

Aşı Uygulamalarında Genel Prensipler ve Sık Rastlanan Sorunlar

Dr. Gülbin Gökçay¹, Dr. Rabia Konukoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Aile Sağlığı Anabilim Dalı

Özet

En önemli koruyucu hekimlik uygulamalarından biri olan bağışıklama programında yenilikler çok hızla uygulamaya girmektedir. Bu uygulamaların prensiplerini çok iyi belirlemek ve bunları titizlikle uygulamak, başarılı aşı uygulamalarında anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: aşı uygulamaları, sık rastlanan sorunlar

Abstract

Vaccination Practices and Problems

Immunization is one of the most important public health measurements. Developments are very rapid in this area. The principles of immunization should be clearly identified and strictly applied for the successful vaccination activities.

Keywords: vaccination practices, common problems

Giriş

Çocukların aşılınması, maliyet-yararlılık oranı en düşük olan koruyucu hekimlik uygulamasıdır. Bulaşıcı hastalıklara karşı aşılınmak her çocuğun hakkıdır. Çocuklarda aşı uygulaması üç amaçla yapılır. Çocuğu ciddi yan etkileri ve ölüm riski olan hastalıklara karşı korumak, ilk amaçtır. İkinci amaç, aşılama oranlarını yükselterek toplumda bulaşıcı hastalık salgınlarını önlemektir. Yaygın aşılama ile toplum düzeyinde bağışıklık (herd immunity) sağlanması, toplumda %1 oranında bulunan aşılama oranı olanaksız, diğer bir deyişle aşılar karşı kontrendikasyonları olan çocukların korunmasını sağlar. Bu grupta lösemi gibi ağır hastalıklar nedeni ile tedavi gören, immün yeter-

sizliği olan ya da ilk doz aşından sonra ağır alerjik reaksiyon gelişen çocuklar bulunur. Aşı uygulamalarının üçüncü amacı, ölümcül hastalıkların kökünün dünyadan kazınmasıdır (1-3). Bu amaca yaklaşık otuz yıl önce çiçek hastalığı konusunda erişilmiştir. Aynı başarı ülkemiz de dahil olmak üzere dünyada birçok ülkede çocuk felci hastalığı açısından elde edilmiştir. Günümüzde dünyanın birçok bölgesinde kızamık ve çocuk felcinin kökünü kazımak amacıyla kitlesel aşılama programları ve aşı günleri uygulaması yapılmaktadır.

Diğer yandan aşılama oranları için dünyada her yıl binlerce çocuk kızamık, boğmaca ve tetanoz nedeni ile hayatını kaybetmekte, birçok çocuk da çocuk felci geçirerek sakat kalmaktadır. Bir yaşın altındaki çocuklarda aşılama oranı %90'a ulaştığında bu hastalıklar toplum için bir tehlike olmaktan çıkacaktır. Bu hedefe ulaşmak için toplumda çocukların aşılama oranını engelleyen etkenlerin ortadan kaldırılması için çaba harcanması gerekir.

Yazışma adresi: Dr. Gülbin Gökçay

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çapa-İstanbul

E-posta: gokcay@superonline.com

Toplum düzeyinde aşılama

Pek çok aile, aşı ile korunulabilir hastalıkların çocukları tarafından mutlaka geçirilmesi gereken hastalıklar olduğunu düşünmektedir. Oysa yaygın aşılama programı ile bu hastalıkların geçirilmeyeceğini ve ölümlerin önleneceğini öğrenmeleri gerekir. Bunun için örgün eğitim programlarında düzenlemeler yapılmalı, anne-baba adayları aşılama ile korunulabilir hastalıklar konusunda eğitilmelidirler.

Birçok kişi aşıların yan etkilerinin, hastalığın kendisinden daha tehlikeli olduğunu düşünmeye başlamıştır. Oysa aşıların yan etkileri hastalıklara göre çok daha seyreklerdir. Aşı ile korunulabilir hastalıkların giderek daha az görülmesi aşı sonrası ortaya çıkan istenmeyen etkilerin daha abartılı algılanmasına yol açmaktadır. Ülkemizde aşı sonrası istenmeyen etkilerin (ASİE) izlenmesi 2003 yılından bu yana bir komisyon tarafından yapılmaktadır. ASİE izleme komitesi her ilde sağlık müdürlüklerine bağlı olarak çalışmaya başlamıştır. Bir klinisyenin ASİE ile karşılaştığında yapması gerekenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Aşı sonrası bildirilmesi istenen durumlar ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Her yıl yeni aşılar çocuklarda uygulanmak üzere kullanıma sunulmaktadır. Bu aşıların doğru endikasyon ile kullanılmaları güvenli aşı uygulamasının birincil koşuludur. Bir hastalığı önlerken hangi riskleri göze aldığımızı da bilmemiz ve bu konuda gerekli tüm önlemleri de almış olmamız gerekmektedir.

