بهداشت صورت گرفته بود ۷۱ درصد افراد پاسخ ایمنی مناسب نشان داده بودند (۳۵). مطالعاتی که بر پرسنل کادر درمانی در ایران به انجام رسیده است در جدول ۲ به تفصیل آورده شده است که با توجه به آن میزان ایمنی زایی در مطالعات انجام شده بر کادر بهداشتی درمانی در ایران از $95/1\% - 68/6\%$ متغیر بوده است. سطح پاسخ دهی به واکسیناسیون در بالغین در اقوام مختلف و جمعیت‌هایی با فرهنگ های متفاوت فرق می کند (۳۰). این محدوده وسیع تغییر نه تنها می تواند به علت انجام تحقیق بر قومیت‌های مختلف ایران باشد بلکه شرایط مختلف واکسیناسیون و تعداد افراد شرکت داده شده در هر طرح و نمونه های مورد بررسی نیز می تواند و در این امر دخیل باشند. افزایش سن با کاهش میزان پاسخ دهی به واکسیناسیون رابطه معنی داری را نشان می دهد و این امر با نتایج تحقیق امینی و همکاران، (۲۲) هماهنگی دارد. همچنین در تحقیق تولوسا و همکاران (۲۰) کلاسر و همکاران (۲۱) رنجر و همکاران (۱۷). بابا محمودی و شریفی (۱۸) و قریشیان (۱۹) سن در میزان پاسخ دهی ایمنی تاثیر داشت. به نظر می رسد که در بالغین پاسخ ایمنی در نتیجه شرایطی که حاصل تغییرات وابسته به سن می باشد همچون سوء تغذیه، ذخایر ناکافی خونی و تغییرات متابولیک داروها و ... کاهش می یابد (۳۶).

متأسفانه میزان ایمنی زایی واکسن هیپاتیت B کامل نیست (۱۳ و ۱۴). بر اساس مطالعه لوتر و همکاران ۱۰٪ تا ۱۲٪ از کارکنان بهداشتی قادر به تولید میزان مناسب آنتی بادی پس از تزریق واکسن نبودند (۱۵). و منابع متعدد عوامل تاثیرگذار مختلفی مانند جنس، سن، بالا، وجود بیماری مزمن ، استعمال سیگار، نمایه توده بدن (BMI) و فاصله زمانی از دریافت آخرین دوز واکسن را در پاسخ به واکسن هیپاتیت B دخیل دانسته اند (۲۳-۱۶). پس از انجام واکسیناسیون، ۳ نوع برخورد با فرد واکسینه از جهت ارزیابی سطح ایمنی وجود دارد که شامل رها کردن فرد واکسینه شده به حال خود، ارزیابی آنتی بادی ضد هیپاتیت B ۱ تا ۳ ماه (۲۴) یا یک ماه (۲۵) پس از دریافت سومین دوز واکسن و راه سوم ارزیابی سطح آنتی بادی به فواصل معین پس از اتمام واکسیناسیون است (۲۴). با توجه به هزینه چشمگیر واکسیناسیون در دانشجویان پزشکی و احتمال کشف بالاترین سطح آنتی بادی ۳-۱ ماه پس از دریافت سومین دوز واکسن (۲۶) ، و نیز از طرفی بعلت بستگی پایایی Anti-HBs به حداکثر مقدار پاسخ فرد پس از دریافت سومین دوز (۲۷) ، روش دوم شیوه ای در خور توجه به خصوص در مورد ارزیابی سطح ایمنی در میان گروه پرخطر کادر بهداشتی-درمانی می باشد در مطالعه سواد کوهی و حسینیان با توجه به کاهش بقاء ایمنی در ۳۱/۴ درصد از پرسنل، توصیه گردیده است که ۳-۲ ماه پس از واکسیناسیون علیه HBV سطح آنتی بادی چک گردد. تا در صورت افت تیتراژ Anti-HBs به زیر سطح محافظ ($10 \text{ mIU/ml} < \text{HBSAb}$) واکسن یادآور تزریق گردد (۴). با توجه به موارد فوق این مطالعه با هدف تعیین میزان پاسخ ایمنی علیه هیپاتیت B در میان دانشجویان پزشکی واکسینه شده دانشگاه علوم پزشکی گیلان انجام شد.

