مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
دوره چهاردهم ، شماره دوم ، تابستان ۱۳۸۵، صفحات ۲۸-۲۳

بررسی میزان سرمی anti-HBs در کودکانی که در دوره نوزادی با واکسن نوترکیب هپاتیت B واکسینه شده اند

دکتر عبداله جعفرزاده[1*]، دکتر حمیدرضا رشیدی نژاد[2]، دکتر غلامحسین حسن شاهی[3]، دکتر سید جلال منتظری فر[4]، دکتر علی مظفری[5]، دکتر سید محسن نژاد قادری[6]

چکیده

مقدمه: واکسیناسیون با آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBsAg) باعث تولید anti-HBs می گردد و حداقل تیتر مصونیت بخش آنتی بادی ۱۰ IU/L تعیین شده است. مشاهده شده است که تیتر anti-HBs بعد از واکسیناسیون کاهش می یابد. مصونیت طولانی مدت در برابر ویروس هپاتیت B وابسته به دوام آ نتی بادی anti-HBs و یا خاطره ایمونولوژیک قوی می باشد. در این مطالعه دوام anti-HBs و کارایی واکسن هپاتیت B در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در کودکان سالم بررسی گردید.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کوهورت است که بر روی نمونه های خون ۱۴۶ کودک (۱۰ سال پس از کامل شدن دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B در دوره نوزادی) جمع آوری شد. بر روی نمونه سرم کودکان آزمایشات anti-HBs و anti-HBc و HBsAg با استفاده از روش ELISA انجام شد.

نتایج: در ۱۰ سال پس از واکسیناسیون اولیه ۷۰/۱۴۶ (۴۷/۹٪) کودکان دارای مقادیر مصونیت بخشی از آنتی بادی بودند (IU/L ۱۰ <anti-HBs)، با میانگین تیتر آنتی بادی ۶۸/۱ IU/L . به علاوه ۴۵/۱۴۶ (۳۰/۸۲٪) کودکان از نظر آنتی بادی anti-HBs منفی بودند. توزیع کودکان بر اساس غلظت آنتی بادی anti-HBs مشخص کرد که نسبت افراد با تیتر آنتی بادی IU/L ۱۰-۰، IU/L ۱۰۰-۱۰، IU/L ۵۰۰-۱۰۰ و IU/L ۱۰۰۰-۵۰۰ به ترتیب ۵۲/۱٪، ۲۴/۶٪، ۲۰/۵٪ و ۲/۷٪ می باشد. اگرچه HBsAg همه کودکان منفی بود اما آزمایش anti-HBc در ۱۱ نفر (۷/۵٪) مثبت گردید. میزان مصونیت و تیتر آنتی بادی در دختران و پسران مشابه بود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که ۴۷/۹٪ از کودکان در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه با واکسن نوترکیب هپاتیت B دارای مقادیر مصونیت بخشی از آنتی بادی بودند که بر اساس نتایج HBsAg و anti-HBc به نظر می رسد خاطره ایمونولوژیک مؤثری در کودکان وجود دارد. ضروری است مطالعات پیگیری دیگری برای تعیین مدت زمان دوام مصونیت طراحی گردد.

واژه های کلیدی: واکسن هپاتیت B ، کودکان ، آنتی‌بادی ضد HBs

مقدمه

بر اساس برآورد سازمان جهانی بهداشت (WHO) در حدود ۳۵۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به ویروس هپاتیت B (HBV) آلوده هستند و سالانه در حدود ۲ میلیون نفر از عوارض هپاتیت B که از همه مهمتر سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولار می‌باشند، می‌میرند[1]. واکسیناسیون با آنتی ژن سطحی ویروس (HBsAg) به عنوان مهمترین استراتژی برای کنترل عفونت HBV معرفی گردیده است. کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون و برنامهٔ گسترش ایمونیزاسیون (EPI) وابسته به سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۲ میلادی واکسیناسیون

