

Pnömonok Aşıları

Dr. Betül Ulukol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Özet

Polisakkarid ve konjüge olmak üzere iki tip pnömonok aşısı vardır. Her iki aşı da inaktif (ölü) bakteri aşısıdır. Polisakkarid pnömonok aşısı bakterinin 23 farklı tipine ait antijen içerir. Bu aşı özellikle erişkinde ve iki yaşının üzerinde, pnömonok enfeksiyonu için risk taşıyan kişilere uygulanmak üzere lisans almıştır.

Konjüge pnömonok aşısı bakterinin yedi farklı tipine karşı geliştirilmiş bir aşıdır. Bu aşı iki yaşının altındaki çocuklarda uygulanabilir. Özellikle orak hücre anemisi, asplenisi veya dalak hasarı, AIDS, diyabet, kanser gibi immün sistemi etkileyen hastalıkları olan veya steroid, kemoterapi gibi immün sistemi bozan ilaçları kullanan iki-beş yaş arasındaki çocuklarda önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: konjüge pnömonok aşısı, polisakkarid pnömonok aşısı

Abstract

Pneumococcal Vaccines

There are two basic types of pneumococcal vaccine, pneumococcal polysaccharide vaccine and pneumococcal conjugate vaccine. Both pneumococcal vaccines are made from inactivated (killed) bacteria. The pneumococcal polysaccharide vaccine includes purified protein from 23 types of pneumococcal bacteria. This pneumococcal polysaccharide vaccine is licensed for use in adults and persons with certain risk factors who are over two years of age.

The pneumococcal conjugate vaccine includes purified capsular polysaccharide of seven types of the bacteria. This vaccine can be used in children under two years of age and specially between two and five years of age who have sickle cell disease, a damaged spleen or no spleen, HIV/AIDS or other diseases that affect the immune system, such as diabetes or cancer, or who take medications that affect the immune system, such as chemotherapy or steroids.

Keywords: pneumococcal polysaccharide vaccine, pneumococcal conjugate vaccine

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu pnömonok enfeksiyonları nazofarinkteki mikroorganizmanın ortakulak, sinüsler, trakeobronşiyal ağaç ve akciğere doğrudan yayılması ile ortaya çıkmaktadır. İnvaziv pnömonokkal hastalık ise mikroorganizmanın kana veya hematogen yayılım ile santral sinir sistemine, kalp kapaklarına, daha az sıklıkla da eklemler ve

peritoneal boşluğa yayılması şeklinde tanımlanır.

Pnömonok enfeksiyonları viral hastalık salgınlarının arttığı kış aylarında daha sık olmakla beraber, tüm yıl boyunca görülür ve hava kirliliği enfeksiyon sıklığını artırır.

Mikroorganizma ilk kez 1881'de Pasteur ve Stenberg tarafından izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda pnömonokların tipleri, oluşturdukları immün yanıtlar incelenmiş ve 1911 yılından itibaren enfeksiyonları önlemek amacıyla aşı üretim çalışmaları başlamıştır.

Yazışma adresi: Dr. Betül Ulukol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri BD, Ankara
E-posta: b.ulukol@superonline.com

Aşı uygulaması ile ilgili ilk önemli araştırma 1945 yılında 4 valanlı polisakkarid pnömokok aşısının askerlerde uygulanmasıdır (1). Aşının daha fazla pnömokok tipine etki edebilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda, 1977 yılında 14 valanlı, 1983 yılında da 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşıları lisans almıştır. 1980'li yılların başında konjüge pnömokok aşısı üretimi çalışmaları başlamıştır ve 2000 yılında da konjüge pnömokok aşısı 6 hafta-5 yaş arasındaki çocuklara uygulanmak üzere lisans almıştır (2). 1990'lı yıllardan itibaren de protein pnömokok aşıları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Halen uygulanmak üzere lisans almış olan polisakkarid ve konjüge aşılar inaktif (ölü) bakteri aşısıdır. Pnömonokok aşıları özellikle invaziv pnömokok hastalığı riski yüksek olan kişiler için önemlidir (Tablo 1) (3).