روش کار

در یک مطالعه مقطعی در سال ۸۲ کلیه دانشجویان مشغول به تحصیل در دانشگاه علوم پزشکی گیلان که واکسیناسیون کامل به فواصل ۶، ۱، ۰ ماه علیه هیپاتیت B انجام داده بودند در تحقیق وارد شدند. دانشجویان جهت شرکت در مطالعه آزاد بودند و اسرار آنها حفظ گردیده و نیازی به درج اجباری نام در پرسشنامه ها نبوده است. روش جمع آوری داده ها شامل دو بخش انجام مصاحبه و نمونه گیری خون بود. طی مصاحبه با افراد اطلاعات دموگرافیک ، زمان شروع و پایان واکسیناسیون و نیز علل احتمالی دخیل در نحوه پاسخ دهی به واکسیناسیون از قبیل قد و وزن، وضعیت استعمال سیگار، فاصله زمانی از دریافت آخرین دوز واکسن و سابقه بیماری‌های خاص (بیماری‌های ریوی، دیابت و...) جمع آوری گردید. سپس از هر فرد یک نمونه خون وریدی جهت اندازه گیری عیار آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی ویروس هیپاتیت B به روش ELISA گرفته شد. پاسخ مناسب ایمنی سطح HBSAb برابر یا بیش از ۱۰ واحد در میلی لیتر و پاسخ نا مناسب آن کمتر از این مقدار در نظر گرفته شد. اطلاعات توسط نرم افزار SPSS 10 مورد تحلیل آماری قرار گرفت. فراوانی افراد با پاسخ ایمنی مناسب علیه HBSAg و نیز فراوانی به تفکیک جنس و نمایه توده بدن و نیز بر حسب سیگاری بودن و فاصله زمانی از تزریق آخرین دوز تزریق واکسن محاسبه شد و ارتباط میان فاکتورهای کمی و کیفی محتمل در میزان پاسخ ایمنی و چگونگی پاسخ ایمنی از طریق آزمون آماری t مستقل و مربع کای مورد ارزیابی قرار گرفت. $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از بین ۴۴۳ نفر از افرادی که مورد بررسی قرار گرفتند، ۲۴۵ مورد دارای معیارهای ورود بودند که ۷۴/۷ درصد (۱۸۳ نفر) آنان زن بودند. محدوده سنی نمونه ها ۵۳-۲۰ سال و میانگین سنی آنها $24/9 \pm 4/5$ سال بود. ۲٪ از نمونه ها (۵ نفر) سابقه مصرف سیگار داشتند. تعداد مصرف سیگار ۱۵-۴ نخ در روز بود و طول مدت مصرف سیگار آنها ۱۰-۱ سال بوده است. ۱/۲٪ از نمونه ها (۳)

جمعیت مورد مطالعه و بالطبع کم بودن حجم افراد مبتلا به بیماریهای زمینه ای بوده است .

نتیجه گیری

واکسن هیپاتیت B در ایران به خوبی توانسته است در ایمنی زایی افراد موفق عمل نماید. بنابراین ادامه واکسیناسیون علیه HBV در برنامه گسترده ایمن سازی در ایران بهترین شیوه جهت کنترل عفونت HBV می باشد. و جهت تست سرولوژی جهت ارزیابی ایمنی نیز بسیار موثر می باشد.

جدول ۱. تحقیقات انجام شده بر کادر درمانی در ایران . فراوانی مطلق و نسبی واحد های مورد پژوهش بر حسب پاسخ ایمنی مناسب یا نامناسب.

محققین	سال	محل	تعداد افراد مورد مطالعه قرار گرفته اند	پاسخ ایمنی مناسب (%)	پاسخ نامناسب ایمنی (%)
سوادکوهی و حسینیان(۳)	۱۳۸۲	بابل	۱۳۲ نفر	۶۸/۶	۳۱/۴
جانبخش و همکاران (۱۴)	۱۳۸۲	کرمانشاه	۱۳۸ نفر	۶۹/۶	۳۰/۴
رنجبر و همکاران (۱۸)	۱۳۸۰	همدان	۱۳۰ نفر	۸۸/۷	۱۱/۳
بایامحمودی(۱۹)	۱۳۷۸	قائم شهر	۱۸۳ نفر	۸۶	۱۴
شریفیان و قریشیان (۱۷)	۱۳۷۶	یزد	۲۷۲ نفر	۵۸/۸	۴۱/۲
مطالعه حاضر	۱۳۸۳	رشت	۲۴۵ نفر	۹۵/۱	۴/۹

