

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KADAR ANTI-HBS
PADA ANAK SD SETELAH 10-12 TAHUN IMUNISASI HEPATITIS B DI
KOTA PADANG**

T E S I S

Oleh:

dr. LYDIA ASWATI



PROGRAM PASCA SARJANA PROGRAM ILMU BIOMEDIK

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2011

Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Anti-Hbs Pada Anak SD Setelah 10-12 Tahun Imunisasi Hepatitis B Di Kota Padang

Tesis S2 Oleh **LYDIA ASWATI** Pembimbing: **1. DR.Dr. Hafni Bachtiar, MPH**
2. Dr.Yorva Sayoeti, SpA(K)
3. Dr.Yusri Dianne Jurnal, SpA

ABSTRAK

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan global. Risiko kronisitas hepatitis B akan jauh lebih besar bila infeksi terjadi pada awal kehidupan dibandingkan dengan infeksi pada usia dewasa. Imunisasi merupakan cara yang paling efektif mengontrol infeksi hepatitis B sampai saat ini. Proteksi yang diperlihatkan pada anak-anak yang diimunisasi adalah selama 5-10 tahun. Kadar anti-HBs protektif adalah ≥ 10 mIU/ml. Jika daya proteksi setelah pemberian imunisasi ketika bayi tidak dapat melindungi sampai dewasa, maka dosis *booster* seharusnya diberikan pada umur prasekolah atau remaja.

Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional* dari bulan Januari 2011 sampai bulan Maret 2011 pada 110 anak SD di kota Padang berusia 10-12 tahun yang telah mendapatkan imunisasi hepatitis B saat bayi sebanyak 3 kali.

Berdasarkan kadar serum anti-HBs, dari 110 sampel didapatkan kadar anti-Hbs < 10 mIU/ml sebanyak 58 orang (52,7%) dan kadar anti-Hbs ≥ 10 mIU/ml sebanyak 52 orang (47,3%). Pada umur 12 tahun didapatkan kadar anti-Hbs ≥ 10 mIU/ml 35%. Semua subyek mempunyai gizi baik. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar anti-Hbs dengan jenis kelamin. ($p= 0,399$) serta jadwal imunisasi ($p= 0,364$).

Berdasarkan hasil penelitian ini disimpulkan, subyek yang berumur lebih besar mempunyai kadar anti-HBs protektif yang lebih rendah. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin, jadwal imunisasi dengan kadar anti_HBs setelah 10-12 tahun imunisasi Hepatitis B.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hepatitis B merupakan masalah kesehatan global, diperkirakan sekitar dua miliar penduduk dunia pernah terpapar virus hepatitis B (VHB). Virus hepatitis B telah menginfeksi lebih dari 350 juta orang di dunia atau kurang lebih 5% populasi dunia. Infeksi VHB endemik di daerah Pasifik Barat dan Asia Tenggara, diperkirakan 75%-80% dari infeksi VHB di dunia. (Julitasari and Achmadi, 2000) Penularannya pada umumnya terjadi secara vertikal (pada periode perinatal) dan horizontal (pada masa anak-anak) (Lavanchy, 2004a, Lee, 1997).

Virus hepatitis B (VHB) merupakan salah satu penyebab utama hepatitis kronis dan karsinoma hepatoselular, serta menyebabkan 1 juta kematian setiap tahunnya (Lee, 1997, Armstrong et al., 2001). Sirosis hati, gagal hati, atau kanker hati dapat terjadi pada 1 – 40 % penderita dengan infeksi hepatitis B kronis. Di negara endemis, 80% karsinoma hepatoselular (KHS) disebabkan oleh VHB (Hidayat and Pujianto, 2008). Di negara berkembang diperkirakan 70% karsinoma hepatoseluler karena infeksi VHB.

Pada tahun 1994 di Indonesia, 4,6% dari populasi didapatkan HBsAg positif, 21% dengan HbeAg positif serta 73% dengan anti-HBe, serta 44% dengan sirosis hepatis dan 45% dengan hepatoseluler karsinoma. Risiko KHS sangat tinggi, bila infeksi terjadi pada usia di (Hidayat and Pujianto, 2008, Chang et al., 2000). Selain itu di Indonesia infeksi virus hepatitis B terjadi pada bayi dan anak, diperkirakan 25 -45% pengidap adalah karena infeksi perinatal.

