

Düşük doz hepatit B aşısının kas içi, deri altı veya deri içi uygulaması sonucu gelişen anti-HBs antikor titrelerinin karşılaştırılması

The comparison of antibody titers secondary to intramuscularly, subcutaneous or intradermal application of low dose Hepatitis B vaccine

Sabit Şahin ¹, Yaşar Durmaz ², Cengiz Yakıncı ³

¹ Elbistan Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, K.Maraş, Türkiye

² BSK Anadolu Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Dünya'da 300 milyon Hepatit B virusu (HBV) taşıyıcısı olduğu ve bunların %25-30'unun Siroz veya Primer Hepatosellüler Karsinoma (PHK) nedeniyle kaybedildiği kabul edilmektedir. Bundan dolayı HBV'ne karşı tüm dünyada universal aşılanma önerilmektedir. Ancak aşı maliyetinin yüksek olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Yüksek maliyeti azaltma yollarından biri de düşük dozlarda aşı uygulamasıdır. Bu çalışmanın amacı düşük doz Hepatit B aşısını üç değişik yola uygulayarak elde edilen Anti-HBs antikor titrelerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, rekombinant HB aşısının intramusküler (IM), subkutan (SK) veya intradermal (ID) değişik dozlarda (4.10 veya 20 µg) 3 kez uygulanması ile oluşan antikor titrelerinin değerlendirildi.

Bulgular: HBsAg negatif anneden doğan, ağırlığı >2500 gram olan 96 yenidoğan bebek rastgele 7 gruba ayrıldı. İntramusküler 20 µg (IM20) 15, IM 10 µg (IM10) 18, IM 4 µg (IM4) 12, SK 20 µg 12, SK 10 µg 14, SK 4 µg 10 ve ID 4 µg 15 bebeğe 0, 1 ve 6. aylarda rekombinant HB aşısı (20 µg /0.5 ml. Gen-Hevac B. Pasteur Merieux) uygulandı. Üçüncü dozdan 6 ay sonra ilk dört grupta elde edilen koruyucu antikor titreleri (sırasıyla %100, %93.4, %91.6 ve %88.9) bulundu ve yeterli kabul edildi.

Sonuç: Sonuç olarak ID yoldan düşük doz (4 µg) HB aşısı uygulamasının immün yanıtı azaltmadan maliyeti 5 kat azaltarak istenilen bağışıklama düzeyleri sağladığını söyleyebiliriz. *Klin Deney Ar Derg 2011; 2 (3): 277-281.*

Anahtar kelimeler: Hepatit B, düşük doz aşı, antikor yanıtı, kasiçi, derialtı, deriçi

ABSTRACT

Objectives: There are approximately 300 million HBV carriers where 25-30% of them had deceased due to cirrhosis or PHK. Universal vaccination is suggested worldwide against HBV because it is proven that vaccinating only the risk group is useless to reduce or eradicate the HB. However, the high costs limit its extensive usage. One way to reduce high costs is vaccinating in low dose. The purpose of this study is to determine the dependable, effective and low-cost dose as the result of evaluating the antibody titers against recombinant HB vaccine in three routes.

Materials and methods: Antibody titers against three times intramuscularly (IM), subcutaneous (SC) and intradermal (ID) in different doses like 4µg, 10µg or 20µg were detected.

Results: Totally, 96 newborn were chosen from HBsAg negative mothers and greater than 2500 gram in birth weight. They were randomly distributed into 7 groups. The recombinant HB vaccine (20 µg/0.5 ml. Gen-Hevac B. Pasteur Merieux) is applied as IM 20 µg (IM20) to 15, IM 10 µg (IM10) to 18, IM4µg (IM4) to 12, SC 20 µg to 12, SC 10 µg to 14, SC 4 µg to 10 and finally IM 4 µg to 15 babies after birth, at first month and sixth month. Six month after the third dose, the protective antibody titers gathered from the first four groups (100%, 93.4%, 91.6%, and 88.9% respectively) are accepted as sufficient.

