

اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در کودکان واکسینه شده ۱۲ تا ۲۴ ماهه شهرستان سنندج

اسد. فتح پور^{۱*}، سیروس همت پور^۲، ابراهیم قادری^۳

۱. متخصص کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۲. متخصص کودکان

۳. پزشک عمومی، مدیر گروه واحد پیشگیری و مبارزه با بیماریهای دانشگاه علوم پزشکی کردستان

* نشانی برای مکاتبه: سنندج، خیابان کشاورز، بیمارستان بعثت، بخش کودکان، Ebrahimghadari@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: ملاک ایجاد ایمنی مناسب در واکسیناسیون هپاتیت B، ایجاد سطح مناسب HBsAb در سرم است که هر چه غلظت آنتی بادی تولیدی بیشتر باشد ایمنی حاصله مناسب تر است لذا بررسی سطح ایمنی ایجاد شده بعد از واکسیناسیون جهت بررسی کارایی واکسیناسیون لازم است. هدف از این مطالعه بررسی سطح HBsAb بعد از واکسیناسیون در کودکان واکسینه شده ۱۲ تا ۲۴ ماهه شهرستان سنندج است.

روش کار: نوع مطالعه توصیفی مقطعی بود. نمونه گیری با روش ساده و در مورد کودکانی انجام شد که دارای شرایط ورود به مطالعه را داشتند. پس از نمونه گیری خون از افراد، با روش الیزا و بطور کمی با استفاده از کیت ساخت شرکت RADIM ایتالیا اندازه گیری شد. بعد از جمع آوری اطلاعات، داده ها به رایانه وارد شده و توسط نرم افزار SPSS 13 و آزمون آماری کای دو و T تست مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه ۲۲۵ نفر شامل ۱۲۱ پسر (۵۳/۸٪) و ۱۰۴ دختر (۴۶/۲٪) مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه افراد شهری دارای میزان سزارین بیشتری نسبت به افراد روستایی بودند ($P < 0/05$). میانگین سطح آنتی بادی ضد هپاتیت B $165/8 \pm 140/6$ IU/L بود. از این افراد ۱۵ نفر (۶/۷٪) بدون پاسخ موثر ایمنی، ۸۷ نفر (۳۸/۷٪) دارای پاسخ ایمنی محافظت کننده و ۱۲۳ نفر (۵۴/۷٪) دارای پاسخ خوب بودند. رابطه معنی داری بین محل جنس با سطح آنتی بادی ضد هپاتیت یافت نشد. نتیجه گیری: براساس نتایج مطالعه فوق و بررسی مطالعات سایر نقاط دنیا میتوان بر موثر بودن واکسن هپاتیت B در نوزادان شهرستان سنندج تاکید کرد و مطمئن بود که مراحل اجرایی این واکسیناسیون به درستی در حال انجام است.

واژگان کلیدی: هپاتیت B، واکسیناسیون، ایمنی زایی

مقدمه

است. در کشور ما میزان شیوع بین ۱/۵ تا ۶٪ متفاوت گزارش شده است (۱۴-۱۲ و ۶).

از سال ۱۹۹۱ بنا به توصیه سازمان جهانی بهداشت بسیاری از کشورهای جهان از جمله ایران، تزریق واکسن هپاتیت B را در برنامه روتین واکسیناسیون همگانی کشوری خویش جای دادند که با تفاوت بسیار اندک برنامه ها، به صورت تزریق عضلانی (۰/۵ میلی لیتر = ۱۰ میکروگرم) در نوزادان در بدو تولد، ۲ و ۶ ماهگی انجام میشود (۱۷-۱۵). در حال حاضر درمان قاطعی برای عفونت حاد یا مزمن هپاتیت B وجود ندارد ولی واکسیناسیون در نوزادان میتواند از شیوع این بیماری بکاهد (۶). توان ایمنی زایی این واکسن حدود ۸۵ تا ۹۹ درصد است (۱۹ و ۱۸) ولی عواملی میتواند روی سطح ایمنی ایجاد شده و طول مدت آن تاثیر داشته باشد (۲۳-۲۰ و ۱). در مقالات مختلف میزان عدم پاسخ مناسب ایمنی به این واکسن حدود ۵ تا ۱۵٪ در شیرخواران ذکر شده است (۱).

ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از شایعترین عفونتهای ویروسی در سطح جهان می باشد (۱ و ۲). حدود دو میلیارد نفر با این عفونت تماس پیدا کرده و بیش از ۵٪ مردم جهان حامل مزمن هپاتیت B هستند (۶-۳) که حدود ۲۵ درصد از آنان سرانجام به طرف بیماری مزمن کبدی به صورت هپاتیت مزمن، سیروز یا کارسینوم کبدی پیشرفت میکنند (۱۱-۷). کسب عفونت سبب ایجاد طیف وسیعی از علائم و نشانه ها به صورت هپاتیت حاد یا بدون زردی، هپاتیت فولمینانت و یا ناقل مزمن بدون علامت گردد که علاوه بر احتمال خطر کسب عوارض دراز مدت کبدی، میتوانند به عنوان منابع ویروس در آلوده سازی سایرین عمل نمایند (۱۲-۷). میزان شیوع عفونت مزمن HBV در نقاط مختلف دنیا از ۰/۵ تا ۲۵٪

اختصاصی با شیر مادر ۵/۶ (±۰/۹) ماه بود. از ۱۴۸ کودک شهری (۳۳٪) ۴۹ نفر و از ۷۷ کودک روستایی (۱۷٪) ۱۳ نفر با سزارین به دنیا آمده بودند ($P < 0/007$).

میانگین سطح آنتی بادی ضد هیپاتیت B $165/8$ IU/L (±۱۴۰/۶) بود. از این افراد ۱۵ نفر (۶/۷٪) بدون پاسخ موثر ایمنی (۸ پسر و ۷ دختر)، ۸۷ نفر (۳۸/۷٪) دارای پاسخ ایمنی محافظت کننده (۴۴ پسر و ۴۳ دختر) و ۱۲۳ نفر (۵۴/۷٪) دارای پاسخ خوب (۶۹ پسر و ۵۴ دختر) بودند. رابطه معنی داری بین جنس با سطح آنتی بادی ضد هیپاتیت یافت نشد.

بحث

نتایج مطالعه نشان داد که ۹۳/۳ درصد کودکان مورد مطالعه با تزریق داخل جلدی واکسن هیپاتیت B ایمنی پیدا کرده اند. در یک مطالعه کنترل شده در کشور بلژیک بر روی کودکان ۶-۱ ساله انجام گرفت ، ۵ سال پس از واکسیناسیون هیپاتیت B با واکسن نوترکیب مربوط به مؤسس Smith ، حدود ۹۷٪ از کودکان هنوز دارای anti-HBs - anti در حد ایمنی محافظتی بودند (۴۳٪). مطالعه ای در تایلند نشان داد که ۷۱/۴٪ کودکان بین سنین ۱۰-۱ سال دارای anti-HBs بودند (۴۴٪). در مطالعه ای در زنجان سطح HBsAb در کودکانی که سه دوز واکسن هیپاتیت B را تا سه سال قبل تزریق کرده بودند در ۹۸٪ کودکان مناسب بود (۲۳٪) و در مشهد اثر بخشی واکسن هیپاتیت B ۸۱٪ محاسبه گردید (۴٪). در مطالعه Hilton در لندن این میزان ۸۰٪ (۴۸٪) و در یمن ۸۳/۵٪ (۴۹٪) بود. یکی از دلایل این تفاوت میتواند ناشی از نوع واکسن استفاده شده در آن کشور باشد ولی نتایج تقریباً مشابه هم هستند.

در مطالعه ای در بابل در ۸۷/۷٪ کودکان دارای واکسیناسیون منظم و در ۸۶/۷٪ کودکان با واکسیناسیون نامنظم و در کل در ۸۷/۶٪ کودکان سطح HBsAb مساوی یا بیشتر از ۱۰ IU/Lit (سطح محافظت کننده) بود. از این تعداد ۲۸/۸٪ تیتراژ ۱۰ تا ۱۰۰ IU/Lit و ۵۸/۸٪ تیتراژ مساوی و بیشتر از ۱۰۰ IU/Lit داشتند. و ۱۲/۴٪ کودکان دارای تیتراژ زیر ۱۰ IU/Lit بودند. متوسط تیتراژ آنتی بادی در گروه سنی ۱ تا ۲ سال در این مطالعه ۳۷۹/۶ IU/Lit و در گروه سنی ۵ تا ۶ ساله ۳۴۰ IU/Lit بود (۴۵٪). در مطالعه ما این مقادیر به ترتیب ۳۸۸/۷، ۵۴۴/۷ و ۶/۷٪ بود که نسبت به آن مطالعه نتایج بهتر بوده است.

نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه دیگری که در سال ۷۴-۷۵ در شهرستان سنندج انجام شده بود مطابقت دارد که در آن سال میزان سطح سرمی محافظت کننده در حدود ۹۲/۶٪ گزارش شد (۴۶ و ۴۷).

در مطالعاتی ذکر شده است که عوامل مختلفی بر تولید آنتی بادی HBs متعاقب واکسیناسیون در کودکان تاثیر دارند که میتوان به سن و وزن زمان تولد اشاره کرد (۵۱ و ۵۰). در مطالعه ای که توسط اسماعیلی و همکارانش انجام شد میزان تولید HBsAb در کودکان با وزن تولد کم پایینتر از کودکان دارای وزن تولد طبیعی بود (۶) که این مسئله در مطالعات دیگری نیز نشان داده شده است (۵۳ و ۵۲) و البته مطالعات دیگری این مسئله را تایید نکرده اند (۵۶-۵۲). در این مطالعه بین جنسیت و میزان تولید آنتی بادی تفاوت معنی داری وجود نداشت که مطالعات دیگر نیز این هماهنگی را تایید کرده اند (۵۲ و ۵۰، ۶).

ملاک ایجاد ایمنی مناسب در واکسیناسیون با HBV، ایجاد سطح مناسب HBsAb در سرم است که هر چه غلظت آنتی بادی تولیدی بیشتر باشد ایمنی حاصله مناسب تر است (۱۸ و ۱۰) لذا بررسی سطح ایمنی ایجاد شده بعد از واکسیناسیون جهت بررسی کارایی واکسیناسیون لازم است. هدف از این مطالعه بررسی سطح HBsAb بعد از واکسیناسیون در کودکان واکسینه شده ۱۲ تا ۲۴ ماهه شهرستان سنندج است.

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی انجام شد. باتوجه به اینکه نسبت برآورده شده در مطالعات دیگر ایمنی زایی حدود ۹۵٪ بوده و با در نظر گرفتن ۵٪ خطا و با سطح اطمینان ۹۵٪ حجم نمونه ۲۲۵ نفر برآورد گردید.

کلیه مراکز بهداشتی درمانی سطح شهرستان سنندج به عنوان خوشه در نظر گرفته شده و از هر خوشه نمونه گیری به روش نمونه گیری ساده انجام شد. از هر خوشه ۷ کودک بررسی شدند. با توضیح دلیل انجام آزمایش به والدین کودک، در صورت رضایت پرسشنامه توسط پرسشگر پر شد. ۳-۴CC خون وریدی از کودک گرفته شده و سرم آن به آزمایشگاه مرکزی دانشگاه منتقل و با روش الیزا آنتی بادی تیتراژ شد (در نگهداری و انتقال نمونه سرم شرایط لازم رعایت شده است). تیتراژ آنتی بادی ضد HBsAg با روش الیزا و بطور کمی با استفاده از کیت ساخت شرکت RADIM ایتالیا اندازه گیری شد. تیتراژ کمتر از ۱۰ IU/L به عنوان نامناسب، مقادیر مساوی یا بیشتر از ۱۰ IU/L و کمتر از ۱۰۰ به عنوان سطح محافظت کننده و مقادیر بیشتر و مساوی ۱۰۰ به عنوان پاسخ خوب تلقی میشود. کودکانی که سابقه دریافت خون یا ایمونوگلوبولین یا نقص ایمنی ثابت شده داشتند و یا مادر آنها به هیپاتیت مبتلا بود از مطالعه خارج شدند. بعد از جمع آوری اطلاعات، داده ها به رایانه وارد شده و توسط نرم افزار SPSS 13 و آزمون آماری K-Square و t تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری اختلاف ها روی $P < 0/05$ قرار داده شد. خونگیری از افراد با رضایت کامل آنها و با رعایت شرایط آسپتیک انجام شد و نتیجه آزمایش موارد بدون سطح ایمنی محافظت کننده جهت تزریق دوز بوسنر در اختیار مراکز بهداشتی درمانی قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه ۲۲۵ نفر شامل ۱۲۱ پسر (۵۳/۸٪) و ۱۰۴ دختر (۴۶/۲٪) مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۴۸ نفر (۶۵/۸٪) در شهر و ۷۷ نفر (۳۴/۲٪) در روستا زندگی میکردند. تعداد ۲۱۹ (۹۷/۳٪) در زایشگاه، ۴ نفر (۱/۸٪) در تسهیلات زایمانی و ۲ نفر (۰/۹٪) در منزل متولد شده بودند. ۲۲۳ نفر (۹۹/۱٪) در بدو تولد ترم و ۲ نفر (۰/۹٪) پره ترم بودند. بیشترین نوع زایمان با تعداد ۱۶۳ نفر (۷۲/۴٪) با روش طبیعی بود. ۱۹۷ نفر (۸۷/۶٪) اختصاصاً از شیر مادر، ۷ نفر (۳/۱٪) از شیر خشک و ۲۱ نفر (۹/۳٪) از هر دو استفاده میکردند. از این تعداد ۲۰۵ نفر (۹۱/۱٪) در حین مطالعه دارای افزایش وزن، ۱۲ نفر (۵/۳٪) توقف وزن گیری و ۸ نفر (۳/۶٪) کاهش وزن گیری داشتند. میانگین وزن تولد ۳۱۹۹/۵ گرم (±۵۰/۱)، میانگین وزن فعلی ۱۰۲۹۹/۷ گرم (±۱۴۵۵/۷) و میانگین شیردهی

