

PROFIL ANTI-HBS SEBAGAI PENANDA KEKEBALAN TERHADAP INFEKSI VIRUS HEPATITIS B PADA MAHASISWA KEDOKTERAN

Tiara Kasih¹, Rebriarina Hapsari²

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Mahasiswa kedokteran berisiko tinggi tertular virus hepatitis B karena kontak dengan, cairan tubuh penderita dan alat-alat kedokteran yang terinfeksi. Pada saat ini tidak ada kebijakan yang mewajibkan mahasiswa kedokteran Universitas Diponegoro untuk vaksinasi, padahal titer anti-HBs protektif yang didapatkan dari vaksinasi diperlukan untuk mencegah hepatitis B.

Tujuan: Mengetahui gambaran imunitas terhadap virus hepatitis B pada mahasiswa kedokteran angkatan 2012 dan 2013 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Subjek penelitian adalah mahasiswa kedokteran Universitas Diponegoro angkatan 2012 dan 2013. Serum dari subjek penelitian diperiksa titer anti-HBs. Hubungan titer anti-HBs dengan status vaksinasi dan kelengkapan dosis vaksinasi dianalisis menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher exact probability*.

Hasil: Jumlah subjek penelitian ini adalah 93 orang. Lima puluh empat orang (58,1%) telah mendapatkan vaksinasi hepatitis B dimana 40 orang diantaranya (74,1%) mendapat vaksinasi dengan dosis lengkap (≥ 3 dosis). Angka keefektivitasan vaksinasi hepatitis B mencapai 86,1%. Pada penelitian ini status vaksinasi ($p=0,00002$) dan kelengkapan dosis ($p=0,002$) mempengaruhi perbedaan kadar anti-HBs secara bermakna.

Kesimpulan: Sebagian besar mahasiswa kedokteran Universitas Diponegoro belum memiliki kadar anti-HBs protektif. Status dan kelengkapan dosis vaksinasi berpengaruh terhadap perbedaan kadar anti-HBs.

Kata kunci: Hepatitis B, kadar anti-HBs, vaksinasi Hepatitis B

ABSTRACT

ANTI-HBS PROFILE AS A MARKER OF IMMUNITY TO HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN MEDICAL STUDENT

Background: Medical students are in high risk for getting infected by hepatitis B virus, since they often get involved with infected body fluids and or medical devices. At this moment, there is still no policy that urges medical students to get vaccination even though vaccination against hepatitis B is the only way to get protective titer anti-Hbs to prevent the hepatitis B infection.

Aims : This study aims to evaluate the immunity against hepatitis B virus within medical students class of 2012 and 2013 Medical Faculty of Diponegoro University.

Methods : This study is an analytic observational study with cross sectional design. The subjects are the medical students of Diponegoro University class of 2012 and 2013 who were having their serum taken and anti-Hbs titer within the serum was measured then. The correlation between amount of anti-Hbs titer, vaccination status and the completion dosage of vaccination was analyzed using Chi-square test or Fisher exact probability test.

Results : This study used 93 samples. Fifty four (54,1%) samples had been vaccinated with hepatitis B vaccine with 40 (74,1%) of these samples received a complete dosage of vaccination (>3 dosage). Hepatitis B vaccination effectivity reached a point of 86,1 %. In this study, vaccination status ($p=0,00002$) and complete dosage ($p=0,002$) affect the anti-Hbs count/amount significantly.

Conclusion : The medical students of Diponegoro University mostly still have no protective amount of anti-Hbs titer yet. Status and completion of vaccination significantly influence the increase of anti-Hbs titer.

