

## بررسی سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در دانشجویان ورودی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال تحصیلی ۹۲-۱۳۹۱

پیوند نوشیروان پور<sup>۱</sup>، علی رمضانخانی<sup>۲</sup>، محمود گشانی<sup>۲</sup>، سهیلا خداکریم<sup>۲</sup>، حسین حاتمی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد امور کلینیکی ستاد مدیریت درمان تأمین اجتماعی استان مازندران

<sup>۲</sup> هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> مرکز بهداشت معاونت دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** واکسیناسیون علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B به عنوان مؤثرترین راه پیشگیری، قابلیت القای سطوح محافظت کننده آنتی بادی (بیشتر از ۱۰ واحد بین المللی بر لیتر) در بیشتر افراد واکسینه شده را داراست. اما نشان داده شده که تیتراژ آنتی بادی به مرور زمان کاهش می یابد. با توجه به نگرانی در مورد سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B و عوارض شناخته شده آن برای همه به ویژه دانشجویان گروه پزشکی و خلاء اطلاعاتی در مورد وضعیت آن در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی این تحقیق در سال تحصیلی ۹۲-۹۱ انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی، ۴۴۱ دانشجوی ورودی سال ۱۳۹۱ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از نظر تیتراژ HBsAb بررسی شدند. چون همه افراد طبق پروتکل کشوری تحت پوشش واکسیناسیون قرار گرفته بودند، کارت واکسیناسیون از آنها درخواست نگردید. تیتراژ HBsAb برابر  $10 \text{ mIU/mL}$  و بالاتر به عنوان سطح محافظت کننده (protective) تعیین گردید. یافته ها به تفکیک جنس نیز بررسی شد.

**یافته ها:** از ۴۴۱ فرد مورد مطالعه، ۲۲۱ نفر (۵۰٪) به عنوان افراد ایمن (Immune) شناسایی شدند. میانگین تیتراژ HBsAb در افراد ایمن  $139 \text{ mIU/mL}$  و در افراد غیرایمن  $2/9 \text{ mIU/mL}$  بود ( $p < 0/01$ ). میانگین تیتراژ HBsAb در زنان ( $80/4 \text{ mIU/mL}$ ) به طور معنی داری بالاتر از مردان ( $50 \text{ mIU/mL}$ ) بود ( $p < 0/05$ ). بررسی سطح HBcAb در ۱۳۵ نفر از افراد مورد مطالعه نشان داد که ۱/۱٪ آنان در اثر تماس با ویروس عامل بیماری و بقیه آنان تحت تاثیر واکسیناسیون هپاتیت B واجد آنتی بادی گردیده اند.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B پایین است و به ویژه در گروه پزشکی جای نگرانی دارد. لذا بررسی علل آن و انجام اقدامات لازم جهت افزایش سطح ایمنی این گروه از دانشجویان پیشنهاد می گردد.

**واژگان کلیدی:** هپاتیت B، دوز یادآور، پاسخ به واکسن.

### مقدمه

حاد یا مزمن این بیماری فوت می کنند (۱). این بیماری یک مشکل جدی سلامت و دهمین علت مرگ و میر در ایران است (۲). مؤثرترین راه پیشگیری از هپاتیت B واکسیناسیون بر علیه آن است و مطالعات بالینی صورت گرفته نشانگر بی خطر بودن این واکسن برای بدن و همچنین قدرت بالای آن در تحریک سیستم ایمنی می باشد (۳). در سال ۱۹۹۲ سازمان جهانی بهداشت (WHO) به عنوان یک هدف از کلیه کشورها خواست تا واکسیناسیون علیه هپاتیت B را تا سال ۱۹۹۷ در برنامه ملی

بیش از ۲۴۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B می باشند و هر سال حدود ۶۰۰ هزار نفر در اثر ابتلا به اشکال

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده بهداشت، گروه آموزشی

بهداشت عمومی، دکتر حسین حاتمی (e-mail: hatami@hbi.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۳/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۷/۲۶