Sağlık görevlileri çocuğa aşı yapmanın yanı sıra, o aşığı yaparken anne ve babayı aşıya bağlı oluşabilecek döküntü, hafif ateş, aşı yerinde kızamıklık gibi durumlar konusunda bilgilendirmek, onların bu konuda soru sormalarına fırsat vermek

Tablo 1. Aşı sonrası istenmeyen etkiye (ASİE) yaklaşım

1. Aile bilgilendirilir,
2. Tedaviye başlanır,
3. Gerekli ise sevk edilir,
4. ASİE Vaka İnceleme ve Bildirim Formu doldurulur,
5. İl ASİE İzlem Sistemi sorumlusuna 24 saat içinde haber verilir ve form gönderilir.

Tablo 2. Bildirilmesi istenen ASİE

1. Lokal reaksiyonlar
 - Enjeksiyon yerinde apse
 - Lenfadenit (Süpüratif lenfadenit dahil)
 - Ciddi lokal reaksiyon
2. Sinir sistemi ile ilgili
 - Akut paralizi
 - Ensefalopati
 - Ensefalit
 - Konvülsiyon
 - Menenjit
3. Diğer
 - Akut alerjik reaksiyonlar
 - Anafilaksi
 - Artralji, artrit
 - Disemine BCG'itis
 - Hipotansif-hiporesponsif atak
 - Osteit/osteomyelit
 - Sepsis
 - Toksik şok sendromu
 - Trombositopeni

zorundadır. Bu iletişim önemlidir ve diğer çocukların da aşıya getirilmelerini sağlar.

Sağlık görevlileri aşı konusunda bölgelerinde yaşayan insanların neler bildiklerini ve davranışlarını öğrenmek zorundadırlar. Toplumdakilerin bu konudaki bilgi ve davranışları, yalnızca aşıya getirilen çocukların annelerinden edinilen izlenimlerle öğrenilmez. Bu konuda bir yargıya varabilmek için aşılanmamış çocukların belirlenip onların aileleri ile de görüşmek gerekir.

Ülkemiz Cumhuriyet'in ilk yıllarında aşı üretirken şu anda hiçbir aşığı üretemez duruma gelmiştir. Bu durumda aşı ithali ile ilgili sorunlar yaşanırken, aşılama oranlarında aksamalara yol açmaktadır. Bu sorunun aşılması, aşılama oranlarının istenilen düzeye ulaşması için önemlidir.

Aşıların saklanma koşulları

Aşıların etkinliğinin korunmasında uygun saklama koşulları büyük önem taşır. Aşıların uygun

saklanma süreci “soğuk zincir” olarak bilinir. Aşının üretildiği yerden çocuğa yapılana dek soğukta saklanmasını sağlayan aletler ve aletleri kullanan kişiler soğuk zinciri oluştururlar. Aşılar buzdolabında Tablo 3’te belirtilen ilkelere göre saklanmalı ve her sağlık ekibinde buzdolabından sorumlu bir kişi olmalıdır.

Bazı aşılar sıvı halde ve kullanıma hazır olarak bulunur. Bazıları ise toz haldedir ve uygun sıvılar ile sulandırıldıktan sonra uygulanır. Aşılar sulandırıldıktan sonra en geç 8 saat içinde tüketilmelidir. Bazı aşılarda bu süre daha da kısa olabilir. Sıvı aşılar flakon açıldıktan sonra 30 gün içinde tüketilmeye çalışılmalıdır.

Oral polio aşı şişeleri üzerinde “aşı şişesi ısı izlemcisi” olarak tanımlanan ve aşı şişesinin ısıya maruz kalması ile rengi koyulaşan bir gösterge bulunmaktadır. Bu gösterge bir daire içinde yer alan açık renkli bir kare ya da üçgendir. Kare ya da üçgen dairenin rengine göre daha açık renkte ise aşı güvenle kullanılabilir.