Conclusion: The application of low dose (4 µg) Hepatitis-B Vaccine via intradermal resulted in desired immunization level without reducing immune response and by reducing the cost five times. *J Clin Exp Invest 2011; 2 (3): 277-281.*

Key words: Hepatitis B, low dose vaccine, antibody titer, intramuscularly, subcutaneous, intradermal

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Sabit Şahin

Elbistan Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği K.Maraş, Türkiye Email: sabitsahin64@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 20.07.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 11.08.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Akut viral hepatit (AVH), esas olarak karaciğeri etkileyen sistemik bir enfeksiyondur. Hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsü (HBV) dışında, akut viral hepatitten sorumlu beş yeni ajan daha belirlenmiştir. Bu ajanlar, hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), hepatit E virüsü (HEV), hepatit F virüsü (HFV) ve hepatit G virüsü (HGV)'dür.¹ Bunlara ek olarak sporadik hepatite neden olan diğer virüsler ise Yellow fever virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes simplex virus, Rubella virus ve Enterovirus'lerdir. Bu ajanların hepsi karaciğerde akut inflamasyona neden olarak ateş, sarılık, mide bulantısı ve kusma gibi gastroentestinal semptomlarla karakterize bir klinik tablo oluştururlar. Akut hastalık sırasında virüs tipine bağlı olmaksızın, karaciğerde benzer histopatolojik lezyonlar görülür.² HBV dünyanın bütün ülkeleri için en önemli sağlık sorunlarından biridir. Primer hepatosellüler karsinoma'nın (PHK) en önemli nedenlerinden biri HBV'dür. Virüs taşıyıcılarında karaciğer kanserine yakalanma riski ortalama 200 kat artmaktadır. Yeryüzünde 300 milyondan fazla insanın kronik B virüsü taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir.³

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), hedef kitleye yönelik HB aşısının HBV enfeksiyonunun kontrolünde başarısız olmasından sonra Aşı Uygulamaları Tavsiye Komitesi (AÇIP: Advisory Committee on Immunization Practices), bütün bebeklerin yenidoğan döneminden itibaren HB aşısı ile aşılmasını önermektedir. Çünkü HBV enfeksiyonuna karşı infantların aşılama, HBV geçişini elimine etmede uygulanan stratejilerin en önemlisidir.⁴ Ayrıca infantların aşılama büyük yaş grubunun aşılamaından daha ekonomiktir. Çünkü infantlarda daha düşük dozlarda aşı ile uygun antikor cevabı oluşmaktadır.⁵

HBV kronikleşmesi, fulminan seyri, PHK'ya neden olması, delta enfeksiyonuna zemin hazırlaması ile kişinin sağlığını, vertikal ve horizontal bulaşıcılığı ile toplumun sağlığını, hastalığın ve komplikasyonlarının tedavi maliyetinin yüksek olması ile de ülke ekonomisini tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenlerden dolayı HB enfeksiyonunu önlemede kitlesel korunma yapılması gerektiği açıkça ortaya çıkmaktadır. Ancak aşı maliyetinin yüksek olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. HB aşısının ülke genelinde uygulanmasında maliyeti azaltmanın bir yolu düşük dozlarda

aşı uygulamasıdır. Bu çalışmanın amacı; rekombinant HB aşısının intramuskuler (IM), subkutan (SK) ve intradermal (ID) değişik dozlarda (4,10 veya 20 µg) uygulanması ile oluşan antikor titrelerinin değerlendirilmesi sonucunda güvenilir, etkili ve maliyeti en düşük aşı dozunun saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 1995 ve Ocak 1997 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapıldı.

Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde HBsAg (-) annelerden doğan, ağırlığı 2500 gram ve üzerinde olan sağlıklı 126 yenidoğan bebek cinsiyet gözetmeksizin rastgele 7 gruba ayrıldı. Her grup 18 bebekten oluşturuldu. Ebeveynlerden sözlü izin alınarak bebeklere 0, 1 ve 6. aylarda Chinese hamster ovarium ve pre-S gen ürünleri içeren rekombinant HB aşısı (20 µg /0.5 ml, Gen- Hevac B-®, Pasteur Merieux) IM, SK veya ID olarak farklı dozlarda (4, 10 veya 20 µg) uygulandı. 30 bebek düzenli kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Grupların tamamında aşı uyluk bölgesine uygulandı. Standart doz (20 µg)'un uygulandığı gruplara aşı uygulamasında standart aşı enjektörü kullanıldı. Diğer gruplara aşı uygulamasında ise iğne ucu 27 numara olan steril 1 ml'lik tüberkülin enjektörleri kullanıldı. İlk doz aşı Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde bebekler doğduktan sonra ilk 3 gün içinde, ikinci ve üçüncü doz aşılar ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde uygulandı.