Keywords : Hepatitis B, anti-HBs titer amount, Hepatitis B vaccination

PENDAHULUAN

Hepatitis B merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus Hepatitis B Virus (HBV) yang berpotensi menjadi kronis, sirosis, kanker hati atau dapat berakhir dengan kematian.¹⁻³ Penyakit ini tersebar di seluruh dunia, terdapat sekitar 350 juta orang dengan hepatitis B kronis dan 4 juta kasus baru per tahun.^{4, 5} Indonesia merupakan negara dengan endemisitas hepatitis B tertinggi kedua di antara negara anggota WHO SEARO (*South-East Asian Regional Office*) setelah Myanmar dengan angka carrier HBsAg 9,4%.^{6,7}

Kadar anti-HBs digunakan sebagai *marker* proteksi terhadap hepatitis B virus dimana kadar anti-HBs ≥ 10 IU/L dianggap protektif terhadap infeksi HBV.⁸ Adanya anti-HBs dalam darah bisa didapatkan melalui vaksinasi, infeksi, dan juga *immunoprophylaxis* dengan HBIG.⁹ Anti-HBs juga digunakan sebagai penanda keberhasilan vaksinasi.¹⁰ Cakupan imunisasi hepatitis B di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 86,8% tetapi angka anti-HBs positif pada masyarakat adalah 30,5%.¹¹ Hal ini menunjukkan bahwa hampir 70% masyarakat Indonesia tidak memiliki proteksi atau rentan terhadap infeksi hepatitis B.

Petugas kesehatan, termasuk mahasiswa kedokteran berisiko tinggi untuk tertular hepatitis karena kontak langsung dengan darah, cairan tubuh pasien, dan melalui alat-alat kedokteran yang terinfeksi.^{9,12} Infeksi HBV mencapai 18% diantara dokter bedah dan 27% diantara dokter gigi dan operator bedah mulut.¹³ Prevalensi HBsAg sebesar 3,9% ditemukan pada dokter umum, dimana proporsi HBsAg yang lebih tinggi terlihat pada dokter umum yang bekerja lebih dari 3 tahun.¹⁴ Pada mahasiswa kedokteran infeksi HBV mencapai 11%, dimana prevalensi ini lebih besar pada mahasiswa praktik klinik dibandingkan dengan pre-klinis.¹⁵

Saat ini belum ada kebijakan dari pemerintah maupun universitas yang mewajibkan mahasiswa kedokteran untuk melakukan vaksinasi hepatitis B sebelum memasuki stase klinik. Sebagian besar mahasiswa 2012 dan 2013 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro akan

menjalani stase klinik dalam waktu dekat. Penting untuk mendapatkan vaksinasi dan kadar anti-HBs yang protektif terhadap infeksi HBV. Berdasarkan latar belakang tersebut, kami ingin meneliti mengenai profil imunitas terhadap hepatitis B pada mahasiswa kedokteran angkatan 2012 dan 2013 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tempat dilakukannya penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah observasional analitik studi *cross-sectional* dengan menggunakan kuesioner untuk mengetahui prevalensi kadar anti-HBs protektif, pengaruh status vaksinasi dan kelengkapan dosis terhadap kadar anti-HBs, dan keefektifan vaksinasi hepatitis B pada mahasiswa kedokteran umum Universitas Diponegoro. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium sentral mikrobiologi klinik dan laboratorium GAKI RSND pada bulan Maret sampai dengan Juni 2016.

Sampel penelitian adalah semua mahasiswa kedokteran umum Universitas Diponegoro angkatan 2012 dan 2013 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian berjumlah 98 orang. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah mahasiswa angkatan 2012 dan 2013 kedokteran umum Universitas Diponegoro yang bersedia ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah mahasiswa yang tidak bersedia, mahasiswa dalam keadaan sakit berat ataupun kondisi kegawatan, mahasiswa yang mempunyai riwayat perdarahan: hemofili, ITP, mahasiswa dengan penyakit kronis yang menggunakan obat pengencer darah (asam asetil salisilat:asetosal, aspirin, aspilet, ascardia) secara rutin.

Sampel penelitian diminta untuk mengisi *informed consent*, kuesioner, dan pengambilan sampel darah sebanyak 3 cc. Pemeriksaan kadar anti-HBs pada plasma dilakukan dengan metode *Enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA). Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK Undip/RSUP Dr.Kariadi Semarang dengan nomor 136/EC/FK-RSDK/2016.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek penelitian keseluruhan adalah 98 sampel, namun terdapat terdapat dua subjek yang sulit disampling sehingga subjek penelitian menjadi 96 sampel darah penelitian.