در مطالعه ما ۶/۷٪ افراد دارای تیتر آنتی بادی محافظت کننده نبودند. در مطالعات دیگر از علل عدم ایجاد ایمنی، اشکال در تزریق، خرابی واکسن، تکنیک غلط، سطح اقتصادی پایین، سن بالا و نقص سیستم ایمنی ذکر شد (۴۹ و ۲۳، ۳). گذشت زمان نیز یکی از مواردی است که باعث کاهش سطح ایمنی نسبت به هیپاتیت B بعد از واکسیناسیون میشود هرچند این کاهش در مطالعات مختلف متفاوت بوده است و با توجه به اینکه مطالعه ما در گروه سنی پایینتری نسبت به مطالعات دیگر انجام شده است بنظر نمی رسد گذشت زمان دخیل بوده باشد. در مطالعه ای که در سندج انجام شد تیتر آنتی بادی ضد هیپاتیت B در نوزادان و کودکان واکسینه شده پس از گذشت ۵ سال مورد مقایسه قرار گرفت ۴۸/۴٪ از کودکان مورد مطالعه بعد از گذشت ۵ تا ۶ سال از تکمیل واکسیناسیون علیه HBV با واکسن HBV ، فاقد ایمنی همورال محافظتی بودند (۴۷ و ۴۶). در این مطالعه تفاوت معنی داری بین سطح ایمنی نسبت به هیپاتیت B با محل زندگی کودکان یافت نشد که این مسئله نشاندهنده عدم تفاوت آرایه خدمات مناسب در شهر و روستاهای این شهرستان می باشد.

نتیجه گیری

براساس نتایج مطالعه فوق و بررسی مطالعات سایر نقاط دنیا میتوان بر موثر بودن واکسن هیپاتیت B در نوزادان شهرستان سندج تاکید کرد و مطمئن بود که مراحل اجرایی این واکسیناسیون به درستی در حال انجام است.

تشکر و قدر دانی

با تشکر از آقای مسلم ملک محمدی، جناب آقای غریبی، ریاست محترم مرکز بهداشت شهرستان سندج جناب آقای دکتر پیر فلاح، مدیر گروه بیماریهای مرکز بهداشت سندج جناب آقای دکتر خضری، آقای محمدی و جناب آقای امانی که در انجام این مطالعه ما را یاری دادند.

