

Original Paper

Comparison of antibody level in post hepatitis B vaccination in children with 12-15 and 21-24 months age

Ahmadi M (MD)*¹, Moosavi SM (MD)², Jahanfar F (MD)³

¹Assistant Professor, Department of Pediatrics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. ²Assistant Professor, Department of Psychiatry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. ³Pediatrician.

Abstract

Background and Objective: Infection with HBV is the most common chronic viral infection and mortality in children. Prevention of this infection with vaccination is vital. This study was done to compare the antibody level in post hepatitis B vaccination in children with 12-15 and 21-24 months age.

Materials and Methods: This descriptive study was carried out on 186 children with 12-15 (group I) and 21-24 (group II) months age who had not infected with hepatitis B infection in Bandarabbas Iran during 2009. The parents were HbsAg negative, without immunodeficiency diseases and did not receive hepatitis vaccination, blood or blood products transfusion. Age, gender, birth weight, breast feeding duration and gestational age were recorded for each child. Hepatitis B antibody level was measured with ELISA method. Data were analyzed using SPSS-16 and student t-test.

Results: Antibody level in group I (231 mIU/ml) was significantly higher than group II (142.9 mIU/ml) ($P < 0.05$). There was not significant differences between males and females. Antibody level was not significantly correlated with body weight, gestational age and breast feeding duration. Antibody level lower than 10 mIU/ml were observed in 4.34% of group I and 20.8% of group II. This difference was significant ($P < 0.05$).

Conclusion: This study showed that the protective effect of vaccination reduced after six months of final dosage.

Keywords: Hepatitis B, Vaccine, Antibody, Child

* **Corresponding Author:** Ahmadi M (MD), E-mail: mshahmadi@yahoo.com

Received 13 April 2011 Revised 21 November 2011 Accepted 29 November 2011

تحقیقی

مقایسه عیار پادتن متعاقب دریافت واکسن هپاتیت B در کودکان ۱۵-۱۲ و ۲۴-۲۱ ماهه

دکتر مهشید احمدی*^۱، دکتر سیدمحمد موسوی^۲، دکتر فهیمه جهانفر^۳

۱- استادیار گروه کودکان و نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

۲- استادیار گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران. ۳- متخصص کودکان.

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت B شایع‌ترین عفونت ویروسی مزمن و نهمین علت مرگ و میر کودکان در دنیا است. لذا پیشگیری از این عفونت از طریق واکسیناسیون اهمیت دارد. این مطالعه به منظور مقایسه عیار پادتن متعاقب دریافت واکسن هپاتیت B در کودکان ۱۵-۱۲ و ۲۴-۲۱ ماهه انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی روی ۱۸۶ کودک در دو گروه سنی ۱۵-۱۲ ماهه و ۲۴-۲۱ ماهه مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان کودکان بندرعباس در سه ماهه اول سال ۱۳۸۸ انجام شد. کودکان سابقه هپاتیت B نداشتند و HBsAg مادرشان منفی بود. سابقه دریافت ایمونوگلوبین هپاتیت B، خون یا فرآورده‌های خونی نداشتند و به بیماری‌های نقص ایمنی مبتلا نبودند. کودکان طبق برنامه واکسیناسیون کشوری، سه نوبت واکسن هپاتیت B دریافت کرده بودند. عیار پادتن هپاتیت B به روش ELISA اندازه‌گیری و مقادیر بالاتر از ۱۰ IU/ml به عنوان سطح ایمنی مطلوب در نظر گرفته شد. مشخصات کودک از قبیل سن، جنس، وزن هنگام تولد، مدت تغذیه با شیرمادر و سن حاملگی مادر ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: عیار پادتن هپاتیت B کودکان ۱۵-۱۲ ماهه (۲۳۱ mIU/ml) به طور معنی‌داری از کودکان ۲۴-۲۱ ماهه (۱۴۲/۹ mIU/ml) بیشتر بود ($P < 0/05$). اختلاف بارزی از نظر عیار پادتن بین دو جنس مشاهده نشد. اختلاف بین عیار پادتن در وزن‌های مختلف هنگام تولد کودکان و یا سن‌های مختلف حاملگی معنی‌دار نبود. از نظر عیار پادتن بین کودکان تغذیه شده با شیر مادر تا یک سالگی با شیرمادر و کودکان تغذیه شده با شیرخشک؛ تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. در گروه سنی ۱۵-۱۲ ماهه، ۴ نفر (۳۴٪) عیار کمتر از ۱۰ mIU/ml و ۸۸ نفر (۶۵/۹۵٪) عیار بالای ۱۰ mIU/ml داشتند. همچنین در گروه سنی ۲۴-۲۱ ماهه ۲۰ نفر (۲۰/۸٪) عیار کمتر از ۱۰ mIU/ml و ۷۴ نفر (۷۸/۷۲٪) عیار بالای ۱۰ mIU/ml داشتند که اختلاف نسبت ایمن بودن در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که اثر حفاظتی واکسن شش ماه پس از دریافت آخرین دوز واکسن کاهش می‌یابد.