Aşı uygulamalarından sonra bebekler ateş, titreme, bulantı, kusma ishal ve döküntü gibi genel semptomlar ve eritem (>8 mm), endurasyon (>8 mm), nodül ve pigmentasyon gibi lokal bulgular yönünden ilk 3 gün ve 1, 6 ve 12. aylarda değerlendirildi.

İlk aşıdan 1, 6 ve 12 ay sonra bebeklerden yaklaşık 2 ml venöz kan alındı. Santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri analiz edilene kadar -20 0C'de saklandı. Anti-HBs testleri hastanemiz rutin mikrobiyoloji-seroloji laboratuvarında Labotech marka otoanalizörde enzime-linked immunoabsorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Analizde Organon (Hepanostika® anti-HBs) ve CloneSystems (EIAgen HBsAg Kit 3rd generation ve EIAgen anti-HBs Kit 3rdgeneration) kitleri kullanıldı. CloneSys-

tems kitleri 100 IU/1 üzerindeki titreleri rakamsal olarak vermiyordu. Anti-HBs değerleri IU/L olarak ifade edildi. HBV'ye karşı koruyucu anti-HBs titre değeri (anti- HBs pozitifliği) olarak WHO standart değeri olan 10 IU/L ve üzeri kabul edildi. İlk aşından 12 ay sonra ölçülen anti-HBs değeri 100 IU/L altında olan bebeklere rapel doz uygulandı.

Gruplar arasında koruyucu anti-HBs titreleri ve yan etkilerin kıyaslanmasında Fisher kesin ki-kare testi ve ki-kare testi kullanıldı.⁶

BULGULAR

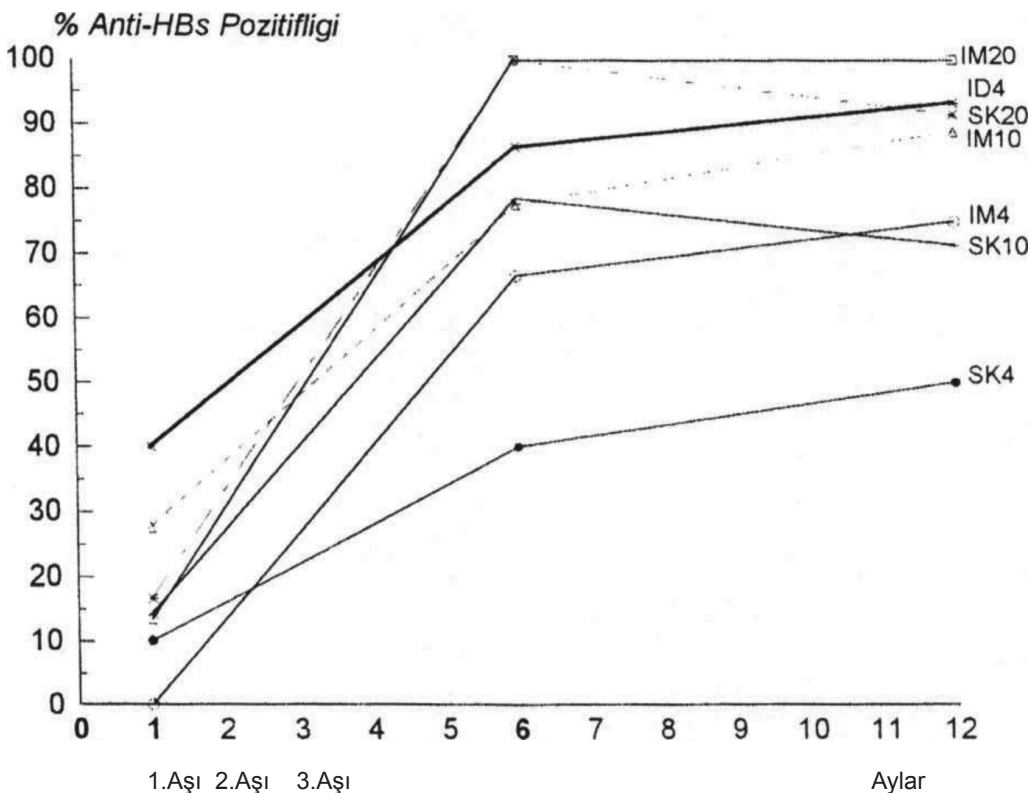
Gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Toplam 96 bebeğe uygulanan 288 doz aşından sonra %8 vaka hafif ve geçici yan etkiler görüldü. IM20'li grubun %2.2'de ateş, ID4'li grubun %20'de eritem, %11.1'de endürasyon, %11.1'de pigmentasyon ve %4.4'de nodül görüldü. Diğer gruplarda yan etki görülmedi. ID4'lü grupta yan etkinin görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tüm gruplarda 3 doz aşı uygulamasından sonra oluşan koruyucu anti-HBs titre oranları Şekil 1'de görülmektedir.