Polisakkarid pnömokok aşısı

İlk kez 1940'lı yılların sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 valanlı polisakkarid aşı kullanılmaya başlamıştır. Daha sonraki yıllarda 14 ve 23 valanlı aşılar lisans almıştır. Halen kul-

lanılmakta olan 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı pnömokokun 23 farklı serotipinden elde edilen purifiye proteinleri ve bakterinin yüzey kapsülündeki uzun zincirli polisakkarid moleküllerini içerir. Pnömonokların bu aşıda bulunan 23 kapsüler polisakkarid serotipi; 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F'dir. Polisakkaridler izotonik salin solüsyonunda erimiş ve içine koruyucu olarak fenol veya timerosal eklenmiştir. Bu aşılarda adjuvan kullanılmamaktadır (1).

Polisakkarid pnömokok aşıları dondurulmadan 2°-8°C arasında saklanmalıdır. Aşı bu koşullarla saklandığında 24 ay boyunca stabilitesini korur. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanmakta olan polisakkarid pnömokok aşısı, Pneumovax® 23 (Merk&Co) adı ile pazarlanmaktadır. Daha önce burada kullanılmakta olan ve Wyeth Lederle tarafından pazarlanan Pnu-imune® 23 aşısının üretimi ise 2002 yılından itibaren durdurulmuştur. Halen Batı Avrupa ve tüm dünyada pazarlanan polisakkarid pnömokok aşıları Pneumovax 23 (Merk&Co) ve Pneumo® 23'tür (Aventis Pasteur) (1).

Tablo 1. Invaziv pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan çocuklar (3)

Yüksek Riskli (Riski Belirlenmiş)

- Orak hücre anemisi, konjenital veya akkiz aspleni, splenik disfonksiyon
- HIV enfeksiyonu

Yüksek Riskli (Riski Tahmin Edilen)

- Konjenital immün yetmezlik
- Kronik kalp hastalığı (özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kalp yetmezliği)
- Kronik akciğer hastalığı (yüksek doz oral kortikosteroidle tedavi edilen astım dahil)
- Konjenital malformasyon, kafa travması veya nörolojik prosedürler nedeniyle BOS kaçağı
- Kronik böbrek yetmezliği (nefrotik sendrom dahil)
- Maligniteler ve solid organ transplantasyonu nedeniyle radyoterapi veya immünosüpresif tedavi almak
- Diabetes mellitus
- Koklear implant taşıyanlar

Orta Derecede Riskli

- Tüm 24-35 aylık çocuklar
- Ev dışında bakılan 36-59 aylık çocuklar

Polisakkarid pnömokok aşısının etkinliği

Yirmi üç valanlı polisakkarid pnömokok aşısının içindeki serotipler hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerdeki invaziv pnömokok hastalıklarının %90'ından sorumludur. Ancak aşının invaziv pnömokok hastalıklarını önleme başarısı %60-70 düzeyindedir (1). Kapsüller polisakkaridler, antikor üretimini primer olarak T hücre bağımsız mekanizma ile gerçekleştirdikleri için immün sistemi henüz gelişmekte olan çocuklarda yeterli immün yanıt oluşturamazlar. İki ilâ 5 yaş grubu çocuklarda, aşığı oluşturan suşlara bağılı gelişen invaziv hastalık sıklığını azaltmada %62 etkin olduğu gösterilmiştir (1). Ancak orak hücre anemisi bulunan çocuklarda etkinliği daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan birçok çalışmada aşının çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını ve mortalite hızını azalttığı, fakat otitis media sıklığına etkili olmadığı saptanmıştır (3-6).

Yaşlılar ve altta yatan ciddi hastalığı olan erişkinlerde aşığı alınan yanıt düşük olmakla beraber, bu gruptaki bireylerde şiddetli pnömokok enfeksiyonu riski yüksek olduğu için aşığı uygulaması önerilmektedir (1,3).

Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan aşının emniyeti hakkında yeterli bilgi olmadığı için, yüksek riskli kadınlara gebelik öncesi aşığı uygulanması önerilmektedir. Ancak 3. trimesterde yapılan aşının iyi tolere edildiği ve yenidoğan bebek için de emniyetli olduğu gösterilmiştir (1). Gebeliğin son aylarında uygulanan aşının etkisi ile tip spesifik IgG antikorlarının transplasental olarak bebeğe geçtiği, doğumdan sonra da anne sütünde bazı pnömokok serotiplerine karşı antikor düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (1). Bu özellikler nedeniyle maternal immünizasyonun bebeği ilk 6 ayı boyunca ciddi pnömokok hastalıklarına karşı koruyabileceği bildirilmektedir. Bununla beraber bu uygulamanın önerilebilmesi için klinik araştırmalarla doğrulanması gerekir.

Polisakkarid pnömokok aşısının endikasyonları

İki yaş altındaki çocukların pnömokok kapsüller polisakkaridlerine karşı antikor cevabı ge-

nellikle yetersizdir. Bu nedenle polisakkarid pnömokok aşısı 2 yaş altındaki çocuklara önerilmemektedir (1-3,7).

Aşığı önerilen gruplar şunlardır:

- 65 yaş ve üzerindeki kişiler,
- 2 yaşından büyük ve kalp hastalığı, orak hücreli anemi, akciğer hastalığı, diabetes mellitus, siroz gibi kronik sağlık sorunu veya santral sinir sistemi enfeksiyonu riski olanlar,
- 2 yaşından büyük ve lenfoma, lösemi, böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, multipl miyelom, AIDS, dalak hasarı, aspleni veya organ transplantasyonu gibi enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığı olanlar,
- 2 yaşından büyük ve uzun süreli steroid tedavisi, antikanser kemoterapi ve radyoterapi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaç veya tedavileri kullanmak zorunda olanlar,
- Alkolikler

Polisakkarid pnömokok aşısı, herhangi bir yaş grubunda akut otitis media sıklığını etkilemediğinden akut otitis media profilaksisi için polisakkarid aşığı uygulanması önerilmemektedir (3).

Polisakkarid pnömokok aşısının uygulama şeması

Polisakkarid pnömokok aşısı tek doz olarak uygulanır. Aşığı 0.5 ml dozda ve tercihen kas içine uygulanmaktadır. İnfluenza ve diğer çocukluk çağı aşıları ile eşzamanlı olarak farklı enjektörlerle ve farklı yerlerden yapılmak koşulu ile emniyetle uygulanabilir (1,3).

Aşının normal dozu uygulandıktan sonra, rutin olarak ek doz uygulanmasına gerek yoktur. Ancak şiddetli enfeksiyon için yüksek risk taşıyanlara 1 doz daha pnömokok aşısının uygulanması önerilmektedir (1,7,8). Özellikle cerrahi veya fonksiyonel aspleni, orak hücre anemisi, HIV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, lösemi, lenfoma, malign hastalıkları olanlarda ve immün sistemi etkileyen ilaçları kullanan olgularda aşının tekrarı önerilmektedir (Tablo 2) (1,8). Ancak ilk aşığıdan kısa süre sonra yapılan 2. aşının lokal ve sistemik yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, tekrar aşılama ilk dozdan

2-4 yıl sonra yapılmalıdır (1). Çocuk 10 yaşından küçükse 2. doz ilk dozdan 3 yıl sonra, 10 yaşından büyükse 5 yıl sonra önerilmektedir (8).

Polisakkarid pnömokok aşısının istenmeyen etkileri

Polisakkarid pnömokok aşısı uygulananların %30-50'sinde aşı yapılan yerde kızarıklık veya ağrı gibi hafif reaksiyonlar görülebilir (1,3). Ateş, kas ağrıları veya çok şiddetli lokal reaksiyon görülme sıklığı %1'den azdır. Nadiren ciddi alerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Lokal ve sistemik yan etkiler sıklıkla daha önce geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle pnömokok polisakkaridlerine karşı antikor düzeyi yüksek kişilerde ortaya çıkmaktadır (Arthus-like fenomen) (1). Çocuklarda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.

