

مقایسه روش‌های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هپاتیت B در ایجاد سطح آنتی‌بادی محافظتی در کوتاه مدت: یک مطالعه متآنالیز

سیاوش وزیری؛ بهداد پاک سرشت؛ علیرضا جانبخش؛ بابک صیاد؛ فیض‌اله منصوری؛ ماندانا افشاریان؛ امید بیکی*

چکیده

زمینه: هپاتیت B بیماری ویروسی شایعی است که فرم مزمن آن علت رایج سیروز کبدی و هپاتو سلولار کارسینوما می‌باشد. این بیماری با واکسیناسیون به‌موقع در اکثر افراد قابل پیشگیری می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه روش‌های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هپاتیت B در ایجاد سطح آنتی‌بادی محافظتی در کوتاه مدت است.

روش‌ها: ابتدا جستجوی منابع علمی در پایگاه‌های داده تخصصی موجود در اینترنت صورت گرفت. پس از مطالعه چکیده کلیه مقالات و متن کامل بعضی از مقالات از میان ۱۵۶ مقاله به دست آمده، ۱۹ مقاله که با موضوع مطالعه کاملاً مرتبط بودند انتخاب شدند. از بین ۱۹ مقاله باقیمانده ۱۱ مقاله دارای کیفیت مناسب (امتیاز ۳ از ۵ از JADAD SCORE) وارد تجزیه و تحلیل نهایی شدند.

یافته‌ها: سطح بالاتر یا مساوی ۱۰ mIU/ml به عنوان پاسخ به واکسیناسیون در نظر گرفته شد. با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل تصادفی می‌توان گفت تزریق تسریع شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت معناداری از نظر آماری ندارند (OR=0.653, CI:0.425-1.004) هر چند به نظر می‌رسد روند به سمت قدرت کم‌تر واکسیناسیون تسریع شده است.

نتیجه‌گیری: هر چند به نظر می‌رسد روند به سمت قدرت کم‌تر واکسیناسیون تسریع شده می‌باشد اما در اکثر مطالعات این تفاوت جزئی بوده و در شرایطی که نیاز است فرد هرچه سریع‌تر به سطح ایمنی برسد واکسیناسیون تسریع شده توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: هپاتیت B، واکسیناسیون به روش متداول، واکسیناسیون به روش تسریع شده، متآنالیز

«دریافت: ۱۳۹۲/۹/۴ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۲»

۱. گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کرمانشاه

۲. مرکز تحقیقات عوامل محیطی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

*عهده‌دار مکاتبات: دکتر امید بیکی، مرکز تحقیقات عوامل محیطی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران تلفن:

۰۹۱۸۸۸۸۷۳۸۲

Email: omid.beiki@yahoo.com

مقدمه

می‌شود. با ساخته شدن واکسن فوق‌العاده مؤثر پیشگیری از حامل شدن مزمن ویروس و جلوگیری بعدی از HCC، اولین واکسن واقعی پیشگیری‌کننده از کانسر به‌عنوان دستاورد بزرگ دانش پزشکی به بازار عرضه شد. واکسن مشتق از پلاسما در سال ۱۹۸۱ ساخته شد که مؤثر و بی‌خطر بود. این واکسن حاوی پارتیکل HBs-Ag غیرفعال بود. واکسن‌های نو ترکیب حاوی پارتیکل‌های HBs-Ag خالص شده است. پاسخ آنتی‌بادی به این واکسن‌ها عالی است و بیش از ۹۰ درصد افراد زیر

ویروس هپاتیت B بیش از ۵۰۰ میلیون نفر در جهان را آلوده کرده است. عفونت مزمن آن باعث هپاتیت مزمن، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما می‌شود که عامل مرگ سالانه بیش از یک میلیون نفر است. این بیماری در طی فاز حاد می‌تواند باعث اشکال هپاتیت B بدون علامت تا هپاتیت ایکتریک شامل هپاتیت فولمینانت شود. عفونت مزمن از حامل سالم تا عوارض هپاتیت مزمن چون سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) را شامل

با توجه به این که تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه صورت گرفته، مطالعه متاآنالیز حاضر با هدف مقایسه روش‌های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هپاتیت ب در ایجاد سطح آنتی‌بادی محافظتی، در کوتاه‌مدت انجام شد.