Orang dewasa sangat berisiko tinggi untuk terkena hepatitis B di negara berkembang, terlebih di negara miskin, hepatitis B dengan endemis tinggi, cukup banyak ditemukan pada anak-anak. Oleh sebab itu, karena tingginya morbiditas dan mortalitas karena hepatitis B, penyakit ini sangat mengancam di dunia (Chongsrisawat et al., 2000, AS, 2002). Dengan vaksinasi hepatitis B universal dapat mencegah lebih 500.000 kasus/tahun (Kao and Chen, 2002, Aggarwal and Ranian, 2004).

Risiko kronisitas VHB akan jauh lebih besar bila infeksi terjadi pada awal kehidupan dibandingkan dengan infeksi pada usia dewasa. Infeksi VHB pada masa bayi mempunyai risiko kronisitas 90% dan 25%-30% diantaranya akan berkembang menjadi sirosis hepatis

atau karsinoma hepatoseluler (Plotkin and Orenstein, 1999). Di Asia Tenggara dengan tingkat endemisitas yang tinggi, umumnya infeksi VHB didapatkan pada saat lahir atau pada masa dini kehidupan, sehingga risiko kronisitas pada anak di kawasan ini sangat tinggi. Pada keadaan ini umumnya infeksi VHB tidak memberikan gejala (asimtomatik), sehingga sulit diketahui, dan hal ini akan menyebabkan tingginya penyakit hati kronis dan keganasan hati pada orang dewasa (Dusheiko, 2007).

Imunisasi adalah cara yang paling efektif mengontrol infeksi VHB sampai saat ini. Prevalensi infeksi hepatitis B kronik, hepatitis B fulminan dan karsinoma hepatoseluler menunjukkan penurunan yang bermakna setelah vaksinasi hepatitis B. Penelitian kohort di Taiwan menunjukkan penurunan insiden hepatoseluler karsinoma pada anak yang berumur antara 6-9 tahun setelah dilakukan vaksinasi, yaitu dari 0,52 menjadi 0,13 per 100.000 (Chang et al., 1997). Vaksinasi hepatitis B merangsang pembentukan *hepatitis B surface antibody* (anti Hbs) yang seiring dengan waktu mengalami penurunan (Chen et al., 2004), (Hoofnagle, 2006), (Dahifar et al., 2008).

Pada tahun 1997, *World Health Organization* (WHO) mengembangkan strategi untuk melakukan kontrol efektif terhadap infeksi hepatitis B melalui *Expanded Program Immunization* (EPI) merekomendasikan pemberian vaksin hepatitis B yang terintegrasi ke dalam program imunisasi nasional pada semua negara pada tahun 1997 (Hipgrave et al., 2000), (Jinlin et al., 2005), 23, 24. Upaya untuk mencegah penyakit hepatitis B dengan imunisasi telah dilakukan di Indonesia sejak tahun 1997. Imunisasi hepatitis B 3 dosis diberikan umur 0 bulan, 1 bulan dan 6 bulan (Hidayat and Pujiyanto, 2008).

Vaksinasi hepatitis B universal pada bayi termasuk ke dalam program imunisasi di berbagai negara dan efektif untuk menurunkan angka infeksi hepatitis B kronik (McMahon et al., 2005). Proteksi yang diperlihatkan pada anak-anak yang diimunisasi adalah selama 5-10 tahun (Wright, 2006), (Saygun et al., 2009). Jika daya proteksi setelah pemberian imunisasi ketika bayi tidak dapat melindungi sampai dewasa, maka dosis *booster* seharusnya diberikan pada umur prasekolah atau remaja (Saffar and Rezai, 2004). Beberapa penelitian menyarankan untuk pemberian booster setelah 5-15 tahun (Fitzsimons et al., 2005a), (West and Calandra, 1996), (Huang et al., 1999, Jafarzadeh et al., 2008).

Keberhasilan imunisasi tergantung pada beberapa faktor, yaitu status imun pejamu, faktor genetik pejamu, serta kualitas dan kuantitas vaksin (Hidayat and Pujiyanto, 2008). Jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap respon imun pada imunisasi hepatitis B. Sedangkan

penelitian yang dilakukan Mc Mahon dkk didapatkan pada laki-laki didapatkan kadar anti-HBs yang tetap tinggi setelah 15 tahun imunisasi²⁸. Jenis kelamin dan status gizi tidak berpengaruh terhadap kadar anti HBs (Jafarzadeh et al., 2008),(Muhammad et al., 2001),(Hadi and Negin, 2007). Penurunan imunogenisitas vaksinasi hepatitis B dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti merokok, obesitas, infeksi HIV, serta adanya penyakit kronik(Plotkin and Orenstein, 1999),(Marti et al., 2001),(Mast et al., 2005),(Rendi et al., 2001).

