

Çocukluk Çağı Bakteriyel Menenjitlerinde Profilaksi

PROPHYLAXIS IN THE BACTERIAL MENINGITIS OF CHILDHOOD

Yard.Doç.Dr.Feyzullah ÇETİNKAYA, Prof.Dr.Nurdan GÜRSES

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SAMSUN

ÖZET

Bakteriyel menenjitler, tedavi alanındaki tüm gelişmelere karşın tüm dünyada çocukluk yaş grubunun önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle hastalığın tedavisi yanında önlenmesi de gereklidir. Günümüzde Hemofilus influenza tip b, pnömokok ve meningokok'lara bağlı menenjitlerin profilaksisinde dikkate değer gelişmeler kaydedilmiştir. Bu yazıda menenjitlerde immünoprofilaksi ve kemoprofilaksi konuları gözden geçirilerek Hemofilus influenza tip b konjüge aşısının ülkemizde rutin olarak uygulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel menenjit, Çocuklarda profilaksi

T Klin Pediatri 1993, 2:112-116

SUMMARY

Bacterial meningitis is an important cause of mortality and morbidity in childhood in all over the world in spite of recent important advances in management. So prophylaxis of the meningitis is necessary in addition to therapy. Significant advances have been recorded in prophylaxis of meningeal infections due to Haemophilus influenzae type b, Meningococci and Pneumococci. The importance of immunoprophylaxis and chemoprophylaxis in bacterial meningitis of childhood was reviewed in this paper and necessity of routine usage of Hib conjugate vaccines in our country was stressed.

Key Words: Bacterial meningitis, Prophylaxis, In Children

Anatolian J Pediatr 1993, 2:112-116

Bakteriyel menenjitler antibakteriyel tedavideki çok hızlı gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarıdır. Menenjitlerin mortalitesi çocukluk çağında en iyi koşullarda bile %3-7 arasında değişmekteyken yenidoğan ve erişkin yaş gruplarında %30'lara kadar çıkmaktadır (1). Tüm çocukluk yaş grupları genel olarak ele alındığında en sık rastlanan menenjit etkenleri: Neisseria meningitidis, Hemofilus influenza tip b (Hib), Pnömomoklar ve Gram negatif basillerdir. Bunlar arasında N. meningitidis, Hib ve Pnömomoklara bağlı enfeksiyonlar profilaksi ile önemli ölçüde önenebilir niteliktedir. Bu yazıda çocukluk çağı menenjitlerinde immünoprofilaksi ve kemoprofilaksi konuları gözden geçirilecektir.

Geliş Tarihi: 25.1.1993

Kabul Tarihi: 22.9.1993

Yazışma Adresi: Dr.Feyzullah ÇETİNKAYA,
Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Hastalıkları Polikliniği
55139, SAMSUN

Hemofilus İnfluenza Tip b Menenjitlerinde Profilaksi

Hib, çocukluk yaş grubunda özellikle 3 ay-5 yaş arasında ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (2,3). ABD'de yılda 20000 çocuğun ciddi şekilde hastalanmasından, 1000 çocuğun da ölümünden sorumlu tutulmuştur (3). Etken sıklık sırasıyla menenjit, epiglottit, artrit, sepsis, selülit, pnömoni ve pyelonefritten sorumludur (2,3). Hib, menenjite özellikle yaşamın ilk bir yılında neden olmaktadır (4). Ülkemizde Hib enfeksiyonlarının prevalansı konusunda yapılmış kapsamlı bir çalışma olmadığından Hib'e bağlı menenjitlerin oranını tam olarak bilmiyoruz; Ancak, Hib, hastanemizde gösterdiğimiz menenjit etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (yayınlanmamış bilgi).

immünoprofilaksi: Günümüzde Hib'e karşı iki tip aşı geliştirilmiştir. Bunlar: Polisakkarit aşısı ve konjüge aşılardır.

