

## Original Paper

# Evaluation of serum hepatitis B antibody level in vaccinated children after 14 years in Kashan, Iran

Taghavi Ardakani A (MD)<sup>1</sup>, Soltani B (MD)\*<sup>1</sup>  
Sharif MR (MD)<sup>1</sup>, Moosavi GhA (MSc)<sup>2</sup>, Khademian M (MD)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Pediatric, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

<sup>2</sup>Academic Instructor, Department of Statistical, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

<sup>3</sup>Resident in Pediatric, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Hepatitis B vaccination has been conducted in neonates in the routine vaccination in Iran since 1993. This study was carried out to evaluate the serum hepatitis B antibody level in vaccinated children after 14 years in Kashan, Iran.

**Materials and Methods:** This prospective cohort study was conducted on 200 fourteen-year-old children which were selected via a simple random sampling method in Kashan, Iran during 2008-09. These subjects were vaccinated according to the governmental guideline at 0, 2 and 6 months old. Two ml blood specimens were obtained from children and serum hepatitis B surface antibody (anti-HBs) and hepatitis B core antibody (anti-HBc) were determined by ELISA method. Immunity was interpreted as anti-HBs  $\geq$  10 IU/L. Data were analyzed using SPSS-13, Chi-Square and Fisher's exact tests.

**Results:** 92% girls and 95% boys, totally 187(93.5%) children had serum anti-HBs  $\geq$  10 IU/L. Anti-HBc was positive in 3 (3%) girls and 5(5%) boys, totally 8(4%) which all of them had serum anti-HBs  $\leq$  10 IU/L. No case of positive HBs Ag was detected. Immunity was detected in 11 of 18 (61.1%) children with birth weight  $<$  2.5 kg and in 176 of 182 (96.7%) children with birth weight  $\geq$  2.5 kg ( $P <$  0.05).

**Conclusion:** The immunity following the complete series (0, 2, 6 months old) of hepatitis B vaccination remained detectable after 14 years.

**Keywords:** Hepatitis B, Hepatitis B vaccine, Anti-HBs

---

\* Corresponding Author: Soltani B (MD), E-mail: babak\_soltani1969@yahoo.com

Received 6 Aug 2011

Revised 10 Sep 2011

Accepted 20 Sep 2011

## تحقیقی

### ارزیابی اثر واکسن هپاتیت B چهارده سال پس از تزریق در کودکان شهر کاشان (۸۸-۱۳۸۷)

دکتر عباس تقوی اردکانی<sup>۱</sup>، دکتر بابک سلطانی\*<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا شریف<sup>۳</sup>، غلامعباس موسوی<sup>۴</sup>، دکتر مجید خادمیان<sup>۴</sup>

۱- فوق تخصص گوارش و کبد کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. ۲- فوق تخصص عفونی کودکان، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم

پزشکی کاشان. ۳- مربی گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. ۴- دستیار تخصصی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان.

## چکیده

زمینه و هدف: برنامه کشوری واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B از سال ۱۳۷۲ برای نوزادان متولد شده اجرا شده است. این مطالعه به منظور تعیین اثر واکسن هپاتیت B چهارده سال پس از تزریق در کودکان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه آینده‌نگر تاریخی روی ۲۰۰ کودک ۱۴ ساله (۱۰۰ پسر و ۱۰۰ دختر) شهر کاشان در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام شد. افراد به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. از هر کودک ۲ سی‌سی خون اخذ و سرم آن جداسازی شد. سپس آزمایش anti-HBS و anti-HBC به روش الیزا انجام گرفت. نتیجه آزمایش anti-HBS بالاتر از ۱۰ IU/L به عنوان ایمنی تلقی شد. در صورت مثبت بودن anti-HBC کودک به عنوان فرد مبتلا به عفونت هپاتیت B تلقی شد و آزمایش HBS Ag برای رد حالت هپاتیت مزمن فعال انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS-13، Fisher's exact test و Chi-Square تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۹۲ دختر (۹۲ درصد) و ۹۵ پسر (۹۵ درصد) و در مجموع ۱۸۷ نفر (۹۳/۵ درصد) سطح سرمی anti-HBS مطلوب داشته و ایمن بودند. anti-HBC در ۳ دختر (۳ درصد) و ۵ پسر (۵ درصد) و در مجموع در ۸ نفر (۴ درصد) مثبت بود که در تمامی آنها سطح سرمی anti-HBS کمتر یا مساوی ۱۰ IU/L بود. در هیچ موردی HBS-Ag مثبت دیده نشد. ایمنی در کودکان با وزن هنگام تولد کمتر از ۲/۵ کیلوگرم در ۱۱ نفر (۶۱/۱ درصد) از ۱۸ کودک و در کودکان با وزن هنگام تولد بیشتر یا مساوی ۲/۵ کیلوگرم ۱۷۶ نفر (۹۶/۷ درصد) از ۱۸۲ نفر مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که ایمنی ایجاد شده در اثر تزریق کامل واکسن هپاتیت B طبق برنامه کشوری (۰-۲-۶ ماهگی) پس از گذشت ۱۴ سال مطلوب می‌باشد.