کلید واژه‌ها: هپاتیت B، واکسن، پادتن، کودک

* نویسنده مسئول: دکتر مهشید احمدی، پست الکترونیکی mshahmadi@yahoo.com

نشانی: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۱۵۱-۳۵۴۳۰۸۱-۹، نامبر ۳۵۴۳۲۴۸
وصول مقاله: ۹۰/۱۱/۲۴، اصلاح نهایی: ۹۰/۸/۳۰، پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۸

مقدمه

حتی در کشورهای توسعه یافته کامل نشده است (۲ و ۴)؛ اجرای برنامه واکسیناسیون در ۹۰ درصد موارد با کاهش بارز شیوع همراه بوده است (۵ و ۶). با وجود اهمیت و تاثیر واکسن، مواردی از کاهش اثر حفاظتی واکسن دیده شده است. به طوری که در یک مطالعه اثر حفاظتی واکسن از ۹۰ درصد در یک‌سالگی به ۴۱ درصد در پنج سالگی کاهش یافته است (۷). در گزارش دیگری پانزده سال بعد از دریافت آخرین دوز واکسن، در ۸ درصد موارد شواهدی دال بر وجود عفونت با هپاتیت B دیده شده است. بنابر این در مواردی با کاهش عیار پادتن خطر ابتلا علی‌رغم انجام واکسیناسیون وجود

در جهان دو میلیارد نفر آلوده به ویروس هپاتیت B می‌باشند (۱). سیصد و شصت میلیون نفر عفونت مزمن ناشی از ویروس هپاتیت B دارند و ششصد هزار نفر در سال نیز با تابلوی نارسایی کبد ناشی از عفونت با ویروس هپاتیت B می‌میرند (۱ و ۲). اغلب مرگ‌های ناشی از عفونت مزمن هپاتیت B، نشأت گرفته از دوره پری‌ناتال و اوایل دوران کودکی بوده‌اند (۳). از دهه ۱۹۹۰ بسیاری از کشورها واکسیناسیون هپاتیت B را در برنامه کشوری خود قرار داده‌اند و علی‌رغم این که پوشش واکسیناسیون برای کودکان زیر سن مدرسه

شده بود و ۱۴۲ کودک (۷۶/۳ درصد) شیر مادر را به مدت ۱۲ ماه کامل دریافت کرده بودند.

۱۴ کودک (۷/۵ درصد) قبل از هفته ۳۷ حاملگی و ۱۷۲ کودک (۹۲/۵ درصد) بعد از هفته ۳۷ حاملگی به دنیا آمده بودند. در زمان تولد ۶ نفر (۳/۲ درصد) کمتر از ۱۵۰۰ گرم، ۳۴ نفر (۱۸/۳ درصد) بین ۲۵۰۰-۱۵۰۰ گرم و ۱۴۶ نفر (۷۸/۵ درصد) بیش از ۲۵۰۰ گرم وزن داشتند.