*۱- نویسنده مسئول: دانشیار ایمونولوژی ،گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، تلفن: ۰۳۹۱-۵۲۳۴۰۰۳، نمابر: ۰۳۹۱-۵۲۲۵۲۰۹، تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۹۱۶۱۸۶، Email: Jafarzadeh14@gmail.com
۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی – دانشکده پزشکی
۳- استادیار هماتولوژی ، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی
۴،۵و۶- پزشک عمومی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان
تاریخ دریافت:۱۳۸۴/۵/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۴/۲۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

عمومی نوزادان بر علیه عفونت هپاتیت B را توصیه و تأکید کردند که تا پایان سال ۱۹۹۷ در کلیه کشورها اجرا گردد[۲]. اما هنوز بیش از نیمی از کشورهای جهان موفق به گنجاندن واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون ملی برای نوزادان نشده‌اند. قیمت بالای واکسن هپاتیت B محدودیت هایی را در استفاده از این واکسن به خصوص در کشورهای فقیر و در حال توسعه ایجاد می کند[۳]. در ایران واکسن هپاتیت B از سال ۱۳۷۱ در برنامهٔ واکسیناسیون ملی به عنوان واکسنی که باید به همه نوزادان تزریق شود، گنجانده شده است[۴]. واکسن هپاتیت B باعث القا آنتی‌بادی anti-HBs می‌شود و حداقل تیتر مصونیت بخش این آنتی‌بادی ۱۰ IU/L تعیین شده است[۵]. گزارش شده است که در ۹۹-۹۰ درصد نوزادان، کودکان و بالغین سالم متعاقب دریافت دوره کامل واکسیناسیون هپاتیت B مقادیر مصونیت بخشی از آنتی بادی تولید می شود[۶]. در مطالعاتی که ما نیز در نوزادان شهرهای کرمان و ارومیه انجام داده‌ایم میزان مصونیت و میانگین تیتر anti-HBs بعد از اتمام دورهٔ واکسیناسیون به ترتیب ۹۶/۱٪، ۶۱۰۴ IU/L و ۹۸/۳٪، ۱۱۸۶۹ IU/L تعیین گردید[۳،۷]. نشان داده شده است که تیتر anti-HBs بعد از اتمام دوره اولیه واکسیناسیون کاهش می‌یابد[۶،۵]. این پدیده ضرورت تعیین زمان برای واکسیناسیون یادآور را مطرح کرده است. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی میزان کارایی واکسن هپاتیت B و دوام anti-HBs در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه اجرا شده است.

روش بررسی

در این مطالعه کوهورت ۱۴۶ کودک سالم ۱۱-۱۰ ساله (۵۸ پسر و ۸۸ دختر) مراجعه کننده به مراکز بهداشت شهر رفسنجان وارد مطالعه شدند. این افراد در فروردین ماه سال ۱۳۷۳ متولد شده بودند و اولین دوز واکسن هپاتیت B را در طول ۱-۲ روز بعد از تولد دریافت کرده بودند. با مراجعه به مراکز بهداشت شهر رفسنجان اسامی نوزادان متولد فروردین ماه سال ۱۳۷۳ که در مراکز بهداشت دارای پرونده بودند و اولین دوز واکسن هپاتیت B را در اولین ۱-۲ روز بعد از تولد دریافت کرده بودند، تعیین شدند. والدین کودکان به وسیله نامه از اهداف مطالعه مطلع گردیدند. سابقه پزشکی کودکان به خصوص مادرانشان نیز مورد بررسی قرار گرفت. در حقیقت هر فردی با سابقه بیماری حاد و یا مزمن و مصرف دارو از مطالعه خارج گردید. در مجموع ۱۴۶ کودک که والدین آنها رضایت کتبی خودشان را اعلام کرده بودند و واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، در این تحقیق گنجانده شدند. همه افرادی که وارد مطالعه شدند ظاهراً سالم بودند و هیچ بیماری حاد و یا مزمنی نداشتند.