روش ELISA و با استفاده از کیت ANTISURASE B-96 ساخت تاپوان در آزمایشگاه مرکز آموزشی - درمانی طالقانی تهران (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)، بر اساس روش ارائه شده توسط شرکت سازنده، توسط یک تکنیسین و در شرایط مشابه مورد آزمایش قرار گرفتند. جهت شناسایی افراد ایمن (Immune) و افراد غیرایمن (Non-Immune)، بر اساس بروشور کیت، میزان تیتراژ HBSAb برابر ۱۰ mIU/ml و بیشتر به عنوان تیتراژ محافظت کننده محسوب شد (۷). چون همه افراد طبق پروتکل کشوری تحت پوشش واکسیناسیون قرار گرفته بودند، کارت واکسیناسیون از آنها درخواست نگردید. همچنین خصوصیات سن و جنس افراد مورد مطالعه بررسی و ثبت گردید. به منظور برآورد شیوع مواجهه با HBV در جمعیت مورد مطالعه و اطمینان از این که موارد مثبت، ناشی از واکسیناسیون قبلی و نه ابتلاء به عفونت است، در ۱۳۵ مورد، علاوه بر HBSAb سطح HBcAb به روش ELISA و با استفاده از کیت ACON ساخت آمریکا طبق شرایط یاد شده مورد سنجش قرار گرفت. اخذ نمونه خون با رضایت افراد مورد مطالعه انجام شد. در کلیه مراحل انجام مطالعه داده‌های مربوط به دانشجویان و داده‌های مربوط به سوابق بیماری و نتایج آزمایش انجام شده به عنوان اسرار جمعیت هدف لحاظ شده و حفظ و صیانت شد.

برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. از روش‌های آمار توصیفی برای گزارش درصد فراوانی استفاده شد. با استفاده از آزمون آماري کولموگراف اسمیرنوف نرمال یا غیر نرمال بودن متغیر مورد مطالعه بررسی شد که بر اساس آن داده‌های مربوط به تیتراژ HBSAb از منحنی نرمال تبعیت می‌کرد. بررسی متغیرهای کمی و اثر متغیر جنس بر سطح آنتی بادی، با استفاده از آزمون t-test مستقل صورت پذیرفت. شیوع عدم سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در جمعیت نمونه‌ها تعیین و شیوع واقعی آن در جامعه با حدود اطمینان (C.I) ۹۵٪ برآورد گردید.

### یافته‌ها

این تحقیق بر روی ۴۴۱ نفر انجام گرفت. ۳۰۷ (۶۹/۵٪) نفر از شرکت کنندگان در این مطالعه زن و ۱۳۴ (۳۰/۵٪) نفر مرد بودند. میانگین سنی کل جمعیت ۱۹/۹ سال بود. با توجه به اطلاعات ثبت شده در پرونده سلامت دانشجویان، همه افراد مورد مطالعه واکسن‌های هپاتیت B را در برنامه واکسیناسیون دوره نوزادی و شیرخوارگی خود دریافت کرده بودند.

واکسیناسیون خود آغاز نمایند (۴). ایمن سازی نوزادان در بدو تولد با واکسن هپاتیت B دارای تاثیر بسیار بالایی است (۵). اما مدت زمان محافظت القاء شده توسط این واکسن هنوز شناخته شده نیست که باید در برنامه‌های پیگیری دراز مدت مورد بررسی قرار گیرد (۶). واکسیناسیون علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B قابلیت القای سطوح محافظت کننده آنتی‌بادی (بیشتر از ۱۰ واحد بین المللی بر لیتر) در بیشتر افراد واکسینه شده را دارد. همچنین نشان داده شده است که تیتراژ این آنتی بادی به مرور زمان کاهش می‌یابد (۷). در این میان، علی رغم تاثیر بسیار بالای تزریق واکسن، در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از افراد قادر به تولید آنتی‌بادی در سطوح قابل قبولی بر علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B نمی‌شوند که دلایل متعددی از جمله، عوامل ژنتیکی، سرکوب سیستم ایمنی و برخی از بیماری‌های مشخص در این امر دخیل می‌باشند. در این میان افتراق بین افراد بی پاسخ واقعی (پس از ایمونیزاسیون) و کسانی که به مرور زمان دچار کاهش عیار آنتی بادی به زیر محدوده ایمنی زایی شده اند دارای اهمیت بسیاری می‌باشد. زیرا دیده شده است که در گروه دوم علی‌رغم تیتراژ پایین، در برخی از موارد حتی ۱۰ سال پس از تزریق واکسن، حافظه ایمنولوژیک قابلیت محافظت از آنها را داراست. اما با همه اوصاف این دو گروه در معرض خطر بوده و تزریق دوزهای یادآور در سال‌های بعد در آنها ضروری است (۸). با توجه به خلاء اطلاعاتی موجود از وضعیت ایمنی دانشجویان ورودی گروه های علوم پزشکی علیه ویروس هپاتیت B و به منظور تعیین سطح ایمنی و تعیین میزان محافظت کنندگی واکسیناسیون هپاتیت B در افرادی که واکسن دریافت کرده اند، بررسی سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در دانشجویان ورودی سال تحصیلی ۹۲-۱۳۹۱ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طرح ریزی و اجرا گردید.