Polisakkarit Hemofilus İnfluenza tip b aşısı: Hib'e karşı aşı geliştirme çalışmalarında Hib'in kapsüller polisakkariti olan "Polyribosylribitol phosphate"

(PRP)'ye karşı antikor oluşturulması hedeflenmiştir. Ancak, birçok polisakkarit gibi PRP'de T hücrelerinden bağımsız hareket eden zayıf bir immünojendir (5). Bu tür antijenlere karşı 1.5 yaşın altındaki çocuklarda ciddi enfeksiyonlar sonrasında bile yeterli antikor cevabı alınmamaktadır (6). Polisakkarit Hib aşısı saflaştırılmış PRP içermektedir. Finlandiya'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada polisakkarit Hib aşısının 18-71 aylık çocuklarda %90 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (7). Ancak, Hib enfeksiyonları yönünden asıl risk altında olan yaş grubunda, yani 18 ayın altında yeterli derecede etkili olmayışı en önemli sakıncasını oluşturmuştur. Daha sonra yapılan bir çok çalışmayla birbirinden çok farklı koruyuculuk oranları gösterilmiştir. "Centers for Disease Control" (CDC) tarafından bu aşının koruyuculuk oranının %45-88 arasında değiştiği bildirilmiştir (8,9). Polisakkarit Hib aşısının beklenen özellikte olmaması nedeniyle antikor cevabını güçlendirmek amacıyla PRP'ye çeşitli proteinlerin eklenmesi ile konjüge aşılar geliştirilmiştir.

Konjüge Hemofilus influenza tip b aşıları: Zayıf immünojenik haptenlere (polisakkarit antijenleri gibi) protein yapısında taşıyıcıların bağlanması haptenin immünojenitesinde önemli artışlar sağlar (10). PRP, bazı proteinlere bağlandığında T hücrelerine bağlı antijen özelliği kazanır (11). Bunun sonucu olarak her yaştaki bireylerde konjüge aşılarla aşılandıklarında yüksek konsantrasyonlarda anti-PRP antikorları oluşur. Polisakkarit aşısıyla daha çok IgM yapısında antikor oluşurken konjüge aşılarla daha çok IgG yapısında antikor oluşur (12). Günümüzde Hib'e karşı geliştirilmiş dört tip aşı bulunmaktadır. Bunlar: PRP-D, HbOC, PRP-OMP ve PRP-T'dir (Tablo 1) (13).

a) PRP-D: Bu aşıda taşıyıcı protein olarak difteri toksoidi kullanılmıştır. Aşının 15. aydan sonra bir kez uygulanması önerilmektedir (14). 9-15. aylık çocuklarda uygulanan aşının daha az oranda antikor cevabı oluşturduğu gösterilmişken daha küçük çocuklardaki etkinliği konusunda birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır. Finlandiya'da 30000 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada aşının 3,4 ve 6. aylarda birer kez uygulanıp 14. ayda tekrarlanmasıyla elde edilen sonucun oldukça iyi olduğu bildirilmiştir (15).

b) HbOC: Oligosakkarit yapısında olan bu aşı toksik olmayan bir mutant difteri toksini olan CRM 197'ye

bağlanmıştır (16), Aşının ilk dozunun 2-6. aylar arasında uygulanması ve ikiser ay arayla iki kez tekrar ve 15. ayda bir kez rapel olmak üzere üç kez daha yapılması önerilmektedir (17). Bu aşı ABD'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada %100 oranında etkili bulunmuştur (18).

c) PRP-OMP: Taşıyıcı protein olarak N. meningitidis grup B'nin dış membran proteini kullanılır (19). İlk dozunun 2-6. aylarda yapılması, iki ay sonra bir tekrar ve 12. ayda rapel olmak üzere toplam üç kez yapılması önerilmektedir (17). Hib polisakkarit aşısından sonra Hib enfeksiyonları geçiren ve yeterli antikor düzeyi oluşmayan çocuklarda PRP-OMP aşısı ile önemli antikor artışı sağlandığı bildirilmiştir (20). ABD'nin Navajo bölgesinde yapılan bir çalışmada PRP-OMP aşısının %95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (21).

d) PRP-T: Tetanus toksoidinin taşıyıcı protein olarak kullanıldığı PRP-T aşısı konusunda yapılan ilk çalışmalarda tek doz aşı ile hem 18 aylıktan büyük çocuklarda hem de erişkinlerde yeterli antikor cevabının olduğu gösterilmiştir (22). Daha küçük çocuklarda ancak birkaç kez uygulandığında yeterli antikor düzeyi oluşmaktadır (23). Bu aşının etkinliği konusundaki araştırmalar halen sürmektedir.