کلید واژه‌ها: هپاتیت B، واکسن هپاتیت B، anti-HBS

\* نویسنده مسؤل: دکتر بابک سلطانی، پست الکترونیکی [babak\\_soltani1969@yahoo.com](mailto:babak_soltani1969@yahoo.com)

نشانی: کاشان، بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهیدبهشتی، تلفن: ۵۵۷۵۸۴۰-۰۳۶۱، شماره ۵۵۵۸۹۰۰

وصول مقاله: ۹۰/۵/۱۵، اصلاح نهایی: ۹۰/۶/۱۹، پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۲۹

## مقدمه

برای نوزادان تازه متولد شده اجرا شده است. در حال حاضر تزریق واکسن در نوزادان در نوبت‌های صفر، دو و شش ماهگی و برای گروه‌های پرخطر در نوبت صفر، یک و شش ماه بعد انجام می‌شود (۵). این روش تزریق در کودکان سبب ایجاد مصونیت بالایی می‌گردد که با اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سطحی ویروس (anti-HBS) مشخص شده و سطح مساوی و یا بیشتر از ۱۰ IU/L نشان‌دهنده ایمنی است (۷و۶). لیکن از آنجا که سطح سرمی anti-HBS به مرور زمان کاهش می‌یابد؛ تجویز دوز یادآور واکسن در افراد با سیستم ایمنی طبیعی مورد اختلاف متخصصین است (۸-۱۰). از آنجایی که مطالعات چندانی در خصوص سطح سرمی آنتی‌بادی ناشی از واکسن در کشور ما انجام نشده و مطالعات انجام شده غالباً در مدت کوتاهی پس از

بیماری هپاتیت B نوعی بیماری عفونی و ویروسی با گستره جهانی است. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی بیش از ۴۰۰ میلیون نفر به صورت مزمن به این ویروس آلوده هستند (۱) و سالانه یک میلیون و دویست هزار نفر در اثر ابتلا به این بیماری می‌میرند (۲). علت اصلی مرگ در اثر این بیماری سیروز کبدی و سرطان کبد است که تابلوی بالینی نهایی هپاتیت محسوب می‌شوند (۳). این عوارض در مراحل انتهایی قابل درمان نبوده و انجام واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B که در بسیاری از کشورها در حال اجراست؛ می‌تواند در کاهش ابتلا و مرگ و میر ناشی از این بیماری موثر باشد (۴).

از سال ۱۳۷۲ برنامه کشوری واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS-13، Chi-Square و Fisher's exact test تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۹۲ دختر (۹۲ درصد) و ۹۵ پسر (۹۵ درصد) و در مجموع ۱۸۷ نفر (۹۳/۵ درصد) سطح سرمی anti-HBS مطلوب داشته و ایمن بودند. هیچیک از کودکان HBS-Ag مثبت نبودند.

در ۱۳ کودک، سطح سرمی anti-HBS کمتر و مساوی ۱۰ مشاهده شد. ۸ کودک (۶۲ درصد) anti-HBC مثبت بودند که برحسب جنس به ترتیب در ۵ پسر (۳۸ درصد) و ۳ دختر (۲۳ درصد) مشاهده شد. این اختلاف از نظر آماري معنی دار نبود (جدول یک).

جدول ۱: وضعیت شاخص‌های ویروسی

در کودکان ۱۴ ساله شهر کاشان در سال‌های ۸۸-۱۳۸۷

شاخص ویروسی	دختر درصد	پسر درصد	p-value
anti-HBS (ایمنی) مثبت	۹۲	۹۵	۰/۳۹۰
anti-HBC مثبت	۳	۵	۰/۴۷۰

HBS-Ag مثبت در هیچ کدام از گروه‌ها مشاهده نشد.