در دو گروه سنی مورد مطالعه تفاوت معنی دار آماری از نظر وزن زمان تولد و عیار پادتن وجود نداشت.

در گروه سنی ۱۵-۱۲ ماهه، ۴ نفر (۴/۳۴ درصد) عیار زیر ۱۰ mIU/ml و ۸۸ نفر (۹۵/۶۵ درصد) عیار بالای ۱۰ mIU/ml داشتند. همچنین در گروه سنی ۲۴-۲۱ ماهه ۲۰ نفر (۲۰/۸ درصد) عیار زیر ۱۰ mIU/ml و ۷۴ نفر (۷۸/۷۲ درصد)، عیار بالای ۱۰ mIU/ml داشتند که اختلاف نسبت ایمن بودن در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.0001$).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار پادتن (mIU/ml) براساس جنس و سن مادر، مدت تغذیه با شیر مادر، سن حاملگی مادر و سن کودک متعاقب دریافت واکسن هپاتیت B در کودکان ۱۵-۱۲ و ۲۴-۲۱ ماهه

تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار	جنس	* وزن (گرم)	* مدت تغذیه با شیر مادر	* سن حاملگی (هفته)	* سن (ماه)
۷۰ (۳۷/۶)	۱۸۳/۱±۱۹۱/۷	دختر	<۱۵۰۰	یک سال >	<۳۷	۱۲-۱۵
۱۱۶ (۶۲/۴)	۱۸۸/۵±۲۳۶	پسر	۱۵۰۰-۲۵۰۰	یک سال ≥	≥۳۷	۲۱-۲۴
۶ (۳/۲)	۱۶۴/۶±۱۳۸					
۳۴ (۱۸/۳)	۱۳۰/۶±۱۲۸/۷					
۱۴۶ (۷۸/۵)	۲۰۰/۴±۲۳۷/۳					
۱۴۲ (۷۶/۳)	۱۸۷/۵±۲۰۸/۳					
۴۴ (۲۳/۷)	۱۸۳/۳±۲۵۷/۲					
۱۴ (۷/۵)	۱۳۵/۱±۱۲۰/۱۹					
۱۷۲ (۹۲/۵)	۱۹۰/۷±۲۲۵/۸					
۹۲ (۴۹/۵)	۲۳۱±۲۳۲					
۹۴ (۵۰/۵)	۱۴۲/۹±۱۹۹/۱					

* non significant

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار پادتن (mIU/ml) در دو گروه سنی براساس جنس متعاقب دریافت واکسن هپاتیت B

تعداد (درصد)	میانگین و انحراف معیار	جنس
۳۰ (۵۱/۷)	۲۵۰/۲±۲۵۳/۸ *	پسر
۱۶ (۳۵/۵)	۱۹۵±۱۸۶/۷	دختر
۲۸ (۴۸/۳)	۱۲۲/۵±۱۹۹/۲ *	پسر
۱۹ (۴۴/۵)	۱۷۳/۱±۲۰۰/۴	دختر

* $P < 0.05$

بین عیار پادتن بعد از واکسیناسیون و جنس، وزن زمان تولد و نیز نوع تغذیه با شیر مادر و شیر خشک رابطه آماری معنی داری یافت

دارد (۸) و تزریق دوز چهارم واکسن نیز نتوانسته این خطر را از میان بردارد (۹). با توجه به موارد فوق به نظر می آید مطالعات بیشتری در مورد بررسی سطح عیار پادتن و نیز سطح حفاظتی آن همچنان مورد نیاز است. لذا این مطالعه به منظور مقایسه عیار پادتن متعاقب دریافت واکسن هپاتیت B در کودکان ۱۵-۱۲ و ۲۴-۲۱ ماهه انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۲۰۰ کودک در دو گروه سنی ۱۵-۱۲ و ۲۴-۲۱ ماهه مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان کودکان بندرعباس در سه ماهه اول سال ۱۳۸۸ انجام شد.