DBT, Hepatit B gibi sıvı halde bulunan aşıların dondurulmaması gerekir. Donmuş çözölmüş bir aşının lokal reaksiyonları daha fazla olur ve aşının antikor yaratma özelliği azalır. Bir aşının donup donmadığı çalkalama testi ile anlaşılır (Şekil 1). Bu testte aşı iyice çalkalanır ve incelenir. Normal bir aşıda homojen bir bulanıklık vardır. Donmuş ve

çözölmüş aşıda homojen bir bulanıklık yoktur, sıvının içinde taneler belirgindir. Çalkalamadan 30 dakika sonra donmamış aşıda üstte az miktarda berrak sıvı, altta ise yoğun bir beyaz homojen bulanıklık görülür. Donmuş aşıda ise üstteki berrak kısım daha fazladır ve altta yoğun koyu renkli bir çökelti gözlenir.

Aşıların uygulanma yolları

Aşılar yan etkileri en az, immünolojik açıdan en uygun uyarıyı sağlayacak biçimde uygulanmalıdır. Aşı geliştirilirken bu açıdan çalışmalar yapılır ve buna göre her aşının uygulanma şekli belirlenir. Aşılar temel olarak 3 ana yoldan uygulanır. Bunlar parenteral, oral ve intranazal yollardır.

Parenteral yol

En yaygın aşı uygulaması parenteral yolla yapılır. Parenteral yolla aşı uygulamasının temel prensipleri Tablo 4’te belirtilmiştir. Aşı uygularken eldiven giyilmesine gerek yoktur, ancak hastane enfeksiyonları açısından el yıkamak önemlidir. Cilt temizliğinde %70’lik alkol kullanılmalı, canlı aşı ve özellikle BCG aşısı yapılmadan önce cilde herhangi bir antiseptik madde sürülmemeli ya da sürülüyorsa, 30 saniye kuruması beklenmelidir.

Aşı yaparken ağrıyı azaltmak için çeşitli yollar denenebilir. Bunlar şöyle özetlenebilir (4-7):

Tablo 3. Aşıların buzdolabında saklanma ilkeleri

1. Buzdolabı güneş ışığından uzak, duvara en az 20 cm mesafede olmalı
2. Buzdolabı mümkün olduğunca seyrek açılmalı
3. Buzdolabının kapağında ısı çizelgesi ve içinde termometre bulundurulmalı
4. Buzdolabının ısı her gün çizelgeye kaydedilmeli, aşılar ortalama +4 derecede (+2 ile +8°C derece arasında) saklanmalı
5. Hiçbir aşı buzdolabının kapak raflarına konmamalı
6. Buzdolabında aşılar, sulandırıcılar ve buz kalıpları dışında herhangi bir madde örneğin ilaç, yiyecek bulunmamalı
7. Buzdolabında su dolu kaplar, buzluklar bulundurulurken elektrik kesilmelerine karşı önlem alınmalı
8. Aşılar raflara hava dolaşımını engellemeyecek biçimde yerleştirilmeli
9. Buzluktaki karlanma 0.5 cm’yi geçmemeli
10. Aşılar buzluğa konmamalı
11. Canlı viral aşılar buzluğa yakın raflara, diğerleri alt raflara konulmalı



Şekil 1- Sıvı halde bulunan aşıların donma açısından kontrolü (çalkalama testi).

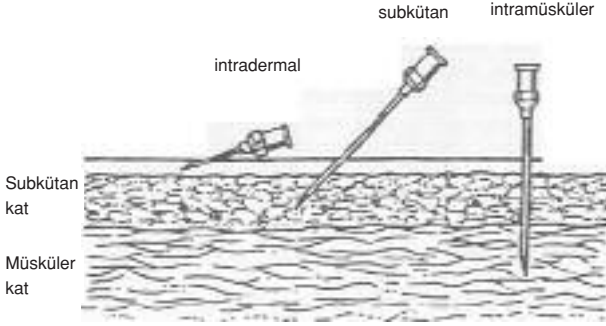
1) Annenin bebeği tutmak yerine onu sakinleştirmesi; 2) Z-harfi biçiminde deriyi ve derialtı dokusunu gerdirmek; 3) Aşı yapılan kasın gevşemesini sağlamak, bunun için uyluk yan yüzü içe rotasyona getirilmeli; 4) Aşı yapmadan önce o bölgeye 10 saniye süre ile basınç uygulamak; 5) Öksürtmek, emzirtmek ya da dikkati başka yöne çekecek işlemler yapmak; 6) Aşıdan bir saat önce o bölgeye lokal anestetik krem uygulamak. Piyasada yalnızca EMLA adı ile bulunan bu kremin içinde prilokain ve lidokain bulunmaktadır. Enjeksiyondan en az bir saat önce aşı yapılacak bölgeye krem uygulanır ve üstü bir flaster ile kaplanır. Uygulanan bölgede hafif solukluk yapabilir. Aşıdan on dakika öncesine kadar uygulanan kremlerin etkili olabileceği belirtilmektedir. Üç aydan küçük çocuklarda kanda methemoglobin düzeyini artırabilir. Önemli alerjik reaksiyon bildirilmemiştir. Uygulanan bölgede bazen geçici olarak solukluk meydana gelebilir.