REFERENCES

1. Chang MH. Poor response to HBV vaccination and strategies to enhance immunogenicity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19:131-132.
2. زالی محمد رضا، محمد کاظم، نوربالا محمد، نوری نیر بابک، شهرآز سعید، محرز مینو، شرافت کاظم زاده رویا، میزان مثبت شدن آزمون سرمی HBsAg به دنبال واکسیناسیون سراسری هیپاتیت B در ایران. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اصفهان*، سال ۷، شماره ۴، ۱۳۸۱، ۳۰۴-۳۰۶.
3. Chang MH. Postnatal Infections of the Liver: Viral Hepatitis. In Walker et al. eds. "Pediatric Gastrointestinal Disease", BC Decker Inc, 4th ed Halmiton, 2004.
4. آذر کار زهره. اثر بخشی واکسن هیپاتیت B در کودکان ۱۲ تا ۱۶ ماهه زیر پوشش مراکز بهداشتی در مانی مشهد. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمت بهداشتی درمانی قزوین*، شماره ۲۹، زمستان ۱۳۸۲، ۳۸-۴۱.
5. Nicolaos CT, Riccardo V, Giuseppe P, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e Antigen- Negative/ Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1999;29(3):889-96.
6. اسماعیلی دوکی محمد رضا، زاهد پاشا یدالله، مهدوی علی، حاجی احمدی محمود. مقایسه تاثیر واکسیناسیون هیپاتیت B در نوزادان کم وزن و طبیعی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل*، سال ۵، شماره ۲، بهار ۱۳۸۲، ۱۴ تا ۱۸.
7. Cherry Id, Nielsen K, Vargas J. Textbook of pediatric infectious disease. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 1685- 1702.
8. صفار محمد جعفری، رضایی محمد صادق. دوام و خاطره ایمنی واکسن هیپاتیت B ده سال پس از واکسیناسیون همگانی در دوران نوزادی. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان*، سال ۵، شماره ۱، زمستان ۱۳۸۲، ۶۳-۷۱.
9. Grob P, Hallaver J, Kane M, McCloy E, Meheus A, Roure C, et al. Hepatitis B: a serious public health threat. *Vaccine* 1998; 16(Supp): 1-2.

10. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Hollinger FB, Purecell RH, Gerin JL, Genem DE, Feinston SM, editors. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 103-169.

11. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993 May;12(5):433-7.

۱۲. ناصر، ابراهیمی دریانی، همکاران. هپاتیت ویروسی و اتوایمون. تهران: نشر طبیب، ۱۳۷۸: ۱۶-۱۸.

۱۳. پاشاپور نادر، گل محمدلو سریه . بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت در برنامه واکسیناسیون کشوری، مجله سازمان نظام پزشکی، شماره ۱۳۷۸، ۱۳۷۸(۲): ۱۳۱-۱۲۸.

۱۴. رضوان ج. اپیدمیولوژی هپاتیت ویروسی در ایران. مجله گوارش، ۱۳۷۷: ۱۳ و ۱۴، ۱۹.

15. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997 Aug-Sep;15(12-13):1338-40.

۱۶. گویا محمد مهدی، زهرایی سیدمحسن، استقامتی عبدالرضا، سالار آملی مسعود، عبدلی یقینی فاطمه، بابایی عباسعلی. برنامه و راهنمای ایمن سازی. ویرایش ششم، ۱۳۸۳، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، چاپ سوم، ۴-۱۷.

17. Committee on infectious disease. American Academy of pediatrics Universal Hepatitis B Immunization. *Pediatrics* 1992; 89: 795-800

18. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK, et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infant at 2, 4, 6 months of age. *Ped Inf D J* 1996; 5(15): 590-596

19. Maurean M, Jonas MD. *Viral hepatitis walker pediatric gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis, management*, 3rd ed; Mosby 2000: 939-64.

20. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 63-75.

21. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: Implication for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-1027.

22. Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Aug;21(8):793-5.

۲۳. کاظمی علینقی، عزیزی نعمت. بررسی میزان تاثیر پذیری واکسیناسیون هپاتیت B بعد از سه دوز واکسن در کودکان شهر زنجان در سال ۱۳۷۶. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمت بهداشتی درمانی زنجان، شماره ۲۲، بهار ۱۳۷۷: ۵-۱۰.

24. Koziel MJ, Siddigui A. Hepatitis B virus. IN: Mandell GL, Bennett JE. *Principles and practice of infectious disease*. 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:1864-91.

25. Jules L, Dienstang, Dienstang LJ, Isselbacher KJ, Acute viral hepatitis . IN: Kasper DL, Harrison TR. *Harrisons principles of internal medicine*. 16th edition; vol III: 1822-1855.

۲۶. بررسی اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان امیر کبیر در سال ۱۳۷۷.

27. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, Hall DB, Fitzgerald MA, Harpster AP et al.. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik people. *JAMA* 1989;261:2362.

28. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the USA through universal childhood vaccination : recommendation of the immunization practices advisory committee (acip): MMWR. 1991;41:1.
29. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2: 1099.
30. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY et al. Prevention of the HBSAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBSAg and HBeAg by administration of double blind randomized placebo- controlled study. Lancet 1984;1:921.
31. Lek AS. Prevalence of isolated Ab to hepatitis B core Ag in an area endemic for hepatitis B virus infection: implication in hepatitis B vaccination programs hepatology 2003; 8:766.
32. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997 Jun 26;336(26):1855-9.
۳۳. حاتمی حسین، اپیدمیولوژی و کنترل هپاتیت ویروسی. حاتمی حسین، رضوی منصور، افتخار اردبیلی حسن، مجلسی فرشته، سیدنوزادی محسن، پریزاده محمدجواد. کتاب جامع بهداشت عمومی، جلد دوم، انتشارات ارجمند، تهران، ۱۳۸۳، چاپ اول، ۸۵۷-۸۸۵.
34. Propst T, Propst A. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patient is superior in Ab response to intramuscular or subcutaneous vaccination. AM J Kidney dis 2000;32:101-104.
35. Miller ER, Alter MJ, Tokars JJ. Preventive effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patient. AM Journal kidney disease 1999;33:356.
36. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med. 1986 Jul 24;315(4):209-14.
۳۷. بهایتا ر، ایچپهیوجانی، ترجمه دکتر نوید اسفندیاری. هپاتیت ویروسی، انتشارات تیمورزاده، تهران، چاپ اول، ۱۳۷۸-۱۳۷۰.
38. Jules L. Dinstag, Kurty. Issulbacher: Acute viral Hepatitis In: In: Kasper DL, Harrison TR. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005; 1677-1699.
39. Suyder J.D, Pickerg L.K. Hepatitis B. In: Cherry I, Nielsen K, Vargas J. Textbook of pediatric infectious disease. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998:909-912.
40. Cassidy W. School-based adolescent hepatitis B immunization programs in the United States: strategies and successes. Pediatr Infect Dis J 1998 Jul;17(7):43-6.
41. Yen Y-H, Chen C-H, Wang J-H, Lee C-M, Changchien C-S, Lu S-N. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan). Liver International 2005; 25(6):1162-8.
۴۲. ملک زاده رضا، خطیبیان مرتضی، رضوان حوری. هپاتیت ویروسی در جهان و ایران. اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری، مجله علمی نظام پزشکی، ۱۳۷۶، شماره ۴، دوره پانزدهم: ۲۰۰-۱۸۳.
43. Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B. Long term persistence of Ab induced by vaccination and safety follow up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adult. Journal of Medical Virology. 2001;65:6-13

44. Poovarawan Y, Theamboonlers A, Hirsch P, Vimolket T et al . Persistence of Ab to the surface Ag of the hepatitis B virus in children subjected to the EPI. Including hepatitis B vaccine, in Thailand. Annual tropical Medical Parasitology. 2003;94:615-621.

۴۵. اسماعیلی دوکی، سیدکلال فرشته. بررسی سطح خونی Anti HBs در کودکان واکسینه شده بر علیه هیپاتیت B مراجعه کننده به بیمارستان کودکان میرکلا شهرستان بابل. فصلنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، سال ۶، شماره ۲۴، ۱۳۸۱، ۴۵-۴۹.

۴۶. مانی عبدا... پایداری ایمنی محافظتی علیه ویروس هیپاتیت B در کودکان واکسینه شده سنندج در سال ۸۱-۸۰.

۴۷. امانی عبدا... ارزیابی عدم پاسخ دهی نوزادان به واکسن نوترکیب هیپاتیت B پایان نامه کارشناسی ارشد. ۷۵-۱۳۷۴.

48. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. BMJ 2002 September 14; 325(7364): 569.

49. Sallam TA, Alghsham HM, Ablohom AA, Alarosi MS, Almotawakel RE, Farea NH, Mosleh AA. Immune response to Hepatitis B vaccine among children in Yemen. Saudi Med J 2005 Feb;26(2):281-4.

50. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpfer K et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. Pediatrics 1999 Feb;103(2):E14.

51. van Steenberghe JE, Leentvaar-Kuijpers A, Baayen D, Dukers HT, van Doornum GJ, van den Hoek JA, Coutinho RA. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam, 1993-1998. Vaccine 2001 Oct 12;20(1-2):7-11.

52. Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D, Sabanty W. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Eur J Pediatr 1999 Apr;158(4):293-7.

53. Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, McMahan B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. Pediatr Infect Dis J 1998 Feb;17(2):116-9.

54. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 Sep;77(2):135-8.

55. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. Acta Paediatr 1998 Mar;87(3):336-8.

56. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al. The preterm infants antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. Vaccine 1998; 16(17): 1646-9.