این مطالعه با تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان انجام شد. از والدین کودکان رضایت نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد.

کودکان سابقه هپاتیت B نداشتند و HBsAg مادرشان منفی بود. سابقه دریافت ایمونوگلوبین هپاتیت B، خون یا فرآورده های خونی (به دلیل تداخل احتمالی با مکاتیسیم های طبیعی ایمنی و نیز احتمال مثبت بودن خون از نظر HbsAg) نداشتند. کودکان طبق برنامه واکسیناسیون کشوری، سه نوبت واکسن هپاتیت B را در بدو تولد و دومهگی و شش ماهگی در مراکز بهداشتی درمانی با یک نوع واکسن دریافت کرده بودند. کودکان سابقه اختلالات نقص ایمنی و بیماری های کبدی و کلیوی که اثر احتمالی روی عیار پادتن می گذارند؛ نداشتند.

مشخصات کودک و اطلاعات مورد نیاز مانند سن، جنس، وزن زمان تولد، مدت تغذیه با شیر مادر و سن حاملگی مادر با توجه به اظهارات والدین و یا کارت رشد کودک، ثبت گردید. از کودکان ۲-۳ میلی لیتر خون گرفته شد و پس از سانتریفوژ، تعیین عیار پادتن به روش الیزا با کیت های Diaplus Corporation ساخت کانادا انجام شد. سطح عیار پادتن ۱۰ mIU/ml به عنوان نقطه برش در نظر گرفته شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

از مجموع ۲۰۰ کودکی مورد مطالعه، ۱۴ نفر به دلایلی از جمله مثبت بودن HbsAg، ناکافی بودن نمونه دریافتی، تشخیص بیماری های خاص مثل تب روماتیسمی و ناکافی بودن اطلاعات موجود در مورد سلامت کودک از مطالعه حذف شدند.

گروه سنی ۱۵-۱۲ ماهه (گروه اول) شامل ۹۲ کودک (۴۹/۵ درصد) و گروه سنی ۲۴-۲۱ ماهه (گروه دوم) شامل ۹۴ کودک (۵۰/۵ درصد) بود.

شیر مادر برای ۴۴ کودک (۲۳/۷ درصد) قبل از یک سالگی قطع

معنی دار را در دو جنس تایید نکرده است (۸) که با یافته مطالعه ما همخوانی دارد.

براساس نتایج مطالعه حاضر کودکانی که با شیر مادر و شیرخشک تغذیه شدند؛ تفاوت معنی داری از نظر میزان سرمی پادتن نشان ندادند. براساس یافته‌های این مطالعه رابطه معنی داری بین وزن زمان تولد و سطح سرمی پادتن یافت نشد. به علاوه رابطه مشخصی نیز بین سن بارداری و عیار پادتن وجود نداشت. این یافته‌ها با نتایج مطالعات دیگر در این موارد هماهنگی دارد (۱۶-۱۲). بدین معنی که میزان اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در کودکانی که پیش از موعد و یا با وزن کم به دنیا آمده‌اند؛ با کودکان دیگر تفاوتی ندارد. Choi و همکاران میزان اثر حفاظتی واکسن را در کودکان دنیا آمده با وزن کمتر از ۲۰۰۰ گرم و کودکان با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته، کمتر ارزیابی کردند (۱۷). لیکن با توجه به محدود بودن مطالعاتی که با یافته‌های آنها هماهنگ باشد؛ به نظر می‌رسد که برای تایید، تکرار مطالعات ضروری است.