Beberapa negara menetapkan pemberian booster pada kelompok dengan risiko seperti pasien dengan *immunocompromized* yang berisiko untuk terjadinya infeksi(Chen et al., 2004). Di beberapa negara Eropa merekomendasikan pemberian *booster* vaksinasi, jika didapatkan titer kadar anti HBs di bawah 10 mIU/ ml(Plotkin and Orenstein, 1999). Booster vaksinasi tidak direkomendasikan setelah 15 tahun vaksinasi neonatus untuk subyek yang imunokompeten. Tetapi kegunaan dari vaksinasi booster untuk virus hepatitis B masih banyak diperdebatkan(Chen et al., 2004),(Lu and Chang, 2005).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa titer anti-Hbs masih memberikan efek proteksi pada 2-4 tahun, bahkan sampai 10 tahun setelah vaksinasi primer(Fujisawa et al., 1996),(Zanetti et al., ,2005). Penelitian yang dilakukan oleh Lin YC dkk memperlihatkan penurunan efek proteksi anti-Hbs pada 951 anak tanpa vaksinasi booster, yaitu 71,1% pada umur 7 tahun dan 37,4% pada umur 12 tahun(Lin et al., 2003). Pada penelitian yang dilakukan di Alaska sebanyak 88% (182 dari 208) anak yang divaksinasi dengan vaksin hepatitis B setelah lahir, pada umur 4 tahun tidak ditemukan anti-Hbs(Petersen et al., 2004). Sedangkan penelitian yang dilakukan di Nederland, follow up yang dilakukan setelah 15 tahun, sebanyak 30% tidak terdeteksi anti-Hbs(Banatvala and Van Damme, 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Jafarzadeh dkk, menyatakan didapatkan kadar protektif anti-Hbs pada 47,9% anak setelah 10 tahun imunisasi hepatitis B(Jafarzadeh and SJ, 2006). Pada beberapa penelitian didapatkan penurunan titer anti-HBs setelah vaksinasi (Plotkin and Orenstein, 1999),(Goh et al., 1995),(Wainwright et al., 1997).

Pengamatan jangka panjang setelah vaksinasi hepatitis B menyatakan bahwa memori imun akan menetap sampai 12 tahun. Penambahan dosis vaksin akan meningkatkan respon anamnestic yang cepat pada yang *responder*(West and Calandra, 1996).

Sejak revaksinasi hepatitis B tidak dibutuhkan, tidak ada protokol internasional yang merekomendasikan dosis boster secara universal(John and Cooksley, 2005). Lamanya

proteksi yang dapat diberikan vaksin hepatitis B adalah penting bagi otoritas kesehatan masyarakat yang akan merencanakan program imunisasi dan formula booster selanjutnya. Karena imunitas proteksi dari vaksin masih membutuhkan penelitian selanjutnya(FitzSimons et al., 2005b).

Pemberian *booster* saat ini tidak direkomendasikan, tetapi bila merujuk pada penelitian yang memperlihatkan penurunan kadar anti-HBs setelah 10-15 tahun imunisasi hepatitis B, maka pemberian *booster* perlu ditinjau kembali(McMahon et al., 2005, Lin et al., 2003),(Whittle et al., 2002) .

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah kadar anti-HBs setelah 10 -12 tahun imunisasi hepatitis B
2. Apakah ada hubungan antara jenis kelamin dengan kadar anti HBs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B
3. Apakah ada hubungan antara status gizi saat imunisasi dengan kadar anti HBs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B
4. Apakah ada hubungan antara jadwal pemberian vaksinasi dengan kadar anti-Hbs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar anti-Hbs pada anak SD setelah 10 -12 tahun imunisasi hepatitis B

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar anti-Hbs pada anak SD setelah 10 -12 tahun imunisasi hepatitis B
- 2.Mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap kadar anti HBs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B
- 3.Mengetahui hubungan status gizi saat imunisasi terhadap kadar anti HBs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B