Selama penelitian berlangsung terdapat tiga sampel darah yang tidak dapat diperiksa karena volume darah yang terambil sedikit atau lisis, sehingga jumlah sampel yang dianalisis sebanyak 93 orang.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N	Persentase (%)
Usia (tahun)		
19	6	6,1
20	33	33,7
21	39	39,8
22	19	19,4
23	1	1,0
Jenis Kelamin		
Pria	31	31,6
Wanita	67	68,4
Asal Tempat Tinggal		
Kota	86	87,8
Desa	12	12,2
Jumlah Anggota Keluarga		
2	4	4,1
3	8	8,2
4	35	35,7
5	36	36,7
6	9	9,2
7	4	4,1
8	1	1,0
9	1	1,0
Merokok		
Ya	8	8,2
Tidak	90	91,8
Olahraga Secara Teratur		
Ya	32	32,7
Tidak	66	67,3

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa rerata usia subjek penelitian adalah 21 tahun. Jumlah subjek berjenis kelamin wanita lebih banyak daripada jumlah subjek yang berjenis kelamin pria. Subjek penelitian sebagian besar berasal dari kota. Mayoritas dari subjek penelitian tidak merokok, hanya sedikit subjek yang merokok. Pada tabel juga didapatkan bahwa subjek yang tidak berolahraga secara teratur lebih banyak daripada yang berolahraga secara teratur.

Pengetahuan tentang Hepatitis B

Penelitian ini juga mendata pengetahuan subjek penelitian terkait Hepatitis B. Pertanyaan tersebut mencakup rute, cara transmisi dan pencegahan infeksi virus hepatitis B.

Tabel 2. Pengetahuan tentang hepatitis B

Pengetahuan	Benar(%)	Salah (%)
Rute Transmisi		
Kontak seksual	80,6	19,4
Jarum suntik terkontaminasi	100	0
Transfusi darah	100	0
Alat cukur bersama	85,7	14,3
Berbagi penggunaan sikat gigi	62,2	37,8
Handuk bersama	85,7	14,3
Makanan/minuman (fekal-oral)	80,6	19,4
Cara Transmisi		
Virus hepatitis B lebih mudah ditularkan orang ke orang dibandingkan HIV/AIDS	85,7	14,3
Karier Virus hepatitis B (walaupun tampak sehat/ asimtomatik) mudah menginfeksi orang lain	90,8	9,2
Virus hepatitis B bisa ditularkan dengan memakan makanan yang dimasak oleh orang yang terinfeksi virus hepatitis B	88,8	11,2
Virus hepatitis B bisa ditularkan melalui batuk orang yang terinfeksi virus hepatitis B	75,5	24,5
Virus hepatitis B bisa ditularkan melalui jabat tangan dengan orang yang terinfeksi virus hepatitis B	98,0	2,0
Sekuele dan pencegahan		
Orang yang terinfeksi virus hepatitis B bisa terinfeksi seumur hidup	66,3	33,7
Apakah virus hepatitis B dapat menyebabkan kanker?	81,6	18,4

Infeksi virus hepatitis B dapat menyebabkan kematian	92,9	7,1
Infeksi virus hepatitis B dapat disembuhkan	78,6	21,4
Vaksinasi hepatitis B mencegah infeksi oleh virus hepatitis B	99,0	1,0

Tabel 3. Hubungan nilai pengetahuan dengan status vaksinasi

		Status Vaksinasi		P
		Vaksin	Tidak Vaksin	
		N (%)	N (%)	
Skor Pengetahuan	≥80	47 (61,8)	29 (38,2)	0,081
	<80	9 (40,9)	13 (59,1)	
Total		56 (57,1)	42 (42,9)	