مواد و روش‌ها

کلیه مقالات لیست شده به زبان انگلیسی و غیرانگلیسی در تارنماها و موتورهای جستجوی ذیل مورد بررسی قرار گرفت:

Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Registration of Clinical Trials, Index Medicus and Medline, EMBASE, CAB Health, ISI web of science

مقالاتی که در مورد پروتکل‌های واکسیناسیون تسریع شده و متداول مطلب داشتند استخراج شدند. همچنین مقالات و مطالعاتی که در هر مقاله به آن استناد شده و در آخر لیست شده بود مجدداً مورد جستجو قرار گرفته و استخراج گردید.

در این مرحله ۱۵۶ مقاله استخراج شد. پس از مطالعه مقالات، آن‌هایی که با موضوع متاآنالیز ارتباط مستقیمی نداشتند از متاآنالیز حذف شدند. ۱۹ مقاله باقیمانده مورد بازبینی و مطالعه قرار گرفت. مقالات بر اساس JADAD SCORE با مخرج کسر ۵ امتیازدهی شدند. مقالاتی که حداقل امتیاز ۳ از ۵ داشتند وارد متاآنالیز شدند و سایر مقالات از مطالعه حذف گردیدند. به این ترتیب در آخر، ۱۱ مقاله مورد تأیید نهایی قرار گرفت. بعد از این مرحله داده‌های به دست آمده از مقالات توسط نرم افزار STATA مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

در آنالیز نسبت شانس برای حفاظت سرمی ایجاد شده توسط واکسن، آزمون ناهمگونی کای دو از نظر آماری معنادار شد ($P < 0.001$) (جدول ۱). بدین مفهوم که ناهمگونی معناداری بین مطالعات تحلیل شده وجود دارد،

۴۰-۵۰ سال بعد از دوز سوم واکسن، تیتراهای بالای آنتی‌بادی تولید می‌کنند. در حال حاضر تلاش‌هایی در جهت بالا بردن میزان اثربخشی و تسهیل روش تجویز صورت می‌گیرد. این روش‌ها می‌تواند به تولید واکسن‌های چندگانه (نظیر ترکیب با واکسن‌های دیفتیری، کزاز و سیاه‌سرفه) به منظور به حداقل رساندن تعداد تزریقات و یا ساخت واکسن تک‌دوز و واکسن خوراکی و به کارگیری ترکیبات ادجوانت جهت تشدید پاسخ ایمنی اشاره کرد که هنوز در مرحله تحقیقاتی می‌باشد. در بعضی از منابع، پاسخ خوب به واکسن را وجود آنتی‌بادی به میزان 100 mIU/ml در نظر می‌گیرند. همچنین مقادیر $1-100 \text{ mIU/ml}$ را پاسخ کم و مقادیر کم‌تر از 10 mIU/ml را عدم پاسخ به واکسن تلقی می‌کنند (۱). همان‌طور که گفته شد واکسیناسیون به روش معمول، سطح ایده‌الی از آنتی‌بادی را ایجاد می‌کند. اما برای گروه‌های پرخطر، مانند کسانی که با بیمار مبتلا به هپاتیت زندگی می‌کنند یا پرسنل بهداشت و درمان، دسترسی هرچه سریع‌تر به بالاترین سطوح ایمنی، مطلوب‌تر است (۲). بنابراین، ضرورت مطالعه اثربخشی و ایمنی در روش‌های تسریع شده آشکار است (۳). به این منظور روش‌های تسریع شده پیشنهاد شده که یکی از آن‌ها واکسیناسیون روزهای صفر، ۱۰ و ۲۱ است (۴). روش صفر، ۱ و ۴ ماه، روش هفته‌های صفر، ۱، ۲ و ۱۲ و روش‌های دیگری نیز پیشنهاد شده‌اند (۳).