Konjüge pnömokok aşısı

Son 15 yıldan uzun süredir birçok aşı üreticisi farklı özellikte konjüge pnömokok aşısının üretimi üzerine çalışmaktadır. Bu aşıların hem içerdik-

leri serotipler, hem taşıyıcı proteinler, hem de konjügasyon kimyaları farklıdır. Halen lisans almış olan tek konjüge pnömokok aşısı Prevenar adı ile Wyeth firması tarafından üretilmektedir. Bu aşı, bakterinin 7 tipine (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ait pürifiye kapsüler polisakkaridin zararsız bir difteri toksinine bağlanması ile elde edilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre, bu 7 serotip 6 yaş altındaki çocuklarda bakteriyeminin %86'sından, menenjitin %83'ünden ve akut otitis medianın %65'inden sorumludur (3). GlaxoSmithKline, Aventis Pasteur ve Merck firmaları da ek 9 ve 11 valanlı, taşıyıcı proteinleri farklı olan konjüge pnömokok aşılarının üretimi aşamasındadır (2).

Konjüge pnömokok aşısının etkinliği

Konjüge pnömokok aşısının hedef grubu bebekler ve 2 yaş altındaki çocuklardır. Bebekleri ve küçük çocukları kapsayan, büyük gruplarla yapılan çalışmalarda aşının içindeki

Tablo 2. Polisakkarid pnömokok aşısının tekrarı önerilen durumlar (1)	
Aşılama*	Tekrar Aşılama
2 yaş ve üzerindeki immün sistemi sağlıklı kişiler	
<p>≥ 65 yaş</p> <p>≥ 65 yaş ve aşağıdaki hastalıklardan biri varsa</p> <ul style="list-style-type: none"> Fonksiyonel veya anatomik aspleni Kronik kardiyovasküler ve pulmoner hastalık, diabetes mellitus, alkolizm ve kronik karaciğer hastalığı, BOS kaçağı 	<ul style="list-style-type: none"> 65 yaşından önce aşılanmış ve aşılanmanın üzerinden en az 5 yıl geçmiş ise 10 yaşından büyükse, ilk aşıdan 5 yıl sonra 10 yaşında veya daha küçükse, ilk aşıdan 3 yıl sonra Rutin olarak önerilmemekte
2 yaş ve üzerindeki immün yetmezliği olan hastalar	
<ul style="list-style-type: none"> HIV enfeksiyonu, konjenital immün yetmezlik, lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, multipl miyelom, yaygın malignite, immünosüpresif veya kortikosteroid tedavi, kronik böbrek yetmezliği, organ veya kemik iliği transplantasyonu Nefrotik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> İlk aşıdan 5 yıl sonra 10 yaşında veya daha küçükse, ilk aşıdan 3 yıl sonra
* Eğer daha önce aşılanma durumu bilinmiyorsa, aşı yapılması gereken durumlar.	

serotiplere bağlı gelişen invaziv pnömonok hastalığına karşı koruyuculuğun %70-97 arasında olduğu saptanmıştır (2,7,9-12). Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de invaziv hastalığa karşı aşının etkinliğinin %100 olduğu gösterilmiştir (2). Yirmi dört aydan küçük bebeklerde pnömoni sıklığını belirgin şekilde azalttığını, akut otitis media sıklığını ise bir miktar düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2,3). Aşının ayrıca nazofaringeal pnömonok taşıyıcılığını da azalttığı, böylece bakımevlerinde toplubakım alan çocuklar arasında enfeksiyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir (13). Konjüge pnömonok aşısından sonra aşıda bulunmayan serotiplerin sıklığında artma saptanmışsa da bu artış enfeksiyon sıklığına yansımamaktadır (11,12).