جدول ۲: وضعیت ایجاد ایمنی بر حسب وزن هنگام تولد

کودکان ۱۴ ساله شهر کاشان در سال‌های ۸۸-۱۳۸۷

وزن هنگام تولد (کیلوگرم)	ایمنی تعداد درصد		p-value
	دارد	ندارد	
<۲/۵	۵ (۵۰)	۵ (۵۰)	<۰/۰۰۱ *
≥۲/۵	۱۷ (۹۶/۷)	۳ (۳/۳)	
جمع	۹۲ (۹۲)	۸ (۸)	
<۲/۵	۶ (۷۵)	۲ (۲۵)	۰/۰۵۰
≥۲/۵	۱۹ (۹۶/۷)	۳ (۳/۳)	
جمع	۹۵ (۹۵)	۵ (۵)	
<۲/۵	۱۱ (۶۱/۱)	۷ (۳۸/۹)	<۰/۰۰۱ *
≥۲/۵	۱۷۶ (۹۶/۷)	۶ (۳/۳)	
جمع	۱۸۷ (۹۳/۵)	۱۳ (۶/۵)	

\* تفاوت معنی دار بود.

در دختران میزان ایمنی ناشی از واکسن با وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم در مقایسه با کودکانی که وزن هنگام تولد ۲۵۰۰ گرم و بیشتر داشتند؛ تفاوت آماري معنی داری نشان داد ( $P < 0/001$ ). این تفاوت در پسران نزدیک به حد آماري معنی دار بود ( $P = 0/050$ ) و به صورت کلی در تمام کودکان تفاوت آماري معنی داری نشان داد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۲).

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که ایمنی ایجاد شده در اثر تزریق کامل واکسن هپاتیت B طبق برنامه کشوری (۰-۲-۶ ماهگی) پس از گذشت ۱۴ سال مطلوب می‌باشد.

میزان مصونیت ۱۵-۱۲ سال پس از واکسیناسیون معادل

واکسیناسیون سطح آنتی‌بادی را مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۱ و ۱۲)؛ لذا این مطالعه به منظور ارزیابی اثر واکسن هپاتیت B چهارده سال پس از تزریق در کودکان انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه آینده‌نگر تاریخی روی ۲۰۰ کودک ۱۴ ساله (۱۰۰ پسر و ۱۰۰ دختر) شهر کاشان در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام شد. افراد به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند.

دلیل انتخاب سن ۱۴ سال آن بود که کودکان در این سن به مراکز درمانی برای دریافت واکسن روتین دوگانه مراجعه می‌نمایند و این فاصله زمانی پس از دریافت آخرین دوز واکسن هپاتیت B زمان قابل توجهی است.

معیار ورود به مطالعه شامل داشتن ۱۴ سال سن تمام در هنگام مطالعه و دریافت یک دوره کامل واکسیناسیون از بدو تولد بود.

براساس اطلاعات حاصل از واحد گسترش شبکه مرکز بهداشت شهرستان کاشان، ۲۰۰۰ نوزاد در تاریخ یکم آذرماه ۱۳۷۲ لغایت سی‌ام آبان ۱۳۷۳ تحت واکسیناسیون علیه هپاتیت B قرار گرفته بودند و اطلاعات خانوارهای این نوزادان در سیستم‌های ثبت اطلاعات ۲۹ مرکز بهداشتی و درمانی در شهر کاشان موجود بود.

با استفاده از جدول اعداد تصادفی تعداد ۱۰۰ کودک دختر و ۱۰۰ کودک پسر انتخاب شدند. حجم نمونه با در نظر گرفتن مطالعات قبلی (۱۲ و ۱۳)؛ مبنی بر ۸۵ درصد ایمنی پس از گذشت چندسال از واکسیناسیون، خطای نوع اول معادل ۵ درصد و دقت معادل ۵ درصد برابر با ۲۰۰ نفر تعیین شد.

با خانواده هر یک از کودکان تماس تلفنی برقرار شد و از یکی از آنان دعوت شد تا به همراه کودک به مرکز بهداشت مراجعه نمایند. پس از ارائه توضیحات کامل مبنی بر اهداف و روش مطالعه، فرم رضایت‌نامه آگاهانه توسط آنان تکمیل گردید. سپس برای انجام آزمایشات مربوطه به آزمایشگاه مرجع فرستاده شدند. کودکانی که به هر دلیل در دسترس نبودند و یا والدین آنها رضایت خود را برای خونگیری از کودک اعلام نکردند؛ از مطالعه خارج شدند و نفر بعدی وارد مطالعه شد.