جدول واکسیناسیون اولیه : اطلاعات در مورد دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B (دوز و نوع واکسن، تاریخ تزریقات واکسن) از مراکز بهداشتی کسب گردید. در طول فروردین ماه تا آذر ماه ۱۳۷۳ دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B شامل سه تزریق ۱۰ میکروگرمی واکسن نوترکیب هپاتیت B (Engerix-B, Smithkline Beechman, Rixensart Belgium) به طور داخل ماهیچه ای به افراد تزریق شده بود. اولین دوز واکسن در طی اولین دو روز بعد از تولد و تزیقات بعدی در ماههای ۱/۵ و ۹ تزریق شدند. نمونه های خون در دی ماه ۱۳۸۳ (۱۰ سال بعد از دوره واکسیناسیون اولیه) از کودکان جمع آوری شد . سپس سرمها جدا شده و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

اندازه گیری شاخص های ویروس هپاتیت B : آزمایشات تعیین anti-HBs ، anti-HBc و HBsAg بر روی نمونه های سرمی کودکان با روش ELISA و با استفاده از کیتهای تجارتی (Radim, Italy) انجام شد. میزان anti-HBs با استفاده از نمونه های استاندارد با غلظت مشخص که در کیت موجود بود محاسبه گردید و بر اساس IU/L بیان گردید. حداقل میزان مصونیت بخش آنتی بادی ۱۰IU/L در نظر گرفته شد[۸-۵].

آنالیز آماری: تفاوت های درصد مصونیت و میانگین تیتر آنتی بادی anti-HBs بین پسران و دختران و سایر گروه های مورد مطالعه با نرم افزار EPIn fo ver 6 و با استفاده از آزمونهای χ^2، Mann-Whitney U و Kruskal-Wallis مورد ارزیابی قرار گرفتند و چنانچه در این موارد $p<0/05$ بود، اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد که در ۱۰ سال بعد از تکمیل دوره واکسیناسیون اولیه در ۷۰ نفر از ۱۴۶ نفر (معادل ۴۷/۹٪ کودکان)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

میزان مصونیت بخشی از آنتی بادی بودند (anti-HBs> ۱۰ IU/L) با میانگین IU/L ۶۸/۱۲ وجود داشت. جدول (۱). به علاوه ۴۵/۱۴۶ (۳۰/۸۲٪) کودکان نیز از نظر آنتی بادی anti-HBs منفی بودند. آنالیز آماری نشان داد که تفاوت معنی داری بین میانگین تیتر anti-HBs در پسران (۱۷۷/۹ ± IU/L ۸۶/۲) و دختران (۱۲۳/۴ ± IU/L ۵۶/۲) وجود ندارد (p= ۰/۶۲). درصد مصونیت نیز بین پسران (۴۶/۶٪) و دختران (۴۸/۹) مشابه بود.

جدول ۱: مقایسه میزان مصونیت و میانگین تیتر anti-HBs در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در پسران و دختران

جنس	تعداد	میزان مصونیت	انحراف معیار ± میانگین تیتر آنتی بادی (IU/L)
پسر	۵۸	۲۷ (۴۶/۶٪)	۱۷۷/۹ ± ۸۶/۲
دختر	۸۸	۴۳ (۴۸/۹)	۱۲۳/۴ ± ۵۶/۲
کل افراد	۱۴۶	۷۰ (۴۷/۹٪)	۱۴۷/۶ ± ۶۸/۱

بر اساس تیتر anti-HBs کودکان به طور اختیاری به چند گروه تقسیم شدند. بر این اساس نسبت افراد با تیتر آنتی بادی IU/L ۰-۱۰ ، ۱۰-۱۰۰ IU/L ، ۱۰۰-۵۰۰ IU/L و ۵۰۰-۱۰۰۰ IU/L به ترتیب: ۵۲/۱٪ ، ۲۴/۶٪ ، ۲۰/۵٪ و ۲/۷٪ تعیین گردید، با میانگین تیتر آنتی بادی به ترتیب: ۱/۴ ، ۲۸/۶، ۱۶۳/۵ و ۸۳۶/۷ IU/L جدول (۲). آنالیز آماری نشان داد که تفاوت میانگین تیتر آنتی بادی بین گروههای مذکور معنی دار می باشد(p<۰/۰۰۰۱).