Parenteral yol Şekil 2'de gösterildiği gibi 3 farklı biçimde olabilir.

1. *İntradermal (cilt içi)*: BCG aşısı bu yolla yapılır. Uygulama 25 G kısa iğne ile yapılır. Aşı yapılırken cilt iyice gerilmeli, iğne cilde paralel, oluklu ucu yukarı bakacak şekilde tutulmalıdır. Aşı ilk verilirken bir direnç hissedilir ve mercimek

Tablo 4. Parenteral aşı uygulamasının basamakları

- Önce eller yıkanır.
- Aşının son kullanma tarihi kontrol edilir.
- Aşı sıvı ise çalkalanır ve homojenliği incelenir (Liyofilize aşılarında bu işlem sulandırmadan sonra yapılır).
- Aşı şişesinin plastik başlığı yeni açılmamış ise temizlenir.
- Aşı sulandırıldıktan sonra flakondan aşı alınırken iğne ucu değiştirilir.
- Uygun iğne ucu takılan şırıngaya 1 dozluk aşı çekilir.
- Çocuğun sıkıca tutulması sağlanır, erişkinin ise mutlaka oturtulması gerekir.
- Aşı uygulandıktan sonra gerekli kayıtlar yapılır.
- Bir sonraki aşı uygulaması için randevu verilir.
- En sık görülebilecek aşı yan etkileri konusunda aileye bilgi verilir.

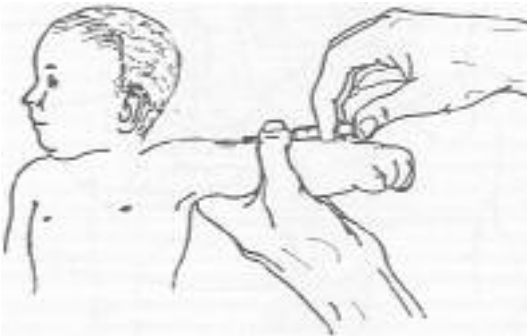


Şekil 2- Aşıların parenteral uygulanma biçimleri.

büyükliğünde bir kabartı oluşur (Şekil 3). Eğer bu iki durum oluşmaz ise, aşı uygulaması durdurulup iğne çıkarılmalı ve kalan dozun verilmesi yeniden denenmelidir. BCG aşısı omuz eklemine çok yakın bir yere yapılırsa daha geniş bir keloid oluşmaktadır (8). Aşı derin yapılırsa ya da bağışık kişilere yapılırsa, abartılı lokal reaksiyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır.

2. *Subkütan (ciltaltı)*: Kızamık gibi canlı viral aşılar bu yolla uygulanır. Subkütan uygulamada 23 G boyutunda iğne kullanılır. Subkütan enjeksiyon yapılırken iğne cilde 45 derece açı ile tutulmalıdır. Aşı yapılırken ciltaltı dokusu alttaki kas dokusundan ayrılacak biçimde tutulur. Aşı yapıldıktan sonra bir süre kuru pamuk ile bölgeye tampon yapılmalıdır. Aşı yerinden az miktarda sıvı gelebilir, bu önemli değildir. Ciltaltı enjeksiyonlarda kol alttan tutulmalı ve enjeksiyon alanında bir deri kıvrımı oluşturulmalıdır. Subkütan aşı enjeksiyonu kola ya da bacağın üst dış kısmına yapılabilir.