در بسیاری از مطالعات نشان داده شد که در درازمدت، کارایی روش تسریع شده و روش معمول در ایجاد ایمنی، برابر هستند (۴ و ۵). در اکثر این مطالعات مشاهده شده که در روش تسریع شده، سطح آنتی‌بادی سریع‌تر بالا می‌رود و در طولانی مدت سطح آنتی‌بادی با هم برابر می‌شوند (۳، ۵ و ۶). بعضی از مطالعات نیز به بررسی اثر عوامل دیگر همچون تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به ایدز و یا اثر سن، جنس، نوع تشخیص بیماری کلیوی، دیابت، دفعات و زمان دیالیز و میزان دوز اریتروپوئیتین در بیماران مزمن کلیوی پرداختند (۷ و ۸).

معناداری از نظر آماری ندارند هر چند به نظر می‌رسد روند به سمت قدرت کم‌تر واکسیناسیون تسریع‌شده باشد. ما در این مطالعه برای بررسی احتمال وجود سوگیری انتشار از نمودار قیفی (نمودار ۲) و نیز آزمون Egger (نمودار ۳ و جدول ۳) استفاده نمودیم که نتایج آن‌ها نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری در این مطالعه است. در جدول ۴ نتایج حاصل از آزمون متارگرسیون جهت ارزیابی احتمالی عوامل تعیین‌کننده ناهمگونی مشاهده می‌شود. در این آنالیز مشاهده می‌شود که هیچ‌کدام از متغیرهای واردشده به مدل یعنی سال انتشار، تعداد نمونه، کشور محل مطالعه، محل نمونه‌گیری، بیماران تحت مطالعه، سن افراد تحت مطالعه و کیفیت مطالعه در ایجاد ناهمگونی در مطالعه اثر معناداری نداشتند.

و این مسأله با واریانس نسبتاً بزرگ بین مطالعات تأیید می‌شود. بنابراین با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل ثابت می‌توان گفت تزریق تسریع‌شده اثر کمتری در ایجاد حفاظت سرمی در مقایسه با تزریق روتین واکسن دارد که از نظر آماری این تفاوت معنی دار است. در جدول ۲ و نمودار ۱، نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی حاصل از ارقام به‌دست آمده برای حفاظت سرمی نمایش داده شده است. آزمون ناهمگونی کای‌دو معنادار شده است ($P < 0/001$) بدین مفهوم که ناهمگونی معناداری بین مطالعات تحلیل‌شده وجود دارد. با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل تصادفی می‌توان گفت تزریق تسریع‌شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت

جدول ۱- آنالیز نسبت شانس برای حفاظت سرمی ایجادشده توسط واکسن

تعداد مطالعه	Pvalue	مقدار Z	فاصله اطمینان ۹۵٪		Pooled Estimate	روش محاسبه اثر
			پیشینه	کمینه		
۱۱	۰/۰۰۰	۴/۰۰۸-	۰/۸۳۵	۰/۵۹۹	۰/۷۰۸	مدل ثابت
	۰/۰۵۲	-۱/۹۴۳	۱/۰۰۴	۰/۴۲۵	۰/۶۵۳	مدل تصادفی

آزمون ناهمگونی: $Q = 43/902$ با ۱۰ درجه آزادی ($P = 0/000$) با واریانس = $0/326$

جدول ۲- نسبت شانس و فاصله اطمینان و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی

مطالعه	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪	٪ وزن
توسان (۲۰۱۲)	۹/۷۵۰	۱/۱۵۸	۳/۱۹
قدیری (۲۰۱۲)	۱/۵۰۰	۰/۲۲۴	۴/۰۶
سالتولگو (۲۰۰۳)	۱/۱۰۵	۰/۳۲۴	۶/۷۱
آزبو (۱۹۹۶)	۰/۷۰۰	۰/۲۲۰	۷/۱۴
هوانگ (۲۰۱۰)	۱/۰۲۶	۰/۷۵۳	۱۳/۷۴
باک (آ) (۲۰۰۶)	۰/۴۴۴	۰/۲۰۳	۹/۹۱
باک (ب) (۲۰۰۶)	۰/۳۹۴	۰/۱۷۹	۹/۸۸
کانر (۲۰۰۷)	۱/۳۰۶	۰/۷۹۵	۱۲/۳۶
وریزاسلویجس (۲۰۱۱)	۰/۶۳۱	۰/۴۷۳	۱۳/۸۷
اردلی (۲۰۰۲)	۰/۱۸۳	۰/۰۹۸	۱۱/۲۵
ذولقدر اصلی (۲۰۱۱)	۰/۲۶۲	۰/۰۹۲	۷/۸۹
نسبت شانس pooled D+L	۰/۶۵۳	۰/۴۲۵	۱۰۰/۰۰

در جدول ۵ نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی حاصل از ارقام به دست آمده برای حفاظت سرمی در بین مطالعات دارای کیفیت بالا (معیار جدد JADAD ۴ یا بالاتر) نمایش داده شده است. آزمون Egger برای ارزیابی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه

جدول ۳- آزمون Egger برای ارزیابی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه

تعداد مطالعه	Pvalue	مقدار t	فاصله اطمینان ۹۵٪		ضریب	روش محاسبه اثر
			بیشینه	کمینه		
۱۱	۰/۴۴	-۰/۸۱	-۱/۰۷	۰/۵۰	-۰/۲۸	شیب
	۰/۸۴	-۰/۲۱	۲/۵۱	-۳/۰۲	-۰/۲۶	سوگیری

آزمون فرضیه صفر: $P=۰/۸۳۸$

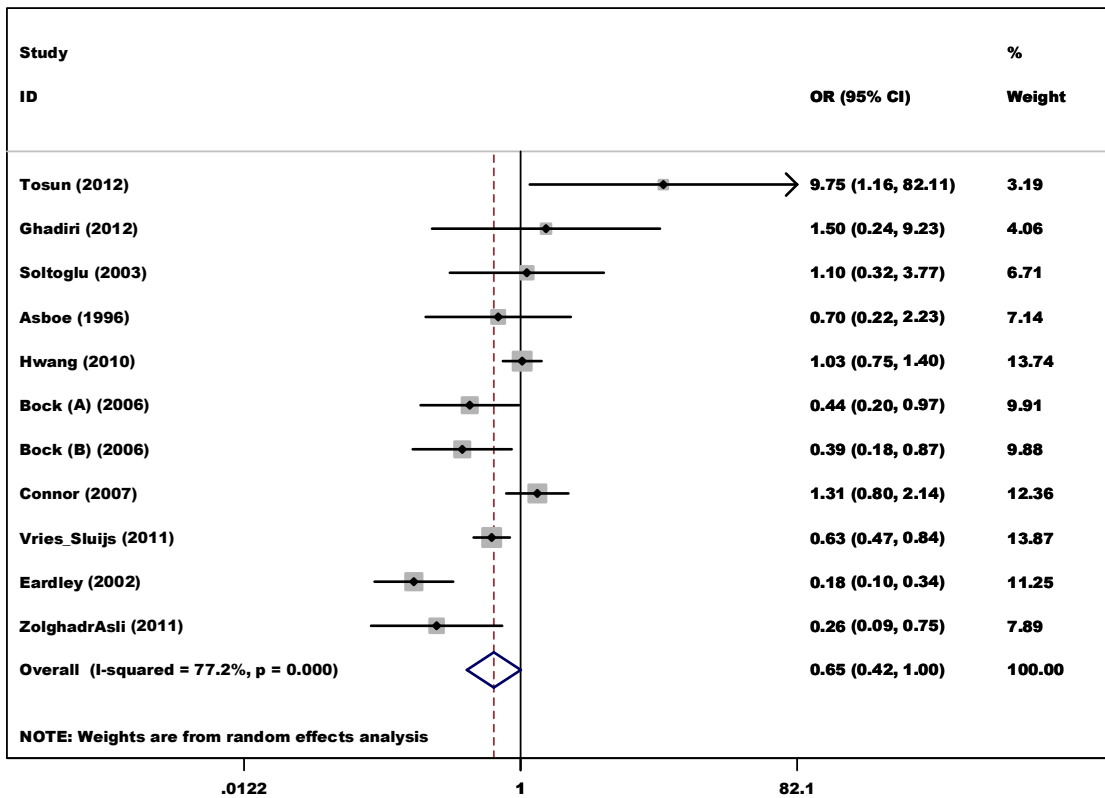
جدول ۴- آزمون متارگرسیون جهت ارزیابی احتمالی عوامل تعیین کننده ناهمگونی مشاهده شده در این مطالعه