İlk aşından bir ay sonra elde edilen antikor titre oranları açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). İkinci doz aşından 5 ay sonra elde edilen koruyucu antikor titresi %40 ile %100 arasında değişmekte idi. Antikor titreleri gruplarda IM 20'de (%100), SK20'de (%100), ID4'de (%86.6), SK10'da (%78.6), IM10'da (%77.7), IM4'de (%66.6) ve SK4'de (%40) şeklinde sıralanmakta idi. İkinci doz aşından sonra oluşan antikor titreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Üçüncü doz aşından 6 ay sonra oluşan koruyucu anti-HBs titre oranları IM20'de %100, ID4'de %93.4, SK20'de %91.6, IM10'da %88.9, IM4'de %75, SK10'da %71.4 ve SK4'de %50 olarak bulundu. Üçüncü doz aşından sonra oluşan antikor titreleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tüm gruplarda 3 doz aşı uygulamasından sonra oluşan koruyucu anti-HBs titre oranları Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Aşılarla karşı oluşan antikor yanıtları

TARTIŞMA

HB infeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya'da 300 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların %25-30'unun Siroz veya Primer hepatosellüler karsinoma (PHK) nedeniyle kaybedildiği kabul edilmektedir. Bu nedenle HB infeksiyonunun aşı ile koruma gereği doğmuştur.⁷ Bundan dolayı HBV karşı tüm dünyada universal aşılama önerilmektedir. Çünkü sadece risk gruplarının aşılmasının toplumda HB'nin azaltılmasına ve eradike edilmesine katkısı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, bir plan yaparak 1995'den itibaren HBsAg taşıyıcılığı %8'den fazla olan ülkelerde, HB aşısının her yenidoğana yapılmasını önermektedir. Böylece iki kuşak sonra HB'nin dünyadan silinebileceği düşünülmektedir.⁸ Ancak aşı maliyetinin yüksek olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Yüksek maliyeti azaltma yollarından biri de düşük dozlarda aşı uygulamasıdır.

Üç doz aşılama sonrası %90-95 oranında koruyucu anti-HBs titrelerinin oluşması yeterli bağışıklama olarak kabul edilmektedir.⁹ Çalışmamızdaki tüm gruplarda (Şekil 1'de görüldüğü gibi) ilk aşından 1 ay sonra saptanan %0-%40 oranındaki antikor titreleri kolayca anlaşılabilirliği gibi etkili bağışıklama için yeterli değildi. İkinci aşından 5 ay sonra grupların tamamında oluşan antikor titre oranları %40- %100 arasında değişmekteydi. IM20 ve SK20 gruplarında bebeklerin tamamında yeterli bağışıklama oranlarının oluştuğu saptandı. Üçüncü aşından 6 ay sonra oluşan koruyucu anti-HBs titre oranları IM20'de %100, ID4'de %93.4, SK20'de %91.6. IM10'da %88.9. IM4'de %75. SK10'da %71.4 ve SK4'de %50 olarak bulundu. Üç doz aşı ile IM20, ID4, SK20 ve IM10 gruplarında sağlanan bu oranlar bağışıklama için yeterliydi.

Çalışmamızda IM ve SK uygulanan gruplarda oluşan bağışıklama oranlarının, aşı dozu ile orantılı olduğunu söyleyebiliriz. IM20 ve IM10 gruplarında elde edilen oranlar literatür^{9,10,11,12,113} ile uyumlu idi. IM4 grubunda ise sağlanan koruyuculuk oranının (%75), benzer şekilde yapılan iki çalışmada⁹⁻¹⁴ elde edilen oranlardan (%85.4-%96) düşük olduğu görüldü.