4. Mengetahui hubungan antara jadwal pemberian vaksinasi dengan kadar anti-Hbs setelah 10-12 tahun imunisasi hepatitis B

1.4. Manfaat Penelitian

Sebagai masukan dalam pengambilan kebijakan imunisasi hepatitis B tentang perlunya pemberian *booster* imunisasi hepatitis B.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Jumlah kadar anti-HBs yang protektif lebih sedikit pada anak yang lebih besar.
2. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kadar anti_HBs setelah 10-12 tahun imunisasi Hepatitis B
3. Anak yang mempunyai kadar anti-HBs protektif lebih banyak didapatkan pada kelompok jadwal imunisasi 0,2,3 bulan dan 0,2,4 bulan dibandingkan dengan jadwal imunisasi 0,1,6 bulan, walaupun secara statistik tidak bermakna.

7.2. Saran

Perlu dipertimbangkan pemberian booster setelah 10-12 tahun imunisasi Hepatitis B dan perlu penelitian lebih lanjut mengenai jadwal pemberian imunisasi hepatitis B.

DAFTAR PUSTAKA

- ELISA technical guide and protocols www.thermo.com.
- Aggarwal, R. & Ranian, P. 2004. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ*, 329, 1080-6.
- Armstrong, G., Mast, E., Wojczynski, M. & Margolis, H. 2001. Childhood hepatitis B virus infections in the United States before hepatitis B immunization. *Pediatrics* 108, 1123-8.
- As, L. 2002. Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 346, 1682-3.
- Banatvala, J. & Van Damme, P. 2003. Hepatitis B vaccine: Do we need boosters? . *J Viral Hepat* 10, 1-6.
- Baratawidjaja, K. 2009. *Imunologi dasar*. Edisi ke-8 ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Batubara, J., Tridjaja, B. & Pulungan, A. 2010. Pubertas dan gangguannya. *In: BATUBARA, J., Tridjaja, B. & Pulungan, A. (eds.) Buku ajar endokrinologi anak*. 1 ed. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.
- Baumert, T., Thimme, R. & Wezsacker 2007. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 13 82-90.
- Beagley, K. & Gockel, C. 2003. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone *Immunol Med Microbiol* 38, 13-22.
- Bouman, A., Heineman, M. & Faas, M. 2005. Sex hormones and the immune response in human. *Human Reproduction Update*, 11, 411-23.
- Boxall, E., Sira, J., Shuhkri, N. & Kelly, D. 2004. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *Jr Infect Dis*, 190, 1264-9.
- Chang, H. & Sack, D. 2001. Development of a novel in vitro assay (ALS Assay) for evaluation of vaccine-induced antibody secretion from circulating mucosal lymphocytes. *Clin and Diag-nostic Lab Immunol*, 8, 482-8.
- Chang, M., Chen, C., Lai, M., Hsu, H., Wu, T. & Kong, M. 1997. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl J Med*, 336, 1855-9.
- Chang, M., Shau, W., Cj, C., Wu, T., Kong, M., Liang, D. & Hsu, H. D. 2000. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA*, 284, 3040-42.

- Chen, C., Yen, C. & Wu, W. D. 2007. Epidemiology of hepatitis B virus infection among young adults in Taiwan, China after public vaccination program. *Chin Med J*, 120, 1155-8.
- Chen, H., Chang, C., Wong, M., Huang, F., Hc, L. & Lin, C. D. 2004. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology*, 39, 58-63.
- Chongsrisawat, V., Theamboonlers, A., Khwanjaipanich, S., Owatanapanich, S., Sinlaparatsamee, S. & Poovorawan, Y. 2000. Humoral immune response following hepatitis B vaccine booster dose in children with and without prior immunization. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31, 623-6
- Crowther, J. 2009. Systems in ELISA. In: JOHN, M. (ed.) *Methods in molecular biology the ELISA guidebook*. 2 ed. New York: Humana Press.
- Dahifar, H., Ghorbani, A. & Mousavi, F. 2008. Anti-HBs in immunized children with Cuban hepatitis B vaccine and impact of booster dose after five years. *Pak J Med Sci*, 24, 571-4.
- Damme, P., Moiseeva, A. & Marichev, I. D. 2010. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled study *BMC Infect Dis*, 10, 1-8.
- Dibley, M., Staeling, N. & Nieburg, P. 1987. Interpretation of Z-score antropometric indicators derived from the international growth reference. *Am J Clin Nutr*, 46, 749-62.
- Dienstag, J. 2008. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 359, 1486-500.
- Dusheiko, G. 2007. Hepatitis B. In: Rodes, J., Benhamou, J., Blei, A., Reichen, J. & Rizzetto, M. (eds.) *Textbook of hepatology*. Edisi ke-3 ed. Oxford.
- El-Gamal, Y., Aly, R., Hossny, E., Afify, E. & D, E.-T. 1996. Response of Egyptian infants with protein calorie malnutrition to hepatitis B vaccination. *J Trop Pediatr*, 42, 144-5.
- European & Consensus 2000. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 355, 561-65.
- Fish, E. 2008. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Natur Rev Immunol*, 8, 737-44.
- Fitzsimons, D., Francois, G., Hall, A., McMahan, B. & Meheus, A. 2005a. Long term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine*, 23, 4158-66.