### مواد و روشها

این مطالعه توصیفی، به منظور بررسی سطح آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت B در دانشجویان ورودی سال ۱۳۹۱ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا گردید. بر اساس اطلاعات پیشین و خطای برآورد ۰/۰۵ حداقل حجم نمونه مورد نیاز تعداد ۴۰۴ نفر برآورد گردید. براین اساس و به صورت رندوم تعداد ۴۴۱ نفر از این دانشجویان وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و سابقه واکسیناسیون از پرونده سلامت اخذ گردید. به منظور تعیین سطح آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت B کلیه دانشجویان مورد مطالعه از نظر سطح HBSAb به

ویروس ممکن نگرديد. منفی بودن جواب HBcAb در ۹۹٪ جامعه مورد مطالعه، نشان دهنده آن است که نزدیک به ۹۹٪ موارد مثبت را مثبت‌های واکسینال تشکیل می‌دهند و ارتباطی به عفونت قبلی ندارد.

### بحث

این تحقیق نشان داد که نیمی از ۴۴۱ نفر مورد مطالعه دارای تیتراژ HBsAb کمتر از سطوح محافظت کننده برای پیشگیری از عفونت HBV بودند و در واقع تنها ۵۰ درصد موارد نسبت به هپاتیت B مصونیت داشتند. نتایج بررسی‌های اپیدمیولوژیکی اخیر نشان می‌دهند که به کارگیری واکسن هپاتیت B نقش مهمی در کاهش اندمیسیته عفونت HBV داشته است (۹). با این حال در مطالعات متعددی نشان داده شده است که ۱۰-۱ درصد افراد سالم متعاقب اتمام دوره واکسیناسیون قادر به تولید مقادیر مصونیت بخش آنتی‌بادی نیستند (۱۰). همچنان که در مطالعه خاکی و قوامیان در بررسی میزان ایمنی‌زایی واکسیناسیون کارکنان بیمارستانی نیز در ۱۰٪ موارد، ایمنی مورد نظر حاصل نشده است (۱۱). در واقع این مطالعات نشان می‌دهند که میزان کارایی واکسن هپاتیت B پس از سه نوبت تزریق آن ۱۰۰ درصد نبوده و سطح آنتی‌بادی در تمامی افراد واکسینه شده به سطح مصونیت زانمی‌رسد و یا طی سال‌های بعد کاهش می‌یابد.

در مطالعه حاضر، نیمی از افراد مورد مطالعه دارای تیتراژ HBsAb کمتر از سطوح محافظت کننده بودند، اما از آنجایی که اطلاعاتی از سطح اولیه آنتی‌بادی در این افراد پس از واکسیناسیون در دسترس نیست، نمی‌توان تعیین نمود که پایین بودن سطح آنتی‌بادی در حال حاضر ناشی از افت تیتراژ آنتی‌بادی در آنها با گذشت زمان بوده و یا این افراد از ابتدا به واکسیناسیون پاسخ مناسب نداده‌اند که خود می‌تواند ناشی از عدم پاسخ سیستم ایمنی به واکسیناسیون (Non-responder) و یا عدم کارایی واکسن‌های تجویزی باشد.