SK20 grubunda 3 doz aşı uygulamasından sonra sağlanan koruyucu antikor titre oranı (%91.6), benzer şekilde yapılan bir çalışmada¹⁵ elde edilen oran (%93) ile uyumlu idi. Ulaşabildiğimiz litera-

türde SK10 ile yapılmış çalışmaya rastlamadık. SK4 grubunda sağlanan bağışıklama oranı (%50), benzer şekilde erişkinlerde düşük doz (2 µg) SK uygulama ile yapılan bir çalışmada¹⁶ elde edilen orandan (%18) yüksekti. Buradaki farklılığın, bizim uyguladığımız aşı dozunun (4 µg) daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. SK uygulamada elde edilen koruyucu antikor titre oranlarının aynı dozlarda IM ve ID uygulamalarında elde edilen oranlardan düşük olmasından dolayı bu yolun immünojenitesinin düşük olduğunu söyleyebiliriz.

Buna rağmen hemofili ve doğuştan kanama diatezi olan diğer hastalarda SK yol, IM uygulamalarda kas içinde oluşabilecek hematomlardan korunmak amacıyla bağışıklamada kullanılabilir.

ID4 grubunda aşılananların %93.3'de son dozdan 6 ay sonra sağlanan koruyucu anti-HBs titre oranı, erişkinlerde^{13,17,18,19} ve çocuklarda^{17,20,21} daha önce düşük doz (2 µg) ID plazma derivativesi ve rekombinant aşı ile yapılan çalışmalarda^{11,22,23} elde edilen yüksek koruyucu antikor titre oranları (%89-100) ile benzerlik göstermekteydi.

Aşılama ID yol kullanılacak ise antijenin uygun bir teknik ile verilmesi gereklidir. ID injeksiyondan sonra açıkça görülebilen bir şişlik veya kabarcık oluşmalıdır. Antijenik prezantasyon subkutan veya musküler dokuda bulunmayan spesifik Langerhans hücrelerinin ciltde olması ile sağlanmaktadır. Aşının tamamı veya bir kısmı teknik hata sonucu subkutan yapılırsa immünojenik özellik oldukça azalmaktadır.¹⁶ Bu beklenenden düşük antikor titre sonuçlarının bir açıklaması olabilir.

Çalışmamızda kullanılan rekombinant HB aşısı ve uygulama yolları (IM, SK ve ID) iyi tolere edildi. IM20 uygulanan grupta bir olguda ilk doz aşından yaklaşık 10-12 saat sonra kısa süreli ateş yükselmesi (38,5 °C) oldu. ID4'lü grupta en sık görülen yan etkilerin eriteni ve endurasyon olduğu görüldü. Lokal yan etkilerin ise ID uygulamanın yapıldığı grupta diğerlerinden daha sık görüldüğü tespit edildi. Görülen yan etkiler tedavi gerektirmeden kayboldu.

Sonuç olarak IM yoldan 0. 1. ve 6. aylarda 20 µg (standart doz), 10 µg (1/2 standart doz) ve 4 µg (1/5 standart doz) dozlarında rekombinant HB aşısı uygulamaları ile sırasıyla %100. %88.9 ve %75 oranlarında koruyucu antikor titresini (anti-HBs titresini > 10 IU/L) oluştuğu tespit edildi. IM20 ve IM10'da oluşan bağışıklama oranlarının yeterli, IM4'de ise

yetersiz olduğu saptandı. Subkutan yoldan 0. 1. ve 6. aylarda 20 µg (standart doz). 10 µg (1/2 standart doz) ve 4 µg (1/5 standart doz) dozlarında rekombinant HB aşısı uygulamaları ile sırasıyla %91.6 %71.4 ve %50 oranlarında koruyucu antikor titresi (anti-HBs titesi > 10 IU/L) sağlandı. SK uygulamalardan sadece SK20'de yeterli bağışıklama oranı olduğu tespit edildi. Aşılamada IM yol yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak teknik hata sonucu aşının SK verilmesinin immun yanıtı azaltacağını söyleyebiliriz.