با توجه به کاهش عیار پادتن با گذشت زمان در مطالعات مختلف تزریق دوز بوستر توصیه شده است (۱۱ و ۱۸ و ۱۹). البته دوز بوستر نیز اثر محافظتی کامل ندارد (۱۸ و ۲۰ و ۲۱). تاکنون توصیه‌هایی نظیر شروع واکسیناسیون از دو ماهگی به جای بدو تولد (۲۲)؛ تغییر برنامه موجود به صورت ۲۴-۱۲-۰ ماهگی به جای ۶-۲-۰ ماهگی در موارد غیرخطر (۲۳)؛ استفاده از واکسن نوع مولتی‌والان (۲۴ و ۲۵) و تغییر ساختار پروتئینی HBsAg در تولید واکسن (۲۶) مطرح شده است که تا انجام مطالعات گسترده‌تر و در گروه سنی بالاتر برای یافتن میزان واقعی Failure rate واکسن، قابل اجرا نبوده و خلاف توصیه‌های ثابت شده موجود است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که اثر حفاظتی واکسن شش ماه پس از دریافت آخرین دوز واکسن کاهش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم دکتر فهیمه جهانفر برای اخذ درجه تخصصی کودکان از دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان بود. بدین وسیله از کارکنان آزمایشگاه بیمارستان کودکان بندرعباس که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند؛ سپاسگزاری می‌نماییم.

References

1. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006; 28:112-25.
2. Pollard AJ. Hepatitis B vaccination. *BMJ.* 2007 Nov; 335(7627):950.
3. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease

نشد. همچنین اختلاف معنی داری در عیار پادتن بین کودکان متولد شده پیش از ۳۷ هفته و بعد از ۳۷ هفته وجود نداشت (جدول یک). عیار پادتن (۲۳۱ mIU/ml) در کودکان گروه اول به‌طور معنی داری بیشتر از کودکان گروه دوم (۱۴۲/۹ mIU/ml) بود (جدول یک). البته تنها در پسران گروه اول این اختلاف معنی دار بود ($P < 0.03$) و در دختران دو گروه تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه فقدان اثر حفاظتی واکسن هپاتیت B در ۲۴ کودک (۱۲/۹ درصد) وجود داشت. این یافته با نتایج مطالعه Diez-Domingo و همکاران هماهنگ است (۱۰). یعنی کارایی واکسن را می‌توان حدود ۹۰ درصد ارزیابی کرد. Goldstein و همکاران نیز همین میزان کارایی را تایید کرده است (۳). مطالعات دیگر هم یافته‌های مطالعه ما را در خصوص میزان حفاظتی واکسن تایید می‌کند (۴ و ۱).

عیار پادتن در محدوده سنی ۱۵-۱۲ ماهگی بیشتر از محدوده سنی ۲۴-۲۱ ماهگی بود. ۴/۳۴ درصد از کودکان گروه اول و ۲۰/۸ درصد از کودکان گروه دوم عیار پادتن کمتر از ۱۰ mIU/ml داشتند و می‌توان نتیجه گرفت که عیار پادتن با افزایش سن کاهش می‌یابد. این نتیجه با یافته‌های مطالعه Eldesoky و همکاران هماهنگ است (۱۱). در مطالعه McMahon و همکاران (۷) کاهش عیار پس از ۴ سال بود. لیکن در این بررسی سطح سرمی آن بعد از حدود یک سال کاهش یافته است که شاید نوع واکسن، تفاوت‌های ژنتیکی افراد، نحوه واکسیناسیون و عدم رعایت زنجیره سرد علت این تفاوت بوده باشد. هر چند کاهش سطح سرمی واکسن لزوماً به معنای از میان رفتن اثر حفاظتی آن نیست (۷). همچنین این مطالعه نشان داد که سطح سرمی عیار پادتن در پسران ۱۵-۱۲ ماهه بیشتر از پسران ۲۴-۲۱ ماهه بوده است. در حالی که این تفاوت بین دختران این دو گروه سنی اختلاف معنی داری نشان نداد. در مرور مطالعات قبلی این نوع مقایسه انجام نشده است و تنها مقایسه‌های کلی بین دختران و پسران از نظر سطح سرمی پادتن انجام شده است و به جز مطالعه Fang و همکاران که عیار پادتن را در دختران بیشتر از پسران ارزیابی کرده‌اند (۶)؛ مطالعه Bialek و همکاران وجود تفاوت

burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005 Dec; 34(6):1329-39.