با هماهنگی به عمل آمده با آزمایشگاه و بدون دریافت هزینه آزمایش، از هر کودک ۲ سی‌سی خون دریافت شد. پس از جداسازی سرم، آزمایش anti-HBS و anti-HBC با استفاده از کیت الیزا ساخت کشور آمریکا شرکت Delaware Biotech Inc انجام شد. نتیجه آزمایش anti-HBS برابر یا بالاتر از ۱۰ IU/L به عنوان ایمنی تلقی گردید. در صورت مثبت بودن anti-HBC کودک به عنوان فرد مبتلا به عفونت هپاتیت B تلقی شد و آزمایش HBS Ag برای رد حالت هپاتیت مزمن فعال صورت گرفت.

نداشت. نکته مهم دیگری که باید به آن توجه نمود؛ آن است که هیچ موردی از HBS-Ag مثبت در کودکان ۱۴ ساله تحت مطالعه ما دیده نشد. با توجه به این که HBS-Ag مثبت نشانگر حالت ناقل در فرد عفونی است و از سوی دیگر کشور ایران در ناحیه آندمیک برای هپاتیت B قرار دارد؛ یافته مطالعه ما نشان می‌دهد که در کودکان تحت مطالعه ایمنی مطلوبی ایجاد شده است.

در مطالعه حاضر وزن هنگام تولد هم در دختران و هم در پسران با ایجاد ایمنی ناشی از واکسیناسیون رابطه داشت. به صورتی که در کودکان با وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم میزان ایمنی ایجاد شده کمتر و در کودکان با وزن هنگام تولد بیش از ۲۵۰۰ گرم، بیشتر بود. این یافته نشان می‌دهد که کودکان با وزن هنگام تولد کم نیازمند بررسی بیشتر به لحاظ ایمنی ایجاد شده در اثر واکسیناسیون می‌باشند و در صورت لزوم بایستی دوز یادآور دریافت نمایند. ذکر این نکته لازم است که در مطالعه ما به دلیل تعداد کم کودکان با وزن تولد کم و گذشت زمان طولانی از زمان واکسن هپاتیت B، نمی‌توان در این خصوص اظهار نظر قطعی نمود.

#### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ایمنی ایجاد شده در اثر تزریق کامل واکسن هپاتیت B طبق برنامه کشوری (۰-۲-۶ ماهگی) پس از گذشت ۱۴ سال مطلوب می‌باشد. علی‌رغم ابتلای ۸ کودک به ویروس هپاتیت B هیچ کدام HBS-Ag مثبت نشدند. لیکن کودکان با وزن کم هنگام تولد نیازمند مطالعات بیشتری در فاصله کوتاه‌تری پس از تزریق آخرین نوبت واکسن می‌باشند.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر مجید خادیمان دستیار تخصصی کودکان از دانشگاه علوم پزشکی کاشان بود. بدین وسیله از همکاران محترم مراکز بهداشتی درمانی شهرستان کاشان و کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان شهیدبهشتی کاشان تشکر و قدردانی می‌نمایم.

#### References

- [No authors listed]. World Health Organization warns of growing "crisis of suffering". *Indian Pediatr.* 1997 Sep; 34(9):853-8.
- Ocama P, Opio CK, Lee WM. Hepatitis B virus infection: current status. *Am J Med.* 2005 Dec;118(12):1413.
- Bortolotti F, Guido M, Cadrobbi P, Crivellaro C, Bartolacci S, Ruge M, et al. Spontaneous regression of hepatitis B virus-associated cirrhosis developed in childhood. *Dig Liver Dis.* 2005 Dec; 37(12):964-7.
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2005 Dec;

۵۰ درصد در چین (۱۴)، ۷۴ درصد در آلاسکا (۱۵)، ۸۷ درصد در هنگ کنگ (۱۶)، ۵۳ درصد در ایتالیا (۱۷) و ۹۴ درصد در گامبیا (۱۸) گزارش شده است. در کودکان مطالعه ما این نسبت در حدود ۹۳/۵ درصد بود که نسبت به سایر کشورها بیشتر بوده است. دلیل این تفاوت می‌تواند به تفاوت‌های ژنتیکی و نژادی، برنامه واکسیناسیون، نوع واکسن، روش تزریق واکسن، میزان آلودگی مادران به ویروس هپاتیت B و سطح آندمیسیت هپاتیت B مربوط باشد.