3. *Intramüsküler (kas içi)*: Birçok bakteri aşısı, inaktif viral aşılar, ölü polio aşısı kas içi uygula-



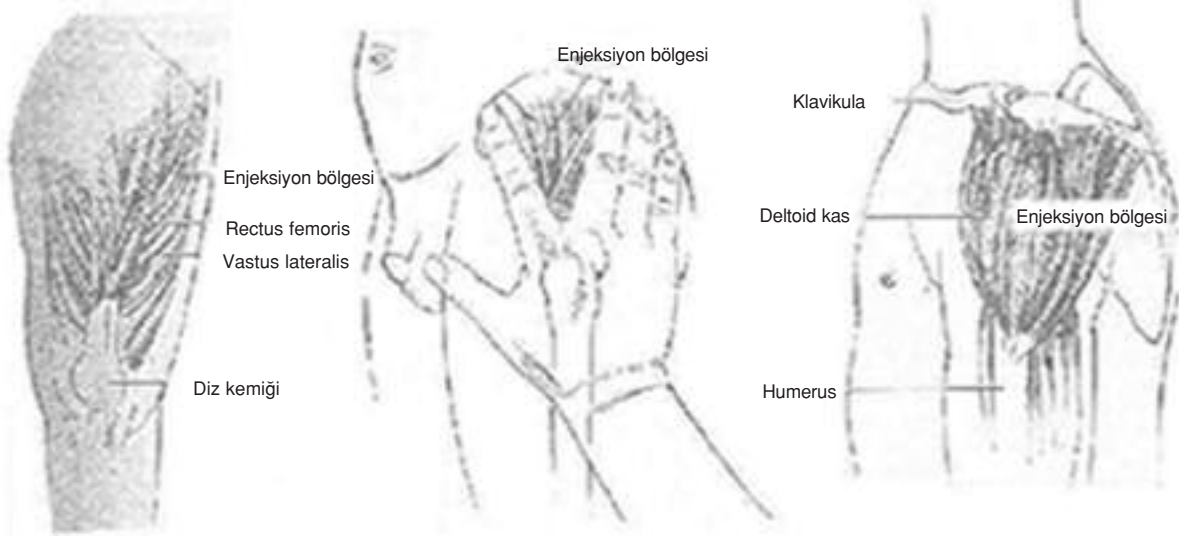
Şekil 3- Cilt içi enjeksiyon tekniği.

nır. İnamüsküler enjeksiyon, iğne cilde 90 derece açı ile tutularak yapılır. Adjuvant olarak alüminyum içeren aşılarda derine yapılması özellikle önemlidir. İğnenin boyunun kısa olması aşının lokal reaksiyon sıklığını artırmaktadır. Bu nedenle iğne boyunun uzunluğu çocuğun kilosuna göre ayarlanmalıdır (9). Genelde sütçocuklarında iğne boyunun uzunluğunun 25 mm olması önerilmektedir. Bu konuda 4 aylık çocuklar üzerinde yapılmış bir çalışmada hazır enjektörlerin kullanımından sonra lokal reaksiyonun daha sık olduğu bildirilmektedir (10). İğnenin boyunun çok uzun olması ve perios-ta değmesi de çok ağrılı enjeksiyona neden olabilir, ayrıca osteomyelit riskini artırabilir.

Kas içi aşı uygulaması için önerilen bölge yaşa göre değişmektedir (Şekil 4). İki yaşından küçük çocuklarda kas içi enjeksiyonlar uyluk dış yan yüze yapılmalıdır (Şekil 4). Siyatik sinire yakınlığı açısından kalça, aşılamada önerilen bölgelerden değildir. Bazı aşılarında örneğin hepatit B aşısında gluteal bölge immünolojik açıdan uygun olmadığı için tercih edilmemektedir. Gluteal bölgeye yapılan hepatit B (11) ve kuduz (12) aşılarında immün yanıtın az olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bunun nedeni, bu bölgede fazla subkütan doku bulunması yüzünden aşılarda kas içi yerine subkütan bölgeye yapılması olarak belirtilmektedir. Tendona yakın yapılan aşılar deride gamzelenmelere yol açabilir. Bu nedenle kas içi aşı uygulamalarının kas kitlesinin en fazla olduğu bölgelere yapılması gerekir. Küçük çocukların aşı uygulaması sırasında Şekil 5'te görüldüğü gibi sıkıca tutulması önemlidir. Büyük çocuklar ve erişkinler mutlaka oturtularak aşı yapılmalıdır. Aşıya bağlı istenmeyen etkiler arasında en sık görülen düşmeye bağlı kafa travmasıdır.