4. Salmon DA, Smith PJ, Navar AM, Pan WK, Omer SB, Singleton JA, et al. Measuring immunization coverage among preschool children: past, present, and future opportunities. *Epidemiol Rev.* 2006;28:27-40.

5. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born

- during 1992-2005 in China. *J Infect Dis.* 2009 Jul ;200(1):39-47.
6. Fang JW, Lai CL, Chung HT, Wu PC, Lau JY. Female children respond to recombinant hepatitis B vaccine with a higher titre than male. *J Trop Pediatr.* 1994 Apr;40(2):104-7.
 7. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med.* 2005 Mar;142(5):333-41.
 8. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct;27(10):881-5.
 9. Samandari T, Fiore AE, Negus S, Williams JL, Kuhnert W, McMahon BJ, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):e373-81.
 10. Diez-Domingo J, Flores SA, Martin JC, Klopfer SO, Schödel FP, Bhuyan PK. A randomized, multicenter, open-label clinical trial to assess the anamnestic immune response 4 to 8 years after a primary hepatitis B vaccination series. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Oct; 29(10):972-4.
 11. Eldesoky A, Masaad Y, Zakria Y, Hamdy S. Protective immunity after hepatitis B vaccination. *Arab J Gastroenterology.* 2009;10(2):68-71.
 12. Batra JS, Eriksen EM, Zangwill KM, Lee M, Marcy SM, Ward JI, Vaccine Safety Datalink. Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):951-8.
 13. Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr.* 2008 Sep;97(9):1243-9.
 14. Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what. *Early Hum Dev.* 2009 Oct;85(10 Suppl):S43-5.
 15. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010:802503.
 16. Healy M. Immunization Strategies to Protect Preterm Infants. *Neo Reviews.* 2010;11(8):409-18.
 17. Choi EJ, Yun HJ, Lee BY, Huh JW. Positive seroconversion rate of hepatitis B antibody after hepatitis B vaccination by birth weight and gestational age. *Korean J Perinatol.* 2008 Mar; 19(1):37-41.
 18. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis.* 2008 May;197(10):1419-26.
 19. Chaves SS, Groeger J, Helgenberger L, Auerbach SB, Bialek SR, Hu DJ, et al. Improved anamnestic response among adolescents boosted with a higher dose of the hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2010 Apr;28(16):2860-4.
 20. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet.* 2005 Oct;366(9494):1379-84.
 21. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine.* 2007 Sep;25(39-40):6958-64.
 22. Agladioglu S, Beyazova U, Camurdan AD, Sahin F, Atak A. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine: comparison of two different vaccination schedules. *Infection.* 2010 Aug; 38(4):269-73.
 23. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC, Walcher JR, Thoms ML, Margolis HS, et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics.* 1999 Jun; 103(6 Pt 1):1243-7.
 24. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V. Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life. *BMC Infect Dis.* 2010 Jan;10:9.
 25. Reinert P, Cinquetti S, Soubeyrand B, Biasio LR, Meghlaoui G, Thomas S, et al. Challenge with hepatitis B vaccine in children previously vaccinated with a hepatitis B-containing combination vaccine. *Adv Ther.* 2010 Jan;27(1):28-38.
 26. Ie SI, Thedja MD, Roni M, Muljono DH. Prediction of conformational changes by single mutation in the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) identified in HBsAg-negative blood donors. *Virology.* 2010 Nov;7:326.