متغیر	ضریب	خطای معیار	مقدار t	فاصله اطمینان ۹۵٪	Pvalue
محل مطالعه	-۰/۲۹	۰/۱۰	-۲/۹۶	۰/۱۳	۰/۱۰
سال مطالعه	۰/۴۸	۰/۱۷	۲/۷۶	۱/۲۳	۰/۱۱
کشور مطالعه	-۰/۳۵	۰/۱۰	-۳/۵۵	۰/۰۸	۰/۰۷
تعداد نمونه	۱/۸۶	۰/۶۲	۲/۹۹	۴/۵۴	۰/۱۰
سن پایین	-۰/۴۳	۰/۱۶	-۲/۷۹	۰/۲۳	۰/۱۱
سن بالا	۰/۰۴	۰/۰۲	۲/۵۸	۰/۱۲	۰/۱۲
تعداد نمونه	۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۳/۰۶	۰/۰۱	۰/۰۹
معیار جدد	-۵/۸۲	۲/۰۲	-۲/۸۹	۲/۸۵	۰/۱۰
ضریب ثابت	-۹۳۹/۷۸	۳۴۲/۲۰	-۲/۷۵	۵۳۲/۵۹	۰/۱۱

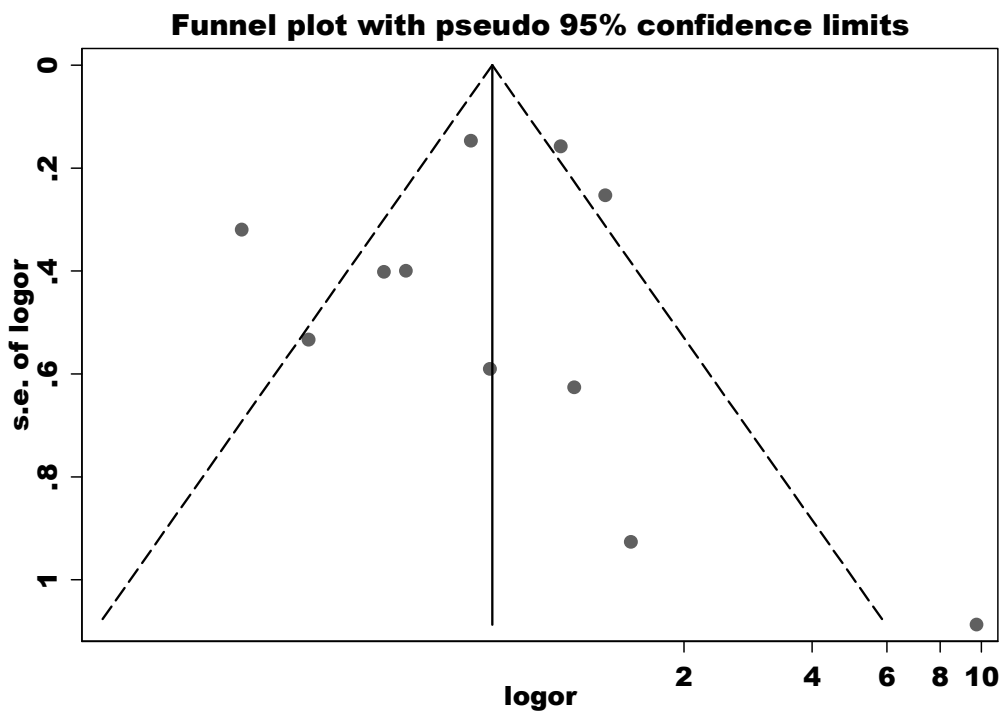
تعداد مطالعه: ۱۱ اندازه I: ۲٪ مقدار $P=۰/۱۶$