نتایج به دست آمده در این مطالعه با برخی از مطالعات انجام شده همخوانی دارد. مطالعه کاظمی و همکاران بر روی ۲۷۳ کودک ۷ تا ۹ ساله در شهرستان زنجان نشان داد که فقط ۵۲٪ از این کودکان دارای تیتراژ بیشتر از ۱۰ mIU/mL به عنوان عیار محافظت کننده را دارا بوده‌اند و این در حالی است که در ۲۹٪ میزان این آنتی‌بادی صفر گزارش شده است (۱۲). جعفرزاده و همکاران جهت ارزیابی HBsAb در کودکان ده ساله‌ای که در بدو تولد واکسیناسیون کامل علیه هپاتیت B

تعداد ۲۲۱ نفر (۵۰٪) به عنوان افراد ایمن و ۲۲۰ نفر (۵۰٪) به عنوان غیرایمن شناخته شدند. میانگین تیتراژ HBsAb در افراد ایمن ۱۳۹ mIU/ml (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱۶۰/۴-۱۱۷/۶) و در افراد غیرایمن ۲/۸۶ mIU/ml (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۵-۳/۲) بود. تفاوت میانگین تیتراژ HBsAb در دو گروه با استفاده از آزمون t-test معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ). با توجه به شیوع عدم ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در جمعیت نمونه‌ها، میزان شیوع واقعی آن در جامعه با حدود اطمینان ۹۵٪ از ۴۵ تا ۵۵ درصد برآورد گردید.

میانگین تیتراژ HBsAb و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن به تفکیک دو جنس به ترتیب ۸۰/۴ mIU/ml (۹۷-۶۳/۸) در زنان و ۵۰ mIU/ml (۶۴/۷-۳۵/۲) در مردها بود. تیتراژ آنتی‌بادی علیه آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B در جنس مونث با استفاده از آزمون t-test به طور معنی‌داری بالاتر از سطح آن در جنس مذکر بود ( $p < 0.05$ ).

از ۳۰۷ دانشجوی دختر، ۱۶۳ نفر (۵۳٪) آنان دارای سطح آنتی‌بادی محافظت کننده ( $\geq 10$  mIU/mL) بودند، در حالی که این نسبت در دانشجویان پسر ۵۸ نفر از ۱۳۴ نفر (۴۳٪) بود (جدول ۱).

جدول ۱- وضعیت تیتراژ آنتی‌بادی برحسب سطح ایمنی و به

| تفکیک جنس |       |                                  |
|-----------|-------|----------------------------------|
| جنسیت     | تعداد | میانگین تیتراژ فاصله اطمینان ۹۵٪ |
| ایمن      |       |                                  |
| زن        | ۱۶۳   | ۱۴۸/۶ (۱۲۱/۳-۱۷۵/۹)              |
| مرد       | ۵۸    | ۱۱۲/۱ (۸۵/۳-۱۳۸/۹)               |
| غیرایمن   |       |                                  |
| زن        | ۱۴۴   | ۳ (۲/۶-۳/۵)                      |
| مرد       | ۷۶    | ۲/۵ (۲-۳)                        |

به منظور بررسی شیوع مواجهه با HBV در جمعیت مورد مطالعه و امکان ایمنی‌زایی (ساخت آنتی‌بادی) ناشی از برخورد با ویروس هپاتیت B، سطح HBcAb در ۱۳۵ نفر از افراد مورد مطالعه، اندازه‌گیری شد. با توجه به نوع کیت استفاده شده افراد دارای تیتراژ HBcAb برابر ۱ mIU/ml و کمتر، به عنوان افراد بدون مواجهه با ویروس هپاتیت B در نظر گرفته شدند. نتایج نشان دادند که ۱/۱٪ از شرکت کنندگان در مطالعه با ویروس هپاتیت B تماس داشتند و دارای ایمنی طبیعی در برابر ویروس هستند. با توجه به تعداد اندک افراد با سابقه مواجهه مثبت، ارزیابی تفاوت تیتراژ HBsAb در دو گروه با سابقه مواجهه و بدون سابقه مواجهه با

جمعیت مورد مطالعه و زمان انجام اولین واکسیناسیون می‌تواند از عوامل تاثیرگذار در عدم کسب نتایج یکسان و در نتیجه مقایسه آنها گردد.