Konjüge pnömonok aşısının uygulama şeması

Halen lisanslı olarak üretilen, Türkiye’de yeni pazarlanan tek konjüge aşı (Prevenar) likit preparat halindedir ve adjuvan olarak içinde alüminyum fosfat içerir. Bir dozu 0,5 ml olan aşı, çalkalandıktan sonra homojen beyaz bir süspansiyon haline gelir.

Sağlıklı çocuklarda doz sayısı çocuğun yaşına

bağlı olarak değişir (2,3,7,14). Yaş arttıkça uygulanması gereken doz sayısı azalmaktadır (Tablo 3).

- Sağlıklı bebeklerde 2., 4., 6. ve 12-15 aylarda olmak üzere 4 doz uygulanır. Diğer çocukluk çağı aşıları ile eşzamanlı olarak yapılabilir.

- İlk 6 ayda aşılınmamış bebekler için ilk doz 7-11 aylar arasında yapılırsa, 6-8 hafta ara ile 2 doz ve ilk dozdan 12-15 ay sonra 1 booster doz önerilmektedir.

- Eğer ilk doz 12-24 aylar arasında yapılmış ise 6-8 hafta ara ile 2 doz yapılır, ancak booster doza gerek yoktur.

- 24-59 aylık, daha önce hiç konjüge pnömonok aşısı uygulanmamış çocuklarda tek doz uygulanır. Ancak bu yaş grubundaki çocuklara rutin olarak konjüge pnömonok aşısı önerilmektedir (9,10).

- Herhangi bir nedenle elektif splenektomi yapılacak veya immün sistemi baskılayan tedavi alacak çocuklara aşı şeması bu uygulamalardan en az 2 hafta önce tamamlanmalıdır (2,3).

- Düşük doğum ağırlıklı bebekler kronolojik yaşlarına uygun olarak aşılabilirler (3).

İnvaziv pnömonok hastalıkları açısından yüksek risk taşıyan çocuklara önce konjüge, 2 yaşını geçtikten sonra da 1 doz polisakkarid pnömo-

Tablo 3. Sağlıklı çocuklar için önerilen konjüge pnömonok aşı şeması (2,3,14)

İlk Dozdaki Yaş	Primer Doz Sayısı	Booster Doz
2-6 ay	6-8 hafta ara ile 3 doz	12-15 aylarda 1 doz
7-11 ay	6-8 hafta ara ile 2 doz	12-15 aylarda 1 doz
12-23 ay	6-8 hafta ara ile 2 doz	
24-59 ay	1 doz	

Tablo 4. İnvaziv pnömonok hastalığı için yüksek risk taşıyan çocuklar için önerilen aşı şeması (2)

Yaş	Daha Önce Yapılan Aşı Dozu	Önerilen Aşı Cinsi ve Dozu
≤ 23 ay	Yok	Konjüge aşı, 4 doz
24-59 ay	Konjüge aşı, 4 doz	Polisakkarid aşı, 1 doz
	Konjüge aşı, 1-3 doz	Polisakkarid aşı, 1 doz
	Polisakkarid aşı, 1 doz	Konjüge aşı, 2 doz
	Yok	Konjüge aşı, 2 doz + Polisakkarid aşı, 1 doz

kok aşısının uygulanması önerilmektedir (2,3,7). Bu durumda konjüğe aşı ile polisakkarid aşı arasında en az 2 ay olması gerekir. Tablo 4'te yüksek riskli çocukların aşı şeması görülmektedir (2). Hastalarına pnömonok enfeksiyonu taşıma riski düşük olduğu için, sağlık çalışanlarına pnömonok aşısının yapılmasına gerek yoktur (7).

Konjüğe pnömonok aşısının endikasyonları

Amerika'daki 3 kurum, Aşı Danışma Kurulu, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Aile Hekimleri Akademisi konjüğe pnömonok aşısının 2 yaş altındaki tüm çocuklara uygulanmasını önermektedir (2,14). Ancak aşılama invaziv pnömonok hastalığı riski yüksek olan kişiler için daha önemlidir (Tablo 1) (3,10). Özellikle 2-5 yaş arasında ve orak hücreli anemi, dalak hasarı veya aspleni, kronik kardiyak veya pulmoner hastalık, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, AIDS veya immün sistemi bozan diğer hastalıkları olan çocuklarla kemoterapi veya steroid tedavisi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaçları kullanan çocuklar en önemli endikasyon grubunu oluşturur (2).