جدول ۵- نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها در آنالیز مدل تصادفی در بین مطالعات دارای کیفیت بالا (معیار جدد ۴ یا بالاتر)

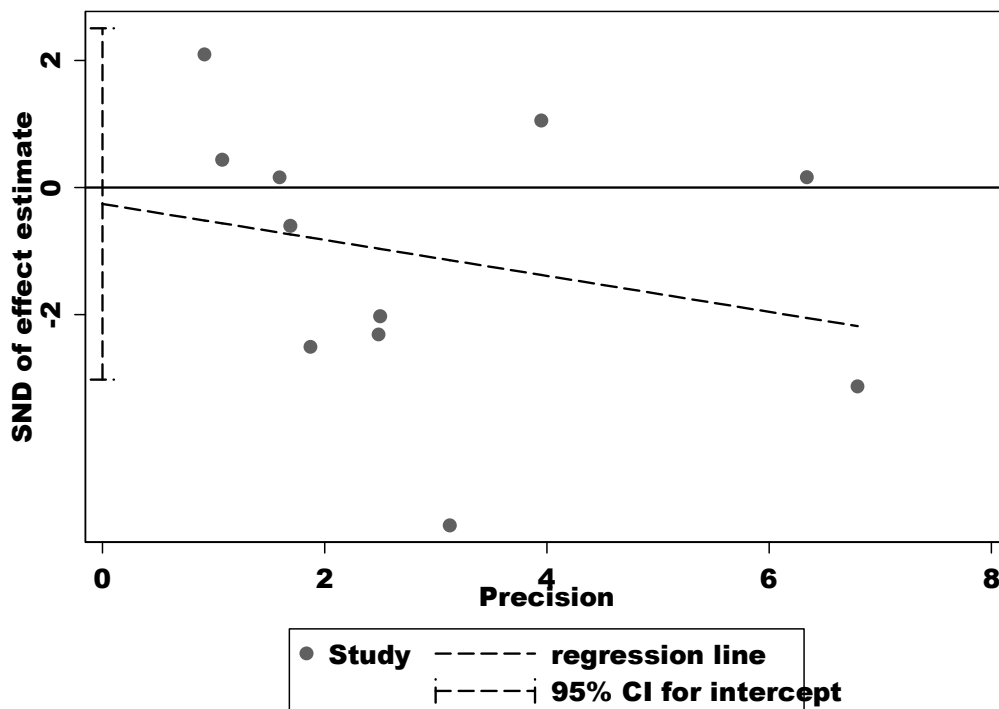
مطالعه	نسبت	فاصله اطمینان ۹۵٪	٪ وزن
توسان (۲۰۱۲)	۹/۷۵۰	۱/۱۵۸	۳/۵۵
قدیری (۲۰۱۲)	۱/۵۰۰	۰/۲۲۴	۴/۵۰
سالتولگو (۲۰۰۳)	۱/۱۰۵	۰/۳۲۴	۷/۳۴
هوانگ (۲۰۱۰)	۱/۰۲۶	۰/۷۵۳	۱۴/۶۰
باک (آ) (۲۰۰۶)	۰/۴۴۴	۰/۲۰۳	۱۰/۷۱
باک (ب) (۲۰۰۶)	۰/۳۹۴	۰/۱۷۹	۱۰/۶۷
کانز (۲۰۰۷)	۱/۳۰۶	۰/۷۹۵	۱۳/۲۱
وریزاسلویجس (۲۰۱۱)	۰/۶۳۱	۰/۴۷۳	۷۳/۱۴
اردلی (۲۰۰۲)	۰/۱۸۳	۰/۰۹۸	۱۲/۰۹
ذولقدر اصلی (۲۰۱۱)	۰/۲۶۲	۰/۰۹۲	۸/۵۹
نسبت شانس pooled M-H	۰/۶۵۱	۰/۴۱۲	۱۰۰/۰۰