Intradermal yoldan 0. 1. ve 6. aylarda 4 µg (1/5 standart doz) dozunda rekombinant HB aşısı uygulamaları ile %93.4 oranında koruyucu antikor titresi (anti-HBs titesi > 10 IU/L) sağlandı. HB aşısının yüksek maliyeti, aşının yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. HBV'ne karşı düşük doz (4 µg) HB aşısının ID yoldan uygulanması ile immün yanıtı azaltmadan maliyeti beş kat azaltarak ülke düzeyinde aşılamaya yapılabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Adams RD, ed(s). Principles of Internal Medicine 12. ed. New York: McGraw-Hill 1991: 1322-33.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, et al. Hepatitis Viruses. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Nicholas Ornston L, ed(s). Medical Microbiology, 18th ed. Norwalk: Appleton Lange 1989: 419-32.
- Kılıçturgay K, Mistik R. Türkiye'de Viral Hepatitler. In: Kılıçturgay K, ed. Viral hepatit'94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1994: 1-14.
- Woodruff BA, Stevenson J, Yusuf H, et al. Progress toward integrating hepatitis B vaccine into routine infant immunization schedules in the United States, 1991 Through 1994. Pediatrics 1996; 97 (6): 798-803.
- Hurie MB, Saari TN, Proctor ME, et al. Hospitals' responses to universal infant hepatitis B vaccination recommendations. Pediatrics 1995; 96 (5): 875-9.
- Sümbüloğlu K ve sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara: Özdemir Yayıncılık, 1993; 76-162
- Chiaromonte M, Majori S, Ngatchu T, 1996; 14 (2): 135-7.
- Balık I. Hepatit B Epidemiyolojisi In: Kılıçturgay K Ed. Viral hepatit'94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1994: 91-101.
- Kuru Ü, Turan Ö, Kum N, ve ark Results of vaccinated infants born to HBsAg- positive mothers with different hepatitis B vaccines and doses. Turk J Pediatrics 1995; 37(2): 93-102.
- Olgun N. İzmir yöresinde HBV'nun perinatal geçiş sıklığı. İnfeksiyon Dergisi 1991; 5(2): 117-20.
- Tekeli E, Balık İ, Kurt H, et al. Intramuscular and intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine. Türkiye Tıp Dergisi 1995;2(2):127-30.
- Coleman PJ, Shaw Jr FE, Serovich J, et al. Intradermal hepatitis B vaccination in a large hospital employee population. Vaccine 1991; 9(6): 723-7.
- Bryan JP, Sjogren M, Iqbal M, et al. Comparative trial of low-dose, intradermal, recombinant and plasma derived hepatitis B vaccines. J Infect Dis 1990; 162(6): 789-93.
- Mahoney FJ, Lawrance M, Scott C, et al. Continuing risk for hepatitis B transmission among Southeast Asian infants in Louisiana. Pediatrics 1995; 96 (6): 1113-6.
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia. J Med Virology 1993; 41: 95-8.
- Wahl M, Hermodsson S. Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine: Side effects and antibody response. Scand J Infect Dis 1987; 19(5): 617-21.
- Leonardi S, Leggio T, Fischer A, et al. Intradermal hepatitis B vaccination: efficacy and timing for a booster dose in infants at risk. Pediatr Infect Dis J 1989; 8(3): 337-9.
- Fadda G, Maida A, Masia C, et al. Efficacy of hepatitis B immunization with reduced intradermal doses. Eur J Epidemiol 1987; 3(2): 176-80.
- Flayashi J, Kashiwagi S, Noguchi A. et al. Intradermal hepatitis B vaccination for mentally retarded patients. J Infect 1989; 19(2): 119-25.
- Milne A, Allwood GK, Pearce NE, et al. Low dose hepatitis B vaccination in children. N Z Med J 1986; 99(1): 47-9.
- Whittle HC, Lamb WH and Ryder RW Trials of intradermal hepatitis B vaccines in Gambian children. Ann Trop Pediatr 1987; 7(1): 6-9.
- Gonzales IVEL, Usandizaga M, Alomar P, et al. Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. Vaccine 1990; 8(4): 402-5.
- Monis CA, Olver PR, Reynolds F, et al. Intradermal hepatitis B immunization: Serological response by age and sex. Epidemiol Infect 1989; 103(3): 387-94.