در انتها نتیجه این تحقیق نشان دهنده آن است که درصد قابل توجهی از بالغین علی‌رغم داشتن سابقه واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B فاقد سطح آنتی بادی محافظت کننده بر علیه آن می‌باشند. این امر به ویژه در شاغلین و دانشجویان حرفه‌های گروه علوم پزشکی حائز اهمیت بوده و از آنجا که این افراد به لحاظ جایگاه تحصیلی و حرفه‌ای می‌توانند در معرض مواجهه با HBV قرار گیرند، سنجش تیتراژ HBsAb برای تمامی این افراد در بدو ورود به دانشگاه علوم پزشکی و یا اشتغال به کار ضروری به نظر می‌رسد تا با شناسایی به موقع افراد واکسینه‌نکرده، نسبت به تزریق دوز یادآور واکسن هپاتیت B جهت این گروه اقدام گردد.

درخصوص این مطالعه نیز با توجه به پایین بودن سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B در نیمی از دانشجویان این نگرانی وجود دارد تا در سال‌های آتی در مواجهه با بیماران از شناس بالاتری از ابتلا و انتقال بیماری داشته باشند. لذا پیشنهاد می‌شود با هماهنگی دانشگاه و معرفی به مراکز بهداشتی ذیربط نسبت به تزریق یک یا چند دوز واکسن هپاتیت B جهت گروه غیرایمن اقدام گردد. اندازه‌گیری تیتراژ HBsAb در این گروه سه ماه پس از تزریق دوز یادآور واکسن به عنوان یک تحقیق جهت بررسی میزان پاسخ دهی واکسن در ارتقاء تیتراژ آنتی بادی در افراد واکسینه‌شده ای که با گذشت زمان دچار کاهش تیتراژ آنتی بادی به زیر سطح محافظت کننده شده‌اند و همچنین شناسایی افرادی که به تزریق واکسن پاسخ نمی‌دهند (Non-responder) پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره عالی بهداشت عمومی (MPH) است که در دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، با همکاری معاونت دانشجویی آن دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از همکاری آن معاونت محترم و کلیه افرادی که در آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی طالقانی (ره) جهت انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر می‌نماییم.

را دریافت کرده بودند و میزان پاسخ به دوز یادآور در این کودکان به بررسی ۱۴۶ کودک پرداختند. در این میان، ۴۷/۹٪ از گروه مورد مطالعه دارای سطوح محافظت کننده آنتی بادی بودند. نتایج تست‌های انجام شده در ۴ هفته پس از تزریق واکسن نشانگر افزایش معنی‌دار در سطوح آنتی‌بادی در بدن کودکان گروه غیر ایمن بوده است (۷). Lu و همکارانشان به بررسی میزان سطوح آنتی بادی در کودکان، پس از ۱۵ سال از تزریق واکسن‌های دوره نوزادی پرداختند. نتایج این پروژه تحقیقاتی نشان دهنده این مطلب بود که ۱۵ سال پس از تزریق واکسن، سطح آنتی بادی در جمعیت زیادی از کودکان کاهش یافته بود، به گونه‌ای که آنها را در معرض خطر ابتلا به عفونت قرار می‌داد. دوز یادآور نیز قابلیت ایجاد پاسخ سرولوژیک در بسیاری از افراد و نه همه آنها را دارا بود (۵). مطالعه درویش مقدم و همکاران که بر روی ۱۵۴ نفر از دانشجویان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد و نیز مطالعه امینی و همکارانش که بر روی ۳۴۰ کودک و ۲۰۲ بزرگسال صورت گرفت، نشان دهنده آن بود که سطح آنتی بادی پس از واکسیناسیون با گذشت زمان کاهش می‌یابد (۱۳، ۱۴). نتیجه این تحقیق مؤید آن است که تزریق یک یا بیشتر دوز یادآور، برای افراد سرونگاتیو پس از واکسیناسیون بدو تولد ضروری به نظر می‌رسد.