İnvaziv pnömonok hastalığı için orta derecede risk taşıyan, özellikle kalabalık ortamlarda yaşayan, kronik olarak pasif sigara dumanı soluyan veya şiddetli/tekrarlayan ortakulak enfeksiyonu geçiren ve daha önce aşılanmamış 2-5 yaş grubundaki çocuklara da pnömonok aşısı uygulanabilir. Bu çocuklara konjüğe veya polisakkarid aşıdan herhangi biri, tek doz olacak şekilde uygulanabilir (3).

Konjüğe aşı 5 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için de emniyetli ve etkili olsa da polisakkarid aşının etkili olduğu serotip sayısı daha fazla olduğu için 5 yaş üzerindeki invaziv pnömonok hastalığı riski yüksek olan çocuklara konjüğe aşı yerine polisakkarid aşının kullanılması önerilmektedir (2).

Konjüğe pnömonok aşısının kontrendikasyonları

İlk dozdan sonra şiddetli alerjik reaksiyon gelişenlere daha sonra her iki pnömonok aşısı da

yapılmamalıdır. Yüksek ateş veya şiddetli bir hastalık varlığında bu durum düzelinceye kadar aşı yapılmamalıdır (7).

Konjüğe pnömonok aşısının istenmeyen etkileri

Konjüğe pnömonok aşısı emniyetli bir aşıdır. Aşı uygulanan 2 yaş altındaki çocukların %10-20'sinde kızarıklık, ağrı ve şişlik şeklinde hafif lokal yan etki bildirilmiştir (7). Bu istenmeyen etkiler kendiliğinden, herhangi bir müdahale yapılmaksızın düzelir. Konjüğe aşı uygulamasından sonra, özellikle primer aşılamının 2. ve 3. dozlarından sonra 39°C'a varan ateş görülebilir. Büyük çocuklarda ve erişkinde lokal reaksiyon sıklığı %20-56 arasında değişir (2). Büyük çocukların %10 kadarında da hafif düzeyde ateş olabilir (3). Aşının tekrarlayan dozları ile yan etki sıklığı artmaz (2).

Kaynaklar

1. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Vaccines, ed. by Plotkin SA, Orenstein WA, 4th Ed. Elsevier Inc; 2004:529-88.
2. Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine. In: Vaccines, ed. by Plotkin SA, Orenstein WA, 4th Ed. Elsevier Inc. 2004:589-624.
3. Red Book, 2003 Report of the Committee on Infectious Disease, 26th Ed. American Academy of Pediatrics 2003:490-500.
4. Karma P, Pukander J, Sipila M. Prevention of otitis media in children by pneumococcal vaccination. Am J Otolaryngol 1985;6:173-84.
5. Howie VM, Ploussard J, Sloyer JL, Hill JC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in prevention otitis media in infants: different results between racial groups. Pediatrics 1984;73:79-81.
6. Riley ID, Lehmann D, Alpers MP et al. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory tract infections in Papua New Guinean children. Lancet 1986;2:877-81.
7. <http://www.vaccineinformation.org/pneumchild/index.asp>. Vaccine Information for the public and health professionals From the Immunization Action Coalition.
8. Pneumococcal polysaccharide vaccine; What you need to know. CDC, National Immunization Program, Vaccine Information Statement, Pneumococcal - 7/29/97.
9. Notice to Readers: Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Suspension of Recommendation for Third and Fourth Dose, MMWR,

- March 05, 2004/53(08):177-8.
10. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society (CPS) Pneumococcal vaccine for children. *Pediatrics & Child Health* 2002;6(4):214-7.
 11. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9.
 12. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Plishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46.
 13. Dagan R, Melamed R, Muallem M et al. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1996;174:1352-5.
 14. American Academy of Pediatrics. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule – United States, January-June 2004.