- Fitzsimons, D., Francois, G., Hall, A., McMahon, B., Meheus, A. & Zanetti, A., Dkk 2005b. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine*, 23, 4158-66.
- França, T., Ishikawa, Zorzella, P., Minicucci, C., Cunha, D. & Sartori, A. 2009. Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins* 15, 374-90.
- Fujisawa, T., Onoue, M., Inui, A. & Kosugi, T. 1996. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infant born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 23, 270-4.
- Ganem, D. & Prince, A. 2004. Hepatitis B virus infection- natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 350, 1118-29.
- Giltay, E., Fonk, J., Blomberg, B., Drexhage, H., Schalkwijk, C. & Lj, G. 2000. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1648-57.
- Goh, K., Oon, C., Heng, B. & Lim, B. 1995. Long term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-derived hepatitis B vaccine in young adults. *Bull. W. H. O*, 73, 523-7.
- Hadi, N. & Negin, H. 2007. Assesment of anti-HBs antigen in 6 to 9 year old children routinely vaccinated via vaccination program in Iran. *Med Princ Pract* 16, 306-9.
- Hadinegoro, S. 2008. Jadwal imunisasi *In: Ranuh, I., Suyitno, H., Hadinegoro, S., Kartasmita, C., Ismoedijanto & Soedjatmiko (eds.) Pedoman imunisasi di Indonesia*. ketiga ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Halsey, N., Moulton, L. & Donovan, C. D. 1999. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics*, 103, 1243-47.
- Heron, L., Chant, K. & Jalaludin, B. 2002. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine*, 20, 3472-6.
- Hidayat, B. & Pujiyanto, P. 2008. Hepatitis B. *In: Ranuh, I., Suyitno, H., Hadinegoro, S., Kartasmita, C., Ismoedijanto & Soedjatmiko (eds.) Pedoman imunisasi Indonesia*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Hipgrave, D., Maynard, J. & Biggs, B. 2000. Improving birth dose coverage of hepatitis B vaccine. *Bull World Health Organ*, 84, 65-71.
- Hoofnagle, J. 2006. Hepatitis B-preventable and now treatable. *N Engl J Med* 354.
- Huang, L., Chian, B., Lee, C., Lee, P., Chi, W. & Chang, M. 1999. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 29, 954-9.

- Jafarzadeh, A., Khoshnoodi, J., Ghorbani, S., Hazrati, S., Mazaheri, B. & Shokri, F. 2008. Differential immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in Iranian neonates: influence of ethnicity and environmental factors. *IJI*, 98(1), 98-104.
- Jafarzadeh, A. & Montazerifar, S. 2006. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 18, 4-9.
- Jafarzadeh, A. & Sajjadi, S. 2005. Persistence of anti-HBs antibodies in healthy Iranian children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine and response to a booster dose *Acta Medica Iranica*, 43, 79-84.
- Jafarzadeh, A. & Sij, M. 2006. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med*, 18, 1-9.
- Jinlin, H., Zhihua, L. & Fan, G. 2005. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int Med Scic*, 2, 50-7.
- John, T. & Cooksley, G. 2005. Hepatitis B vaccine boosters: Is there a clinical need in high endemicity populations? *Jr of Gastrol and Hepat*, 20, 5-10.
- Julitasari & Achmadi, U. 2000. Permasalahan penyakit hepatitis virus di Indonesia. In: Zulkarnain, Z., Bisanto, J., Pujiarto, P. & Oswari, H. (eds.) *Tinjauan komprehensif hepatitis virus pada anak*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Kaech, S., Wherry, J. & Ahmed, R. 2002. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol*, 2, 251-62.
- Kao, J. & Chen, D. 2002. Recent updates in hepatitis vaccination and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Intern Jr of Cancer*, 97, 269-71.
- Kessler, H., Preininger, S. & Stelzl, E. D. 2000. Identification of different states of hepatitis B virus infection with Quantitative PCR assay. *Clin Diag Lab Immunol*, 7, 298-300.
- Koff, R. 1999. Vaccine and hepatitis B. *Clin Liver Dis*, 3, 417-28.
- Lavanchy, D. 2004a. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 11, 97-107.
- Lavanchy, D. 2004b. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11, 97-107.
- Lee, W. 1997. Hepatitis virus infection. *N Engl J Med* 337, 1733-44.
- Lin, Y., Chang, M., Ni, Y., Hsu, H. & Chen, D. 2003. Long term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis*, 187, 134-8.