همچنین در مطالعه ما رابطه معنی‌داری بین جنسیت و میزان تیتراژ آنتی بادی مشاهده شد. تیتراژ HBsAb در زنان به صورت معنی‌داری بالاتر از تیتراژ آنتی‌بادی در مردان بود ( $p < 0.05$ ). در مطالعه‌ای مشابه توسط منصور غنایی و همکاران بر روی ۲۳۳ نفر از دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی گیلان نیز نتایج یکسانی در نقش جنسیت در افزایش تیتراژ آنتی بادی گزارش شد. در این مطالعه، سطح آنتی بادی در زنان به صورت معنی‌داری بالاتر از مردان گزارش گردید (۱۵). اما در مطالعاتی مانند مطالعه ایزدپناه و همکارانشان بر روی پرستاران دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، و نیز مطالعه درویش مقدم و همکاران که بر روی دانشجویان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد، هیچ رابطه‌ای بین جنس و تیتراژ آنتی بادی دیده نشد (۱۳، ۱۶). بدیهی است روش مطالعه و سنجش تیتراژ آنتی بادی، شرایط نگهداری نمونه‌ها قبل از انجام تست و استفاده از کیت‌های با حساسیت و ویژگی متفاوت در کنار دامنه سنی

### REFERENCES

1. WHO. Hepatitis B, Fact sheet N°204, July 2013, World Health Organization, Available on: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
۲. خداویسی م، محمدی ن، امید ا، امینی ر. بررسی تیتراژ آنتی بادی هپاتیت B در دانشجویان دانشکده پرستاری مامایی دانشگاه علوم پزشکی همدان. مجله علمی دانشکده پرستاری و مامایی همدان، سال ۱۳۸۹ دوره هجدهم، شماره ۳۳، صفحه ۴۵-۴۹.

۳. بابامحمودی ف. بررسی آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در کارکنان پرستاری بیمارستان رازی قائمشهر در تابستان ۱۳۷۸ و تغییرات آن با گذشت زمان از واکسینه شدن علیه ویروس. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال ۱۳۷۹، شماره ۲۷، صفحه ۴۸-۵۲.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Implementation of newborn hepatitis B vaccination—worldwide, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1249-52.
  5. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
  6. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* 2010;28:623-31.
  7. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18:4-9.
  8. Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med* 2005;118: S 34-39.
  9. Andre FE. Hepatitis B epidemiology in Asia, the middle East and Africa. *Vaccine* 2000; S20-22.
  10. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implication for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14:1019-27.
۱۱. خاکی م، قوامیان م. ارزیابی میزان ایمنی زایی واکسن نوترکیب آنتی ژن سطحی هپاتیت ب در افراد واکسینه شده گروه پزشکی و پرسنل بیمارستانی بروجرد در سال ۱۳۸۳. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک، ۱۳۸۴، سال هشتم، شماره ۴.
12. Kazemi A, Koosha A, Rafizadeh B, Mousavinasab N, Mahram M. Serum level of anti-hepatitis B surface antigen 6-8 years after hepatitis B vaccination at birth. *East Mediterr Health J* 2008;14:960-65.
  13. Darvish Moghaddam S, Zahedi MJ, Yazdani R. Persistence of immune response after hepatitis vaccination in medical students and residents. *Arch Iranian Med* 2004;7:37-40.
  14. Amini S, Andalibi S, Mahmoodi M. Anti-Hbs response and its protective effect in children and adults receiving hepatitis B recombinant vaccine in Tehran. *Iranian J Med Sci* 2002;27: 101-105.
  15. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Jafarshad R, Joukar F, Arami A, Ale-esmaeil F, et al. The Immunologic Response to anti-hepatitis B vaccination among medical students of Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran. *Hepatitis Monthly* 2006; 6: 63-66.
  16. Izadpanah A, Mashreghy Moghadam H, Ziaee M, Foadaldini M, Ebadian F. Anti HBs level in nursing staff of Birjand University of Medical Sciences. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2008; 15:80-85.