جدول ۲: طبقه بندی کودکان بر اساس تیتر آنتی بادی در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه

انحراف معیار±میانگین تیتر أنتی بادی (IU/L)	درصد	تعداد	تیتر anti-HBs (IU/L)
۲/۳ ± ۱/۴	۵۲/۱	۷۶	۰ -۱۰
۱۱/۲ ± ۲۸/۶	۲۴/۶	۳۶	۱۰ -۱۰۰
۶۳/۷ ± ۱۶۳/۵	۲۰/۵	۳۰	۱۰۰ -۵۰۰
۹۸/۸ ± ۸۳۶/۷	۲/۷	۴	۵۰۰ -۱۰۰۰
۱۴۷/۶ ± ۶۸/۱	۱۰۰	۱۴۶	به طور کلی

گرچه همه کودکان از نظر آزمایش HBsAg منفی بودند اما آزمایش anti-HBc در ۱۱ نفر از آنان (معادل ۷/۵٪ کودکان) مثبت گردید. مثبت شدن آزمایش anti-HBc نمایانگر سابقه برخورد با ویروس هپاتیت B می باشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد که در ۱۰ سال بعد از کامل شدن دوره واکسیناسیون اولیه ۴۷/۹٪ از کودکان دارای میزان مصونیت بخشی از anti-HBs بودند و میانگین تیتر آنتی بادی افراد IU/L ۶۲/۱۲ بود. در مطالعه قبلی ما مشاهده شد که در ۵ سال بعد از اتمام واکسیناسیون اولیه ۸۱/۵٪ کودکان مقادیر مصونیت بخشی از آنتی بادی را داشتند[۸]. مدت زمان دوام anti-HBs به حداکثر تیتر این آنتی بادی که در یک ماه بعد از دوره واکسیناسیون تولید می شود، نسبت داده شده است[۶،۵]. در کودکان این مطالعه حداکثر تیتر آنتی بادی بعد از واکسیناسیون اولیه اندازه گیری نشده است، البته ما این پارامتر را در مطالعات دیگری داریم. تصور می شود که حداکثر تیتر آنتی بادی در این گروه مشابه گروههایی باشد که ما قبلاً اندازه گیری نموده ایم[۳،۷]. نتایج مطالعاتی که بر روی کودکان سالم انجام شده است نشان می دهد که در بیش از ۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در حدود ۱۰۰٪-۵۰٪ افرادی که دوره کامل واکسیناسیون هپاتیت B را دریافت کرده اند، مقادیر مصونیت بخشی از anti-HBs را داشتند[۹،۱۰،۱۱]. همچنین در مطالعاتی در سایر کشورها میزان مصونیت ، موارد مثبت anti-HBc و موارد مثبت HBsAg در ۱۵-۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در کودکانی که در دوره نوزادی واکسن هپاتیت B را دریافت کرده اند، بررسی شده است. به عنوان مثال میزان مصونیت ، موارد مثبت anti-HBc و موارد مثبت HBsAg در ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۵۲ کودک چینی[۱۲] به ترتیب ۵۰٪ ، ۶٪ و ۲٪ ، در ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۱۱۹ کودک آلاسکایی[۱۳] به ترتیب ۶۱٪ ، ۱٪ و ۰٪ ، در ۱۴ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۱۷۵ کودک گامبیایی[۱۴] به ترتیب ۶۴٪ ، ۳۱٪ و ۲/۸٪ ، در ۱۲ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۱۴۸ کودک هنگ کنگی[۱۵] به ترتیب ۷۴٪ ، ۱٪ و ۰٪، در ۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۳۱۸ کودک هنگ کنگی[۱۶] به ترتیب ۸۷٪ ، ۰٪ و ۰٪، در ۱۰ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۱۱۸ کودک تایوانی[۱۷] به ترتیب ۶۷٪ ، ۱۲٪ و ۰٪ ، در ۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۱۷۱ کودک تایوانی[۱۸] به ترتیب ۸۳٪ ، ۱۲٪ و ۲/۴٪، در ۱۰ سال بعد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