نمودار ۱- نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها و نیز وزن هر مطالعه حاصل از مدل تصادفی



نمودار ۲- نمودار کیفی برای بررسی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه



نمودار ۳- نمودار Egger برای ارزیابی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه

بحث

واکسیناسیون پس از خروج از زندان بهتر است از روش تسریع شده استفاده شود و حتی در صورتی که دوز دوم و یا سوم خارج از این مراکز تزریق بشود می توان از روش های یادآوری یا تشویقی استفاده نمود. در بعضی از کشورها از سیستم یادآوری با پیامک و تلفن استفاده شده که در تکمیل دوره موفقیت آمیز بوده است.

- روش تسریع شده در اطفال مبتلا به بدخیمی های خونی با توجه به سرکوب سیستم ایمنی ثانویه به داروهای شیمی درمانی یا رادیوتراپی و همچنین نیاز به تزریق مکرر فراورده های خونی نیز در طی درمان توصیه می شود. در مطالعات افزایش تیترا آنتی بادی در بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکین، بهتر از مبتلایان به لوکمی بوده است.

- در بیماران مبتلا به ایدز که در مقادیر بالای CD4 تیترا آنتی بادی و پاسخ به واکسیناسیون مانند افراد سالم بوده اما با افت آن پاسخ کاهش می یابد. در این بیماران نیز لزوم استفاده از روش تسریع شده در شروع بیماری قبل از تقلیل این لئوسیت ها عقلانی به نظر می رسد.

نتایج مطالعه مشخص می کند که با در نظر گرفتن کل مقالات، تزریق تسریع شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت معناداری از نظر آماری ندارند هر چند به نظر می رسد روند به سمت قدرت کم تر واکسیناسیون تسریع شده باشد. بدین منظور توصیه می شود در شرایطی که سرعت بالا رفتن تیترا آنتی بادی مهم نیست از همان روش معمول استفاده شود و روش تسریع شده برای افراد با ریسک بالا (پرسنل بهداشتی، بیماران دیالیزی، معنادان تزریقی و افراد در تماس نزدیک) و یا عدم تمکین (افراد) که برای تزریق نوبت های بعدی واکسن همکاری لازم را ندارند) استفاده شود. در کل، طبق مطالعات، واکسیناسیون تسریع شده در سناریوهای نظیر ذیل توصیه می شود:

- لزوم رسیدن به سطح آنتی بادی حفاظتی در مدت کوتاه
- در زندان ها و مراکز بازپروری با توجه به شیوع اختلالات رفتاری و احتمال عدم تکمیل دوره

تزریق در طولانی‌مدت هم مقایسه شود. همچنین پیشنهاد می‌شود ارتباط فاکتورهای دیگر در میزان پاسخ‌دهی به واکسیناسیون در روش متداول و تسریع‌شده نظیر بیماری‌های زمینه‌ای، تعداد سلول‌های CD4 در بیماران HIV+ و میزان تأثیر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در پیوند نیز مورد مطالعه قرار بگیرد. چون در بعضی از مطالعات مشخص شده است میزان اثربخشی واکسن با عوامل مختلفی در ارتباط است که یکی از این عوامل مهم سطح ایمنی بدن است بنابراین برای عوامل بهبود و تقویت اثربخشی واکسن نیز باید مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات صورت‌گرفته و متاآنالیز مقالات مشخص می‌شود در شرایطی که نیاز است هرچه سریع‌تر تیتراژ آنتی‌بادی (HBS-Ab) به سطح حفاظتی برسد روش واکسیناسیون تسریع‌شده جایگزین مناسبی برای روش معمول واکسیناسیون هپاتیت B است.