میزان ایمنی زایی در مردان به طور معنی داری نسبت به زنان کمتر بود ($P<0/01$) که این مطلب با تحقیق باراش و همکاران (۲۰) هماهنگی ندارد. در تحقیق شین و همکاران (۳۷) و مطالعه جانبخش و همکاران(۱۴) نیز هیچ اختلاف معنی داری بین دو جنس یافت نشده است. اما با نتایج حاصل از مطالعه تولوسا و همکاران (۲۰) که بر ۸۲۷ نفر از پرسنل درمانی انجام گرفته است، تحقیق گلاسر و همکاران (۲۱) که بر ۴۸ دانشجوی پزشکی انجام شده است، مطالعه رنجبر و همکاران(۱۷)، بایامحمودی و شریفی(۱۸) و قریشیان(۱۹)، مطابقت دارد که در آن مطالعات هم جنس در میزان پاسخ دهی ایمنی تاثیر داشته اند. در تحقیق حاضر استعمال سیگار نیز به طور معنی داری ($P<0/05$) میزان ایمنی زایی را کاهش داده است. نتایج تحقیق ما با تحقیق تولوسا و همکاران (۲۰) و مطالعه رنجبر و همکاران (۱۸) هماهنگی داشته است ولیکن با تحقیق باراش و همکاران(۳۵) و مطالعه جانبخش و همکاران (۱۴) هماهنگی ندارد. در تحقیق حاضر افزایش BMI با کاهش میزان پاسخ دهی هیچ رابطه معنی داری نشان نداده است رنجبر و همکاران نیز به همین نتیجه دست یافته اند، اگرچه این امر برخلاف نتیجه مطالعه تولوسا و همکاران (۲۰) بود که به رابطه معنی داری بین این دو متغیر دست یافته اند. هر چند این تفاوت در مطالعه حاضر می تواند به علت کم بودن تعداد افرادی باشد که با BMI در حد بالا و بسیار بالا در این تحقیق وارد گردیده بودند. افزایش فاصله زمانی تزریق آخرین دوز واکسن تا زمان نمونه گیری با کاهش پاسخ ایمنی رابطه معنی داری داشته است ($P<0/05$)، که این امر در تحقیق امینی و همکاران (۲۲) و داویلا و همکاران (۲۳)، نیز به اثبات رسیده است. هیچ رابطه معنی داری بین سابقه بیماری مزمن و میزان پاسخدهی وجود نداشت که شاید علت این مسئله، جوان بودن

REFERENCES

۱. ملک زاده رضا ، خطیبیان مرتضی ، رضوان حوری. هیپاتیت ویروسی در جهان و ایران: اپیدمیولوژی ، تشخیص، درمان و پیشگیری. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۶، شماره ۴ صفحات ۱۸۳ تا ۲۰۰.
2. Martin P. The Evolving Epidemiology and Natural History of Hepatitis B.HBV 2005:Where have we been , Where are we going?.CCO Expert Viewpoint. 2005;3-6
۳. سواد کوهی رحیم، حسینیان محمدعلی. سطح خونی Anti-HBs در پرسنل بیمارستان کودکان امیرکلا ۱۳۸۰. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۸۲، سال پنجم: صفحات ۳۸ تا ۴۲
4. Zali MR, Mohammad K, Farhadi A, et al. Epidemiology of Hepatitis B in Islamic Republic of Iran. East Meditterr Health J. 1996 2;290-298
5. Grob P. Introduction to epidemiology and Risk of Hepatitis B .Vaccine 1995 13 suppl; 14-15
۵. آهنی کمانگر الهام، عطاپور منیژه، صناعی مقدم اسماعیل و همکاران. بررسی شیوع مارکرهای سرمی هیپاتیت B و C در پزشکان متخصص و دندانپزشکان شهر کرمان ۱۳۷۹-۱۳۸۰. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۱۳۸۲، سال دهم: صفحات ۲۴۰ تا ۲۴۵