Yaşamın ilk yılı içinde HbOC'nin mi yoksa PRP-OMP'nin mi daha etkili olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. PRP-OMP ile immün cevap daha çabuk oluşmasına karşın antikor düzeyi hızla düşmektedir. Buna karşılık HbOC ile daha yavaş oluşan antikor düzeyi daha uzun süre yüksek kalmaktadır (4).

Aşılamaya hangi aşı ile başlanmışsa onunla devam edilmelidir. Rutin uygulamaya giren her üç tip Hib aşısı da intramüsküler uygulanmaktadır. Aşı uygulanan çocukların %5-15'inde hafif lokal reaksiyonlar ve daha az oranda ateş olmaktadır. Bunların dışında hiç bir yan etkileri olmayan güvenli aşılardır. Ayrıca Hib aşılarının diğer rutin aşılarla birlikte uygulanmasında bir sakınca olmadığı bildirilmiştir (12). Konjüge aşılarının MMR ve DBT gibi rutin aşılarla birleştirilmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Kemoprofilaksi: Etkenin nazofarenksten eradike edilebilmesi için tedavi edilen hastalara da taburcu olmadan önce kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Bu amaçla tedavinin son dört gününde 20 mg/kg/gün dozunda rifampin'in günde bir kez olmak üzere verilmesi yeterli-

Tablo 1. Hemofilus influenza tip b konjüge aşıları

Aşı	Ticari adı	Taşıyıcı protein	Başlama yaşı (ay)	Rapel	Toplam doz sayısı
PRP-D	PROHIBIT	Difteri Toksoidi	>15	—	1
HbOC	HIBTITER	CRM 197	>26	15	4
PRP-OMP	PedvaxHIB	OMP	>26	12	3
PRP-T	—	Tetanus toksoidi	—	—	—

dır. Evde 4 yaşından küçük çocuk varsa ev halkına da aynı dozda rifampin verilmelidir, indeks vaka ile son yedi günde en az 25 saat beraber olan bireyler de ev halkı gibi kabul edilir. Kreş ve ana okullarında tek bir vaka tesbit edilmiş ise kemoprofilaksiye gerek yoktur (24).

Meningokoksik Menenjitte Profilaksi

İmmünoprofilaksi: Son on yılda önemli epidemilere neden olan Grup B Meningokoklara karşı aşı geliştirme çalışmaları henüz olumlu bir sonuç vermemiştir. Bunun en önemli nedeni Grup B Meningokokların kapsüler polisakkaritin immünojenik olmamasıdır. Bu nedenle dış membran proteinleri veya Jipopolisakkarit konusunda çalışmalar yapılmaktadır (25).

Meningokokların A,C,Y ve W-135 serogruplarına karşı kapsüler polisakkarit yapısında aşılarda geliştirilmiştir: Bunlar: monovalan A, bivalan A ve C, kuadrivalan A.C.Y ve W-135 aşılardır. C açısından iki yaşından büyük çocuklarda grup C meningokok menenjitlerinde, A aşısının üç ayıktan büyük çocuklarda grup A meningokok menenjitlerinde kemoprofilaksi ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Kuadrivalan aşının iki yaşından büyük ve meningokok enfeksiyonları yönünden risk altında olan çocuklarda (aspleni, fonksiyonel splenik disfonksiyon veya kompleman zincirinin son bölümlerinin eksiklikleri halleri) ve meningokok enfeksiyonlarının endemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat edenlere uygulanması önerilmektedir (26). Aşı, 0.5 ml dozunda ve intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Etkisi 10-14 gün sonra başlar. Koruyuculuk süresinin 2-3 yıl sürdüğü tahmin edilmekte olup yeniden aşılanma konusu açıklığa kavuşmamıştır (27). Aşının önemli bir yan etkisi yoktur. Ancak, vakaların %2'sinde hafif ateş görülebilir (27). Polisakkarit aşının immünitesini artırmak ve dolayısıyla daha küçük çocuklarda kullanımını sağlamak için çeşitli proteinlerle konjügasyonu yoluna gidilmiş ve yapılan ilk hayvan deneylerinden oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (28).