از واکسیناسیون اولیه در ۵۳ کودک ایتالیایی[۱۹] به ترتیب ۶۸٪ ، ۰٪ و ۰٪ ، در ۱۲ سال بعد از واکسیناسیون اولیه در ۴۱ کودک سنگالی[۲۰] به ترتیب ۶۸٪ ، ۲۷٪ و ۲٪ تعیین شد. به علاوه میزان مصونیت و موارد مثبت HBsAg در ۱۱۶ کودک انگلیسی در ۱۵ سال بعد از واکسیناسیون اولیه به ترتیب ۵۰٪ و ۱/۷ تعیین گردیده است[۲۱]. میزان مصونیت و فراوانی موارد مثبت anti-HBc و HBsAg بین مطالعات مذکور و در مقایسه با نتایج این مطالعه متفاوت است. این ناهمخوانی نتایج را می توان به زمینه های ژنتیکی و نژادی واکسینه شوندگان، جدول واکسیناسیون اولیه، دوز واکسن، نوع واکسن، راه تزریق واکسن، آلودگی مادران به ویروس هپاتیت B و سطح اندمیسیته عفونت هپاتیت B نسبت داد. در این مطالعه اگرچه با افزایش زمان پس از واکسیناسیون غلظت anti-HBs کاهش یافته و در بیش از ۵۰٪ افراد به زیر سطح مصونیت بخش (IU/L ۱۰) رسیده است اما به نظر می رسد که خاطره ایمونولوژیک بدون تغییر باقی می ماند زیرا در هیچکدام از ۱۱ نفری که با ویروس هپاتیت B برخورد داشته اند، آزمایش HBsAg آنها مثبت نگردید. نشان داده شده است که واکسن باعث القاء تولید anti-HBs و خاطره ایمونولوژیک می شود. تحقیقات بر روی دوام خاطره ایمونولوژیک عمدتاً بر روی پیگیری اپیدمیولوژیک واکسینه شوندگان و افرادی که در آنها دوزهای یاد آور واکسن تزریق شده است، انجام گرفته است[۲۲،۲۳]. خاطره ایمونولوژیک را نیز می‌توان در in vitro با تکنیک spot-ELISA (با سنجش تعداد سلول های B خاطره‌ای سازنده anti-HBs از کلاس IgG) ارزیابی نمود. spot-ELISA به منظور مطالعه پاسخ لنفوسیت های ۱۰۶ فرد بالغ که ۸ سال قبل، متعاقب اتمام دوره اولیه واکسیناسیون هپاتیت B، IU/L ۱۰۰ آنتی‌بادی تولید کرده بودند، به کار رفت، هنگامی که این آزمایش انجام شد ۲۰ نفر دارای anti-HBs کمتر از IU/L ۱۰ بودند و در ۸ نفر آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری نبود. این افراد و افرادی که دارای anti-HBs بیشتر از IU/L۱۰ بودند، تعداد مشابهی سلول B خاطره‌ای داشتند. این مطالعه مکمل مطالعاتی است که نمایانگر استمرار خاطره ایمونولوژیک متعاقب واکسیناسیون می‌باشد[۶،۲۳]. خاطره ایمونولوژیک می تواند باعث تداوم مصونیت در غیاب آنتی بادی گردد. چون عفونت هپاتیت B دارای یک دوره نهفته چند هفتگی یا چند ماهگی است، عفونت طبیعی و تحریک سلولهای خاطره ای توسط ویروس می تواند باعث تولید سریع آنتی بادی شده و مانع از بروز عفونت کلینیکال گردد. در حقیقت مطالعات پی گیری ۵ ساله یا بیشتر در افراد واکسینه شده ای که به فراوانی در معرض آلودگی با ویروس هپاتیت B بوده اند، نشان داده است که عفونت کلینیکال قابل توجه در این افراد بسیار نادر است. بروز عفونت که با تعیین HBsAg شناسایی می شود و منجر به بروز علایم کلینیکی گردد بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B مشاهده نشده است. البته عفونت تحت کلینیکی که با مثبت شدن anti-HBc مشخص می شود، منجر به ویرمی موقت بدون بروز علایم می شود[۶،۲۳]. افرادی که در گذشته واکسینه شده اند و میزان anti-HBs آنها به زیر سطح مصونیت بخش کاهش یافته یا غیر قابل اندازه گیری می باشد، می تواند یک پاسخ آنتی بادی یادآور در طی ۴ روز بعد از برخورد با ویروس ایجاد نماید. در این مدت اگرچه ممکن است تعداد اندکی از سلولهای کبدی توسط ویروس آلوده شوند اما تولید سریع anti-HBs توسط سلولهای خاطره ای مانع از انتشار عفونت به مناطق بزرگتر کبد شده و باعث خاتمه عفونت قبل از مزمن شدن عفونت HBV می گردد[۲۳].