- Lin, Y., Lan, Y. & Wan, L. 2011. Serological surveillance and IL-10 genetic variants on anti-HBs titers: Hepatitis B vaccination 20 years after neonatal immunization in Taiwan. *Clin Chim Acta*, 412, 766-73.
- Loveren, H., Amsterdam, J., Vandebriel, R. D. & 2001. Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors *Environ Health Perspect*, 109, 757-64.
- Lu, C. & Chang, M. 2005. Hepatitis B immunization: is a booster necessary? *Hep B Annual* 2, 56-73.
- Lu, C., Chiang, B., Chen, P. & Dkk 2008. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after cellular immunization. *J Infect Dis*, 10, 1419-26.
- Mahoney, F. 1999. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Micro Rev*, 12, 351-66.
- Manatvala, J. & Van Damme, P. 2003. Hepatitis B vaccine- do we need boosters? . *J Viral Hepatology*, 1, 1-6.
- Mariano, A. & Dkk 2004. Long-term immunogenicity and efficacy assessment of anti-hepatitis B virus (HBV) vaccination in Italian children. *Hepatology*, 1, 178.
- Marti, A., Marcos, A. & Martinez, A. 2001. Obesity and immune function relationship. *Obesity Rev*, 2, 131-40.
- Mast, E., Margolis, H. & Fiore, A. 2005. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*, 54, 1-23.
- Matondang, C. & Notoatmojo, H. 2008. Aspek imunologi imunisasi. In: Akib, A., Munazir, Z. & Kurniati, N. (eds.) *Buku ajar alergi imunologi anak*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Mc Dermott, A., Cohen, S., Zuckerman, A. & Madrigal, J. 1998. Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response evidence for genetic basis in human. *J Viral Hepat*, 5, 9-11.
- Mcmahon, B., Bruden, D., Petersen, K., Bulkow, L., Parkinson, A., Nainan, O. & Khristova, M. D. 2005. Antibody level and protection after hepatitis B vaccination : results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med*, 142, 333-41.
- Metodi, J., Aboud, S., Mpembeni, R. & Munubhi, E. 2010. Immunity to hepatitis B vaccine in Tanzanian under-5 children. *Annals of Tropic Paediatr* 30, 129-36.