*uji *Chi-square*, bermakna jika $p < 0,05$

Pada tabel 2 tampak bahwa pengetahuan sampel tentang hepatitis B sangat baik. Sampel mengetahui cara penularan dan pencegahan infeksi virus Hepatitis B. Pada tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar sampel memiliki pengetahuan yang baik ≥ 80 . Pengetahuan sampel tidak sebanding dengan kesadaran untuk vaksinasi hepatitis B. Hasil analisis uji *Chi-square* $p=0,081$ hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara pengetahuan tentang hepatitis B dengan status vaksinasi tidak bermakna. Hal yang menarik terdapat satu orang mahasiswa yang menjawab vaksinasi bukan merupakan pencegahan hepatitis B. Mahasiswa tersebut juga tidak yakin dengan status vaksinasi hepatitis B dan tidak memiliki kekebalan terhadap hepatitis B dengan titer anti-HBs < 10 mIU/ml. Hal ini menjadi risiko penyebaran hepatitis B karena sebagai calon dokter perlu mengedukasi pasien untuk mencegah penyakit ini.

Analisis inferensial

Pada umumnya kadar anti-HBs protektif yang digunakan adalah ≥ 10 mIU/ml, beberapa negara seperti di Inggris, kadar anti-HBs protektif > 100 mIU/ml.¹⁶ Kadar anti-HBs protektif dapat dipengaruhi oleh virulensi virus, jumlah, dan infektivitas virus yang bervariasi sehingga sulit untuk menentukan angka minimal titer anti-HBs protektif tetapi kadar tersebut sebaiknya lebih besar dari 100 mIU/ml.¹⁷

Tabel 4. Prevalensi kadar anti-HBs

Kadar Anti-HBs (mIU/ml)	N	Persentase (%)
<10	37	39,8
≥10-100	20	21,5
>100	36	38,7

Kadar anti-HBs di bagi dalam tiga kelompok yaitu <10 mIU/ml, ≥10-100 mIU/ml, dan >100 mIU/ml.¹⁸ Sebagian besar mahasiswa belum memiliki kekebalan terhadap virus hepatitis B.

Sampel dipisahkan kedalam dua kelompok vaksinasi dan tidak vaksinasi, data didapatkan dari kuesioner. Sampel yang menjawab poin tidak yakin di kuesioner dimasukkan ke dalam kelompok tidak vaksinasi.

Tabel 5. Hubungan status vaksinasi dengan kadar anti-HBs

		Kadar Anti-HBs (mIU/ml)			P*
		<10	≥10-100	>100	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Status	Vaksin	12 (32,4)	11 (55)	31 (86,1)	0,00002
Vaksinasi	Tidak Vaksin	25 (67,6)	9 (45)	5 (13,9)	
Total		37 (39,8)	20 (21,5)	36 (38,7)	

*uji *Chi-square*, bermakna jika $p < 0,05$

Pada tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat 54 orang (58,1%) sampel sudah vaksinasi hepatitis B, dan terdapat 39 orang (41,9%) belum vaksinasi. Pada kelompok vaksinasi hanya 31 orang (86,1%) yang memiliki anti-HBs >100mIU/ml, 12 orang (32,4%) kadar anti-HBs <10mIU/ml. Hasil analisis uji *Chi-square* didapatkan nilai $p = 0,00002$ yang artinya terdapat perbedaan anti-HBs yang sangat bermakna pada kelompok vaksin dan tidak.

Setelah itu sampel yang sudah vaksinasi dipisahkan kedalam dua kelompok yaitu vaksin lengkap dengan tiga dosis dan vaksin tidak lengkap <3 dosis. Kelompok yang tidak yakin dimasukkan ke dalam kelompok tidak lengkap.

Tabel 6. Hubungan antara kelengkapan dosis dengan kadar anti-HBs

		Kadar Anti-HBs (mIU/ml)			P*
		<10	≥10-100	>100	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Kelengkapan	Lengkap >3x dosis	5 (41,7)	7 (63,6)	28 (90,3)	0,002

Vaksinasi	Tidak Lengkap < 3x dosis	7 (58,3)	4 (36,4)	3 (9,7)	
Total		12 (22,2)	11 (20,4)	31 (57,4)	

*uji *Freeman-Halton extension of the Fisher exact probability test*¹⁹, bermakna jika nilai $p < 0,05$

Pada kelompok vaksinasi lengkap 3x dosis terdapat 5 orang (41,7%) yang kadar anti-HBs < 10 mIU/ml tidak protektif terhadap hepatitis B. Hasil analisis uji *Chi-square* $p = 0,002$ hal ini menunjukkan bahwa kelengkapan dosis memiliki hasil yang bermakna terhadap perbedaan kadar anti-HBs.