Oral yol

Canlı çocuk felci aşısı (OPV) bu yolla verilir. Aşı doğrudan dil üstüne damlatılır. Kesmeşeker üzerine damlatılarak yapılan uygulamalar aşı etkinliğini azaltabileceği için önerilmemektedir. Aşıdan sonraki ilk 10 dakika içinde kusma ya da tükürme olursa doz tekrarlanmalıdır. Kusma aynı süre içinde tekrarlırsa, daha sonra 1 doz fazla aşı uygulanmalıdır.



Şekil 4- Aşılamada (kas içi) enjeksiyon bölgeleri.

Aşı yapıldıktan sonra çocuğun beslenmesine ara verilmez. Anne sütü rahatlıkla verilebilir. Anne sütü ile beslenenlerde aşı sonrası antikor yanıtının daha iyi olduğu belirtilmektedir (13).

İntranazal yol

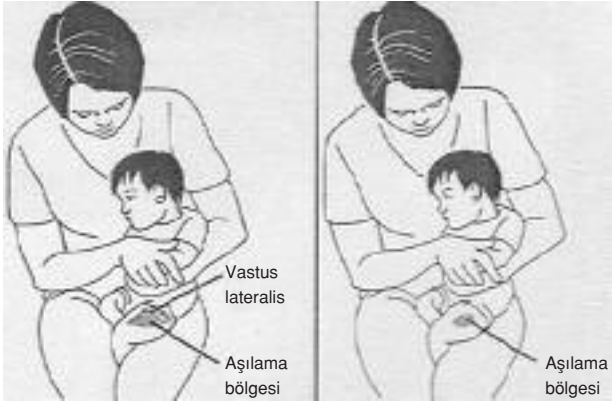
Canlı influenza aşısı bu yoldan uygulanmaktadır. Yaygın kullanılan bir yol değildir. Uygulama öncesi burnun iyi temizlenmiş olması aşı etkinliği açısından önemlidir.

Aşı yapılan yerde bulunması gerekenler

Çok nadir olmasına karşın aşıdan sonra ilk 30 dakika içinde anafilaksi gelişebilir. Ölümcül reak-

siyonlar ilk 15 dakika içinde ortaya çıkar. Bu nedenle aşı uygulamalarından sonra 10 dakika aşı uygulanan kişinin sağlık kuruluşunu terk etmemesini sağlamak önemlidir. Ancak bunu yaparken kişide endişelenmeye yol açacak tutum ve davranışlardan kaçınmak gerekir.

Baygınlık anafilaksi ile kolayca karışabilir. Süt çocuklarında aşı sonrası gelişen ani bilinç kaybında öncelikle anafilaksi düşünülmelidir. Karotitte palpe edilen dolgun bir nabazan durumunda baygınlık düşünülmelidir. Baygınlık durumunda adrenalini yapılması yararlı değildir. Aksine zararlı olabilir. Aşı yapılan yerde oksijen tüpü, adrenalin, kortizon, antihistaminik, ambu, hava yolu ve serum bulunmalıdır.



Şekil 5- İki yaşından küçük çocuklarda kas içi enjeksiyon bölgesi ve güvenli tutuş pozisyonu.

Aşı uygulamalarında sık karşılaşılan sorunlar

Aşılamada en sık karşılaşılan sorunlardan biri, çeşitli problemleri olan çocukların aşılanmasıdır. Febril konvülsiyon geçirmiş olan çocuklara genelde aşı yaptırmaktan ve özellikle boğmaca aşısı yaptırmaktan kaçınılmaktadır. Oysa bu çocuklara tüm aşılar yapılabilir (14,15). Febril konvülsiyon boğmaca aşısı için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak böyle bir durumda aselüler boğmaca aşısı tercih edilebilir ya da antipiretikler daha yoğun ve erken dönemde önerilebilir.

Prematürelere ya da düşük doğum tartılı bebeklere BCG başta olmak üzere tüm aşilar yapılabilir. Ancak hepatit B aşısı için özel bir durum vardır. Bu aşı 2000 gramın altındaki bebeklerde etkili olmayabilir, bu durumda hepatit B aşısı uygulaması, annenin taşıyıcı olmadığı biliniyorsa, bebek 2000 gramın üstüne çıkıncaya kadar ertelenebilir ya da yapılan aşının etkisiz olabileceği düşünülerek doz sayısı ayarlanır (16).