7. Noppornpanth S, Sathirapongsasuti N, Chongrisawat V, Poovorawan V. Detection of HBs Ag and HBV DNA in serum and Saliva if HBV carriers. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2000 31(2): 419-21.
8. Mikulich VJ, Sehriger DL. Abridged version of the updated US public health service guidelines for the management if occupational exposures to hepatitis B -virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus and recommendations for post exposure prophylaxis. Ann Emerg Med. 2002 39(3); 321-80.
9. Moran GJ. Emerhancy Department management of blood and body fluid exposures. Ann Emerg Med. 2000 35(1); 42-62 .
10. De Vries B, Cossart YE. Needlestick injury in medical students. Med J Aust. 1994 160; 398 – 400
11. Laoratory center for disease control Preventing the transmission of bloodborne pathogens in health care and public service settings. Can Commun Dis Rep. 1997 23 suppl:1-52
12. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. Am J Prev Med. 1998 15; 1-8.
۱۳. حبیبیان رویا. بررسی ایمنی واکسن هپاتیت B در شاغلین حرف پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد ۱۳۸۲، سال پنجم: صفحات ۴۱ تا ۴۶
- ۱۴-جانبخش علیرضا، حاتمیحسین، صیاد بابک و همکاران، پاسخ ایمنی علیه واکسیناسیون هپاتیت B در کارکنان مراکز بهداشتی درمانی کرمانشاه، ایران. بهبود ۱۳۸۲، سال ۷: صفحات ۴۸ تا ۵۳.
15. Louther J , Feldman J, Rivera P , et al .Hepatitis B vaccination program at a New York City hospital: seroprevalence, seroconversion, and declination . Am J infect control .1998 26(4); 423-7.
16. Havlichek d Jr, Rosenman K, Simms M , et al. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. Am J infect Control 1997 25(5); 418-20.
۱۷. شریفی محمد رضا ، قریشیان سید محمود. ارزیابی اثر واکسیناسیون هپاتیت B در پرسنل بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد، ۱۳۷۶، سال پنجم: صفحات ۱۰ تا ۱۴
۱۸. رنجبر میترا ، کرامت فریبا ، کشاورز فاطمه. میزان ایمنی زایی واکسن هپاتیت B در پرسنل بیمارستان سینا شهر همدان ۱۳۸۰. مجله بیماری های عفونی و گرمسیری ایران ۱۳۸۱، سال هفتم: صفحات ۵۵ تا ۵۸.
۱۹. بابا محمودی فرهنگ . بررسی سطح آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در کارکنان پرستاری بیمارستان رازی قائم شهر در تابستان ۱۳۷۸ و تغییرات آن با گذشت زمان از واکسینه شدن علیه این ویروس مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۷۹، سال دهم: صفحات ۴۸ تا ۵۲.
20. Tolosa Martinez N, Tenias Burillo GM, Perez Bermudez B, et al. Factors associated with inadequate response to hepatitis B vaccination in health care personnel. Rev Esp Salud Publica .1998 72(6); 509-15.
21. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, et al. The influence of Psychological stress on the immune response to vaccines. Ann N Y Acad Sci. 1998 840; 649-55.
22. Amini S, Andalibi S, Mahmoodi M. Anti-HBs Response and its Protective Effect in Children and Adults Receiving Hepatitis B Recombinant Vaccine, in Tehran. Iran J Med Sci. 2002 27(3); 101-105.
23. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, et al: Persistence of anti-HBs in children Vaccinated against viral hepatitis B in the first year of Life: Follow up at 5 and 10 years. Vaccine 1996 14(6); 1503-5.

24. Shiv K, Sarin O, Okada K. Vaccination Against Hepatitis B: Current Challenges for Asian Countries and Future Directions, *Hepatitis B Virus, Infection: Prevention and Therapy* , Hepatitis B and C Carrier to Cancer. Arcourt India .2002 1; 111-25.
25. Ann Fagan E, Harrison TJ. Hepatitis B and Hepatitis D Viruses, *Viral Hepatitis*. BIOS.2000 1;125.
26. Thampson S, Ruff TA. Hepatitis B Vaccination: What are the current international recommendations? . *Clin Immunother* .1995 3; 15-26.
27. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of Specific antibodies after hepatitis B vaccination . *J Hepatol* . 1988 6; 201-207
28. Centers for Disease Control and Prevention, Vaccine fact sheet, 2001 Dec 1, Available from: www.cdc.gov/ncidod/disease/hepatitis/b/factvax.htm.
29. Shokrgozar M.A, Shokri F. HLA-Associated antibody response to recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian adults. *Iran J Med Sci*.1999 24(3, 4); 98-103.25
30. Poland GA, Shefer AM, McCauley M, et. al. Standards for Adult Immunization Practices, *American Journal of Preventive Medicine*, 2003 25(2); 144-150.
31. Centers for Disease Control and Prevention, Hepatitis B and Hepatitis B vaccine, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease* , Revised December 2003 , Available from: www.cdc.gov/nip .
32. Goldberg R, Thomas H, Kuhn G, et al. Antibody titers to hepatitis B surface- antigen among vaccinated emergency physicians: these years experience with a wellness booth. *Ann Emerg Med* .1999 Feb 33(2); 156-9.
33. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, et al. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA*.1993 270(24);2931-4.
34. Leroux – Roels G, Cao T , De Knibber A, et.al. Prevention of hepatitis B infections: Vaccination and its limitations. *Acta Clin Belg*. 2001 Jul-Aug 56(4);209-19
35. Barash C, Conn MI, DiMarino AJ, et al. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Intern Med* .1999 159(13); 1481-3.
36. Wick G, Jansen-Durr P, Berger P, et al. Diseases of aging. *Vaccine*. 2000 18(16);: 1567-83.
37. Shin BM, Jeong KW. Distribution of anti-HBs levels in Korean adults. *Yonsei Med J*. 2000 41(1); 40-8.