Beberapa faktor dapat mempengaruhi hasil kadar anti-HBs dalam vaksinasi seperti dosis, kelengkapan dosis dan waktu pemberian vaksinasi.²⁰⁻²² Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh antara kelengkapan vaksin ≥ 3 dosis terhadap peningkatan kadar anti-HBs. Mahasiswa yang telah menjalani vaksinasi lengkap dengan kadar anti-HBs > 100 mIU/ml sebesar 90,3%. Hasil ini serupa dengan penelitian oleh Xue-Yan-Liao di Cina setelah pemberian dosis ketiga seropositif anti-HBs mencapai 95%.²³ Hal yang menarik terdapat lima orang yang sudah vaksinasi dengan dosis lengkap tetapi kadar anti-HBs < 10 mIU/ml. Faktor yang dapat menyebabkan tidak terbentuk atau rendahnya kadar anti-HBs adalah imunitas yang berhubungan dengan alel HLA kelas II (DRB01 dan DQB01), Polimorfisme gen CXCR5 dan CXCL13, penyakit imunodefisiensi (HIV), dan obesitas.²⁴⁻²⁷

Keberhasilan vaksinasi juga dapat dipengaruhi oleh kualitas dan cara pemberian vaksinasi. Kualitas vaksinasi yang tidak sesuai seperti vaksin palsu yang marak beredar di Indonesia saat ini, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian oleh Sunil Gumber et al, di India menyatakan bahwa pemberian vaksin secara intradermal kurang efektif daripada intramuskular pada bayi.²⁸ Hal ini berbeda dengan penelitian oleh Ghabouli MJ et al, di Iran, dosis rendah lewat intradermal daripada dosis standar intramuskular akan sesuai untuk orang dewasa yang berisiko tinggi dengan biaya yang lebih murah.²⁹

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa prevalensi kadar anti-HBs > 100 mIU/ml pada mahasiswa kedokteran Universitas Diponegoro 38,7%. Sebagian besar mahasiswa belum memiliki kadar anti-HBs protektif. Status vaksinasi dan kelengkapan vaksinasi mempengaruhi kadar anti-HBs protektif. Efektivitas vaksinasi hepatitis B pada mahasiswa kedokteran Universitas Diponegoro yaitu 86,1%.

Saran

Perlu dilakukan penelitian *multicenter* agar didapatkan sampel yang lebih besar sehingga akan memberikan angka yang pasti tentang profil imunitas terhadap hepatitis B. Bagi masyarakat agar waspada terhadap penularan hepatitis B dan mencegah penularan hepatitis B dengan vaksinasi hepatitis B. Bagi Fakultas Kedokteran dan pemegang kebijakan, Dinas Kesehatan, agar meningkatkan cakupan vaksinasi hepatitis B di Indonesia. Pengawasan dan evaluasi terhadap vaksinasi hepatitis B juga diperlukan untuk peningkatan efektivitas vaksinasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khan G, Hashim MJ. Burden of virus-associated liver cancer in the Arab world, 1990-2010. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16:265-70.
2. Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76 Suppl 3:S2-5.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014; 12:145.
4. Siti Setiawati IA, Aru W. Sudoyo, Marcellus Simadibrata K., Bambang Setiyohadi, Ari Fahrial Syam, dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI.* Jakarta: InternaPublishing; 2014.
5. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84:405-19.
6. Prof. dr. David Handojo Muljono PD, Sp. PD , dkk. *Pedoman Pengendalian Hepatitis Virus: Direktorat Jenderal PP & PL Kementerian Kesehatan RI; 2012.*
7. Kemenkes RI. *Situasi dan Analisis Hepatitis.* Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; [cited 2015 30 Desember]; Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hepatitis.pdf>.
8. Zanetti AR, Mariano A, Romanò 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. *The Lancet.* 2005; 366:1379-84.
9. Geo F. Brooks ea. *Mikrobiologi Kedokteran* Jawetz, Melnick, & Adelberg, Ed. 25. Jakarta: EGC; 2010.