- Middleman, A., Kozinets, C., Robertson, L., Durant, R. & Emans, S. 2001. The effect of late doses on the achievement of seroprotection and antibody titer levels with hepatitis B immunization among adolescents. *Pediatrics*, 107, 1065-9.
- Moore, S., Goldblatt, D. & Bates, C. 2003. Prentice AM. Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children. *Acta Paediatr*, 92, 170-6.
- Muhammad, E., Carmelia, R., Yuliati, Lubis, I. & Manoeroeng, S. 2001. Characteristic of immune response of hepatitis B immunization on infant with two different schedules. *Paediatr Indones*, 41, 197-201.
- Nalbandian, G. & Kovats, S. 2005. Estrogen, immunity & autoimmune disease. *Curr Med Chem Immun, Endos & Metab Agent* 5, 85-91.
- Odinsen, O., Ofori, S., Dompok, A., Sarkodie, F., Sem, O., Parker, D. & Allain, J. 2007. Antibody detection and kinetics of antibody production during early stages of immunization with hepatitis B virus vaccine. *Clin and Vacc Immunol*, 14, 1623-8.
- Petersen, K. 2004. Duration of hepatitis B immunity in low-risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Ped Infect Dis Jr*, 7, 650-5.
- Petersen, K., Bulkow, L., McMahon, B., Zanis, C., Getty, M. & Peters, H., Dkk 2004. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *J Pediatr Infect Dis*, 23, 650-6.
- Pichichero, M. 2009. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? *Pediatrics*, 124, 1633-41
- Pillot, J., Poynard, T. & Elias, A. D. 1995. Weak immunogenicity of the preS2 sequence and lack of circumventing effect on the unresponsiveness to the hepatitis B virus vaccine. *Vaccine*, 13, 289.
- Plotkin, S. 2008. Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*, 47, 401-9.
- Plotkin, S. & Orenstein, W. 1999. Hepatitis B vaccine. In: Mahoney, F. & Kane, M. (eds.) *Vaccines*. Edisi ketiga ed. Philadelphia.
- Poland, G. & Jacobson, R. 2004. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*, 351, 2832-8.
- Prevention, C. F. D. C. A. 2002. Recommended childhood immunization schedule: United States. *MMWR*, 51, 31-3.
- Rampengan, T. & Laurentz, I. 1997. *Penyakit infeksi tropik pada anak*. Edisi ketiga. ed. Jakarta: EGC.
- Reherman, B. & Nascimbeni, M. 2005. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*, 5, 216-29.

- Rendi, W., Kundi, M. & Stemberger, H. 2001. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travelclinic based experience. *Vaccine*, 19, 2055-60.
- Saffar, M. & Rezai, M. 2004. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Indian Ped* 41, 123-7.
- Savy, M., Edmond, K., Fine, P., Hall, A., Hennig, B., Moore, S. & Mulholland, K. D. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. *J. Nutr* 2009, 139, 2154S-218S.
- Saygun, O., Eyigun, C., Avci, I., Kisa, U. & Pahsa, A. 2009. Investigation (in vivo and in vitro) of booster dose vaccine requirement for long-term protection against hepatitis B virus infection. *Turk J Med Sci*, 39, 173-7.
- Seeger, C. & Mason, W. 2000. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 64, 51-68.
- Shamsizadeh, A., Makvandi, M. & Shoshtari, G. 2011. Prevalence of anti hepatitis B surface antibody among children in Ahvaz, Iran, five years after vaccination *JJM*, 4, 49-54.
- Shokri, F. & Jafarzadeh, A. 2001. High seroprotection rate induced by low doses of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy Iranian neonates. *Vaccine*, 19, 4544-8.
- Wainwright, R., Buklow, R., Parkinson, A., Zanis, C. & Mc-Mahon, B. 1997. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-results of a 10-year study. *J. Infect. Dis*, 175, 674-7.
- Watson, B., West, D., Chilkatowsky, A., Piercy, S. & Loli, V. 2001. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 19, 3164-8.
- West, D. & Calandra, G. 1996. Vaccine induced immunological memory for hepatitis B surface antigen: implication for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 14, 1019-26.
- Whittle, H., Jaffar, S., Wansbrough, M., Mendy, M. & Dumpis, U. D. 2002. Observational study o vac-cine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *Br Med J*, 325, 569-74.
- Wright, T. 2006. Introduction chronic hepatitis B infection. *AmJ Gastroenterol* 101 Suppl, S1-6.
- Wu, J., Hwang, L., Goodman, K. & Beasley, R. 1999. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis*, 179, 1319-25.
- Yazigi, N. & Wf, B. 2007. Viral hepatitis. In: Kliegman, R., Behrman, R., Jenson, H. & Stanton, B., Editor (eds.) *Textbook of pediatrics*. Edisi ke-8 ed.: Saunders.
- Yozigi, N. & Balistreri, W. 2005. Acute and chronic viral hepatitis. In: Suchy, F., Sokol, R. & Balistreri, W. (eds.) *Liver disease in children*. Edisi kedua ed.: Lippincott.

- Yuen, M. 2003. 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*, 29, 924-7.
- Zanetti, A., Mariano, A., Romano, L., Amelio, R., Chironna, M., Coppola, R. & Cuccia, M., 2005. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*, 366, 1379-84.
- Zuckermann, J. 1996. Non-response to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *Jr of Medic Virol* 50, 283-8.