تشکر و قدردانی

از کلیه اساتید، دستیاران و پرسنل بخش عفونی بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که در به ثمر رسیدن این تحقیق کمک نمودند تشکر می‌شود.

- در مسافرت توریست‌های ساکن کشورهای صنعتی که معمولاً میزان مبتلایان به هپاتیت B بسیار کم‌تر می‌باشد به مناطق اندمیک در مسافرینی که قبلاً واکسیناسیون هپاتیت B انجام ندادند نیز روش تسریع‌شده توصیه می‌شود.

- در افراد Needle Stick شده با فرد هپاتیت B+ که قبلاً واکسیناسیون انجام ندادند نیز این روش توصیه می‌شود.

پیشنهاد می‌شود اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی در مطالعات بعدی با فاصله زمانی بیشتری از آخرین دوز واکسن مجدداً مورد بررسی قرار بگیرد تا میزان اثربخشی این دو پروتکل تزریق در طولانی‌مدت هم مورد مقایسه قرار گیرد. به همین منظور در بعضی بررسی‌ها دوز بوستر (چهارم) واکسن در ماه دوازدهم توصیه شده است. همچنین لازم است ارتباط فاکتورهای دیگر در میزان پاسخ‌دهی به واکسیناسیون در روش متداول و تسریع‌شده نظیر بیماری‌های زمینه‌ای، تعداد سلول‌های CD4 در بیماران HIV+ و میزان تأثیر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در پیوند نیز مورد مطالعه بیشتر قرار بگیرد. پیشنهاد می‌شود اندازه‌گیری تیتراژ آنتی‌بادی در مطالعات بعدی با فاصله زمانی بیشتری از آخرین دوز واکسن مجدداً مورد بررسی قرار بگیرد تا میزان اثربخشی این دو پروتکل

References

1. Koziel MJ, Thio CL. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010;2059-86.
2. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. Pathol Biol (Paris). 2010;58(4):288-95.
3. Van Herck K, Leuridan E, Van Damme P. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. Sex Transm Infect. 2007;83(6):426-32.
4. Saltoğlu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003;2:10.
5. Bock HL, Löscher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz W, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. J Travel Med. 1995;2(4):213-7.
6. Ghadiri K, Vaziri S, Afsharian M, Jahanbaksh A, Mansouri F, Sayad M, et al. Comparison of the accelerated and standard vaccination schedules against hepatitis B in healthcare workers. J Res Med Sci. 2012;17(10):934-7.
7. de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Kauffmann RH, Leyten EM, Mudrikova T, et al. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. J Infect Dis. 2011;203(7):984-91.

8. Eardley KS, Jones HE, Osman H, Smith SA. Efficacy of the accelerated hepatitis B vaccination schedule used in haemodialysis patients post-exposure to virus: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):1982-7.
9. Tosun S, Yüçetürk M, Dönmez AB, Gündüz T. Rapid immunization scheme for spouses of individuals established as hepatitis B carriers during premarital tests. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:843134.
10. Asboe D, Rice P, de Ruyter A, Bingham JS. Hepatitis B vaccination schedules in genitourinary medicine clinics. *Genitourin Med*. 1996;72(3):210-2.
11. Hwang LY, Grimes CZ, Tran TQ, Clark A, Xia R, Lai D, et al. Accelerated hepatitis B vaccination schedule among drug users: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1500-9.
12. Connor BA, Blatter MM, Beran J, Zou B, Trofa AF. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med*. 2007;14(1):9-15.
13. Asli AA, Moghadami M, Zamiri N, Tolide-Ei HR, Heydari ST, Alavian SM, et al. Vaccination against hepatitis B among prisoners in Iran: accelerated vs. classic vaccination. *Health Policy*. 2011;100(2-3):297-304.