در حال حاضر کمیته مشورتی کاربرد ایمونیزاسیون (ACIP) نیز تزریق واکسیناسیون یادآور را برای کودکان و افراد بالغی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است توصیه نمی‌کند، تنها افراد ایمونوساپرس از قبیل بیماران همودیالیزی و افراد آلوده به HIV بایستی میزان anti-HBs سرم آنها به طور منظم اندازه‌گیری شود و هر زمانی که میزان آنتی‌بادی به زیر IU/L ۱۰ سقوط کرد، واکسیناسیون یادآور انجام شود[۵].

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد اگرچه در ۱۰ سال بعد از کامل شدن دوره واکسیناسیون هپاتیت B در بیش از ۵۰٪ از کودکان میزان anti-HBs به زیر سطح مصونیت بخش کاهش یافته است، اما با توجه به مثبت شدن آزمایش anti-HBc در ۷/۵٪ کودکان (که نمایانگر سابقه برخورد با ویروس است) و منفی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

بودن آزمایش HBsAg به نظر می رسد که خاطره ایمونولوژیک مؤثری حتی در کودکانی که فاقد مقادیر مصونیت بخش آنتی بادی هستند، وجود دارد.

References

1- Lavanchy D. ***Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention***. J Clin Virol. 2005 Dec;34 Suppl 1:S1-3.

2- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ***Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination***. 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Sep 12;52(36):868-70.

3- Shokri F, Jafarzadeh A: ***High seroprotection rate induced by low doses of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates.*** *Vaccine*. 2001;19:4544-4548.

4- Shokri F, Amani A: ***High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy nonresponder neonates***. Med Microbiol Immunol. 1997;185:231-235.

5- Zannolli R, Morgese G. ***Hepatitis B vaccines: current issues.*** Ann Pharmacother. 1997;31:1059-1067.

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

7- Jafarzadeh A, Khoshnoodi J, Ghorbani S, Hazrati SM, Faraj Mazaheri B, Shokri F. ***Differential immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in Iranian neonates: influence of ethnicity and environmental factors***. Iranian Journal of Immunology. 2004; 1(2): 98-104.

8- Jafarzadeh A, Sajjadi SMA***. Persistence of anti-HBs antibodies in healthy Iranian children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine and response to a booster dose.*** Acta Med Iranica. 2005; 43(2): 79-84.

9- 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. 21:793-795; 2002.

10- Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA. ***persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine.*** Vaccine. 19:3164-3168; 2001.

11- Wang RX, Boland GJ, van Hattum J, de Gast GC. ***Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination***. World J Gastroentrol. 10:260-263; 2004.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

12- Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J. ***Long term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children.*** Vaccine. 1999; 17: 2661-2666.

13- McMahon BJ, Bruden D, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ. ***Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up.*** Ann Intern Med. 2005; 142: 333-341.

14- Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U. ***Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children***. BMJ. 2002; 325: 369.

15- Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. ***Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children.*** Hepatology. 1999; 29: 924- 927.

16- Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK. ***Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine in children. Immunogenicity and Anamnestic Responses.*** Hepatology. 1993; 763-767.

17- Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI. ***Long-term responses to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen.*** Hepatology. 1999; 29: 954-959.

18- Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH***. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infant born to mothers with hepatitis B e antigen.*** J Pediatr. 1995; 126: 716-721.

19- Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME. ***A ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injection indicated?*** Vaccine. 1997; 1338-1340.

20- Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M. ***Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants.*** J Hepatol. 1994; 21:250-254.

21- Boxall EH, A Sira J, El-Shukhri N, Kelly DA. ***Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low.*** J Infec Dis. 2004; 190: 1264-1269.

22- Fitzsimons D, Francois G, Hall A, McMahon B, Meheus A. ***Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants.*** Vaccine. 2005;23: 4158-4166.

23- Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. ***Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory.*** Vaccine. 2001; 19:877-885.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]