10. Dan Longo AF, Dennis Kasper. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition ed. USA: McGraw-Hill Professional; 2011.
11. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Riskesdas Tahun 2007 Bidang Biomedis. Jakarta 2012.
12. L R Haaheim JRP, R J Whitley. A Practical Guide to Clinical Virology 2nd Edition. England: Wiley; 2002.
13. Bhattarai S, Kc S, Pradhan PMS, Lama S, Rijal S. Hepatitis B vaccination status and Needle-stick and Sharps-related Injuries among medical school students in Nepal: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2014; 7.
14. G Singh MS, I Walia, C Sarin, RK Ratho. Screening for hepatitis B and C viral markers among nursing students in a tertiary care hospital. Indian Journal of Medical Microbiology. 2010; 28:78-9.
15. Hery Djagat Purnomo SA. Seroprevalence Study of HbsAg positive in Entrant Candidates of Specialist Doctoral Program at Dr. Kariadi Hospital Semarang. The Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy. 2008.
16. Rao TV, Suseela IJ, Sathiavathy KA. Estimation of antibodies to HBsAg in vaccinated health care workers. Indian J Med Microbiol. 2008; 26:93-4.
17. Simmonds P PJ. Hepadnaviruses. In: Medical Microbiology 18th Edition: Churchill Livingstone; 2012.
18. Arias-Moliz Mí T, Rojas L, Liébana-Cabanillas F, Bernal C, Castillo F, Rodríguez-Archilla A, et al. Serologic control against hepatitis B virus among dental. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 2015; 20:e566-71.
19. Richard Lowry P. Concepts & Applications of Inferential Statistics. USA 2016 [cited 2016]; Available from: <http://vassarstats.net/fisher2x3.html>.
20. Momeni N, Ahmad Akhoundi MS, Alavian SM, Shamshiri AR, Norouzi M, Mahboobi N, et al. HBV Vaccination Status and Response to Hepatitis B Vaccine Among Iranian Dentists, Correlation With Risk Factors and Preventive Measures. Hepatitis Monthly. 2015; 15.
21. Sami SM, Salama, II, Abdel-Latif GA, El Etreby LA, Metwally AI, Abd El haliem NF. Hepatitis B Seroprotection and the Response to a Challenging Dose among Vaccinated Children in Red Sea Governorate. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2016; 4:219-25.

22. Sernia S, Ortis M, Antoniozzi T, Maffongelli E, La Torre G. Levels of Anti-HBs Antibody in HBV-Vaccinated Students Enrolled in the Faculty of Medicine, Dentistry and Health Professions of a Large Italian University. *BioMed Research International*. 2015; 2015.
23. Liao XY, Zhou ZZ, Wei FB, Qin HN, Ling Y, Li RC, et al. Seroprevalence of hepatitis B and immune response to hepatitis B vaccination in Chinese college students mainly from the rural areas of western China and born before HBV vaccination integrated into expanded program of immunization. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014; 10:224-31.
24. Duan Z, Chen X, Liang Z, Zeng Y, Zhu F, Long L, et al. Genetic polymorphisms of CXCR5 and CXCL13 are associated with non-responsiveness to the hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2014; 32:5316-22.
25. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12:e77-e83.
26. Li Z-K, Nie J-J, Li J, Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013; 31:4355-61.
27. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is Obesity a Risk Factor for Vaccine Non-Responsiveness? *PLoS ONE*. 2013; 8.
28. Gomber S, Sharma R, Ramachandran VG. Immunogenicity of low dose intradermal hepatitis B vaccine and its comparison with standard dose intramuscular vaccination. *Indian pediatrics*. 2004; 41:922-6.
29. Ghabouli MJ, Sabouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. *European journal of epidemiology*. 2004; 19:871-5