در مطالعه ما کودکانی که ایمن نبودند؛ در هیچ موردی به هپاتیت B مزمن تا سن ۱۴ سالگی مبتلا نبودند. به نظر می‌رسد که در این کودکان علی‌رغم anti-HBS کمتر از ۱۰ IU/L، خاطره ایمنولوژیک باقی مانده در کودکان مانع از ابتلا به هپاتیت B مزمن شده باشد. خاطره ایمنولوژیک می‌تواند باعث تداوم مصونیت در غیاب آنتی‌بادی گردد. از آنجا که عفونت هپاتیت B دارای یک دوره نهفته چند هفته تا چند ماه است؛ بروز عفونت و تحریک سلول‌های خاطره‌ای توسط ویروس می‌تواند باعث تولید سریع آنتی‌بادی شده و مانع از بروز عفونت بالینی گردد. در مطالعات پیگیری ۵ ساله یا بیشتر در افراد واکسینه شده‌ای که به فراوانی در معرض ویروس قرار گرفته‌اند؛ عفونت بالینی قابل توجه در این افراد بسیار نادر بوده است. عفونت تحت کلینیکی که با مثبت شدن anti-HBC مشخص می‌گردد؛ منجر به ویرمی موقت بدون بروز علائم می‌شود (۱۹) که این موضوع در مورد مطالعه ما صدق می‌کند. یعنی در تمامی موارد anti-HBC مثبت، anti-HBS کمتر از ۱۰ IU/L بوده؛ ولی در هیچ کدام از آنها HBS-Ag مثبت نشده است که احتمالاً به دلیل تحریک سلول‌های خاطره‌ای توسط واکسن است.

در مطالعه حاضر میان دختران و پسران به لحاظ میزان ایمنی و همچنین ابتلا به هپاتیت B تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد. همچنین anti-HBC مثبت در دو گروه جنسی تفاوت قابل توجهی

54(RR-16):1-31.

5. Nasser K, Sadrizadeh B, Malek-Afzali H, Mohammad K, Chamsa M, Cheraghchi-Bashi MT, et al. Primary health care and immunisation in Iran. *Public Health.* 1991 May;105(3):229-38.

6. Edstam JS, Dulmaa N, Nymadawa P, Rinchin A, Khulan J, Kimball AM. Comparison of hepatitis B vaccine coverage and effectiveness among urban and rural Mongolian 2-year-olds. *Prev Med.* 2002 Feb;34(2):207-14.

7. Hendriksen C, Spieser JM, Akkermans A, Balls M, Bruckner L, Cussler K, et al. Validation of alternative methods for the potency testing of vaccines. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 31. *ATLA.* 1998; 26:747-61.

8. WHO. Hepatitis B potency testing standardization report of a meeting WHO/SEARO. SEA-Vaccines-131. New Delhi 9-11 April 2001.

9. Rodríguez O, García G, Izquierdo M, Quintana M, Marcelo J. In vitro assay for the Cuban vaccine for Hepatitis B. *Applied Biotechnology*. 2001;18(3):154-8.
10. Cuervo ML, Sterling AL, Nicot IA, Rodríguez MG, García OR. Validation of a new alternative for determining in vitro potency in vaccines containing Hepatitis B from two different manufacturers. *Biologicals*. 2008 Nov;36(6):375-82.
11. Jafarzadeh A, Khoshnoodi J, Ghorbani Sh, Mohaghegh Hazrati S, Faraj Mazaheri B, Shokri F. Differential immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in Iranian neonates: influence of ethnicity and environmental factors. *Iranian J Immunol*. 2004; 1(2): 98-104.
12. Salehi M, Sanei Moghadam E, Khosravi S. [Evaluation of immune response of Hepatitis B vaccination in Zahedan infants]. *Zahedan J Res Med Sci*. 2002;4(3):155-8. [Article in Persian]
13. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. 2000 Nov;19(7-8):877-85.
14. Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine*. 1999 Jun; 17(20-21):2661-6.
15. 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.
16. 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 Mar; 29(3):924-7.
17. 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.
18. 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 Sep;325(7364):569.
19. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*. 1996 Aug;14(11):1019-27.