Aynı yoldan uygulanan iki canlı aşı aynı anda uygulanamıyorsa, en az bir ay ara ile uygulanmalıdır. Ancak bu durum aynı yoldan uygulanan canlı aşilar için geçerlidir. Örneğin kızamık ve BCG aynı anda yapılamıyorsa, bir ay ara ile yapılmalıdır; çünkü ikisi de parenteral yoldan uygulanan canlı aşilardır. Aksi takdirde aşının etkili olmama olasılığı yükselir. Ancak böyle bir ara, farklı yollarla yapılan canlı aşilar için geçerli değildir. Örneğin BCG ve OPV aşiları aynı anda ya da herhangi bir ara ile yapılabilir. Diğer bir deyişle BCG ve OPV uygulamaları aynı anda yapılamaz ise bir ay ara verilmesine gerek yoktur, birkaç gün ara ile yapılabilirler. Bu durumda canlı aşilar arasında herhangi bir etkileşim olmaz; çünkü BCG parenteral, OPV ise oral yolla uygulanır. Farklı inaktive aşilar arasında ya da bir inaktive ve bir canlı aşı arasında herhangi bir süre bulunabilir, özel olarak bir ay bırakılması gerekli değildir (1,15).

Aşılması kesintiye uğramış çocuklarda aşı programına kalman yerden devam edilir. Hafıza hücreleri verilen uyarıları unutmamaktadır. Hepatit B ya da konjüge Hib aşilarında farklı cinslerle aşılama devam ettirilebilir.

Aşı sonrası en sık görülen sistemik reaksiyon ateşdir. Aşıya bağlı ateş genellikle ilk 48 saatte ortaya çıkar ve 3 günden uzun sürmez. Aşıdan sonra görülme olasılığı yüksek sorunlar konusunda aile bilgilendirilmeli, yapılması gerekenler ayrıntılı anlatılmalıdır. Yüksek ateş ve huzursuzluk durumlarında antipiretikler uygun dozda ve aralıkta kullanılabilir. Aşı yerinde gelişen şişliğin bir enfeksiyona bağlı gelişmediğinden emin olmak gerekir. Eğer şişlik bütün ekstremitayı kaplamışsa, hızla ilerliyorsa ve beraberinde yüksek ateş vb. sistemik bulgular varsa, ayrıntılı değerlendirme yapılması gerekir.

Kaynaklar

1. Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, Peter G. *General Immunization Practices*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (Ed) *Vaccines, 4th ed*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
2. Fine PEM. *Community immunity*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (Ed) *Vaccines, 4th ed*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
3. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. *Safety of immunizations*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (Ed) *Vaccines, 4th ed*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
4. Dobson AR. *Coughing can reduce pain of injection, study shows* BMJ 2004;328:424.
5. *Royal College of Paediatrics and Child Health. Position Statement on Injection Technique*. 2002, RCPCH, London.
6. Uhari M. *A Eutectic mixture of lidocaine and prilocaine for alleviating vaccination pain in infants*. *Pediatrics* 1993;92(5):719-21.
7. Usichenko TI, Pavlovic D, Foellner S, Wendt M. *Reducing Venipuncture Pain by a Cough Trick: A Randomized Crossover Volunteer Study*. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98:343-5.
8. *Royal College of Pediatrics and Child Health. Medicines for Children*. London, RCPCH, 2003.
9. Groswasser J, Kahn A, Bouche B et al. *Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layers*. *Pediatrics* 1997;100(3):400-3.
10. Diggle L, Deeks J. *Effect of needle length on the incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial* BMJ 2001;321:931-3.
11. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr SC, Coleman PJ, Mandel EJ et al. *Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination*. *Vaccine* 1989; 7:425-30.
12. Fishbein DB et al. *Administration of human diploid cell rabies vaccine into the gluteal area*. *NEJM* 1998;318(2):124-5.
13. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR et al. *Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides*. *Pediatrics* 1998;101(2):242-9.
14. *Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule*. *Pediatrics* 2004;113:142-8.
15. Pickering LK *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
16. Saari TN and the Committee on Infectious Disease. *Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants*. *Pediatrics* 2003;112:193-9.