Kemoprofilaksi: Meningokoksemili veya Meningokoksik menenjiti olan bir vaka ile yakın teması olan sağlıklı bireylerin mutlaka kemoprofilaksi almaları gereklidir (29). Bu amaçla en çok kullanılan ilaç rifampin'dir. iki gün süreyle 12 saatte bir 10 mg/kg dozunda (bir kerede en fazla 600 mg) verilmesi yeterlidir. Bunun yerine sulfizoksazol bir yaşın altındakiler için 500 mg/gün, 1-12 yaşlar arasında 12 saatte bir 500 mg ve 12 yaşından büyüklerde 12 saatte bir 1000 mg dozunda iki gün süreyle de verilebilir (26). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla nazofarenksten meningokokların eradikasyonunda seftriakson'un da en az rifampin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (30). Seftriakson'un 12 yaşından küçüklerde 125 mg ve 12 yaşından büyüklerde 250 mg tek doz i.m. uygulanması önerilmektedir. Meningokoksik menenjitli vakalarla yakın teması olan gebelere de profilaksi amacıyla seftriakson uygu-

lanabilir (26). Rifampine dirençli vakalarda nazofarenksten meningokokların eradikasyonunda siprofloksasin de etkili bulunmuş olmakla beraber çocukluk yaş grubunda bilinen toksisitelerinden dolayı bu alanda kullanımına dikkat etmek gerekir (31).

Pnömonok Menenjitlerinde Profilaksi

İmmünoprofilaksi: Çok sayıda enfeksiyon hastalığına neden olan Pnömonokların farklı kapsüler polisakkarit yapısında olan en az 83 serotipi olduğu bilinmektedir (32). Polisakkarite karşı başlangıçta hücrel immüniteden bağımsız antikor yapılıdır. Ancak, küçük çocuklarda bu tür antijenlere karşı antikor yapımı yetersizdir (33). Bu nedenle polisakkarit Pnömonok aşıları iki yaşın altında uygulanmaktadır (32). Günümüzde kullanılan polisakkarit aşı Pnömonokların 23 serotipine karşı etkili olup daha önceden geliştirilmiş olan 14 serotipe karşı etkili aşının yerini almıştır. Bu aşının Pnömonok enfeksiyonları yönünden risk altında bulunan şu bireylere uygulanması önerilmektedir (34): iki yaşın üstündeki çocuklarda ve erişkinlerde; kronik kalp veya akciğer hastalığı olması, diabet, alkolizm, siroz, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, splenektomi geçirme, konjenital aspleni, orak hücreli anemi veya diğer hemoglobinopatiler, nefrotik sendrom veya immünyetmezlik halleri (Hodgkin hastalığı, lenfoma, multiple myeloma, kronik böbrek yetmezliği, organ nakli, asemptomatik veya semptomatik AIDS) olan vakalar ile 65 yaşın üstündeki erişkinler. Aşı, tekrarlayan otitis media vakalarında önerilmemektedir (35).

Pnömonok aşısı, 0.5 ml dozunda subkutan veya intramüsküler uygulanmaktadır. Yan etkilerinin fazla olmasından dolayı aşının ancak Pnömonok sepsis riski taşıyan aspleni ve orak hücreli anemisi olan bireylerde tekrarlanması önerilmektedir (34). İki aşı arasında ne kadar süre olması gerektiği bilinmemektedir. Kemoterapi sırasında aşılanan Hodgkin hastalıklı vakaların kemoterapinin tamamlanmasından üç-dört ay sonra yeniden aşılanması gereklidir (34).

İki yaşın altındaki çocuklarda etkili olabilecek Pnömonok aşıları geliştirmek için bakteri polisakkariti bir proteine eklenerek konjüge aşı bulunmuş ve erişkinlerde kullanılmıştır (32). Çocukluk çağında kullanımını konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bunların dışında pnömonoklara karşı aşı geliştirme çalışmaları alüminyum fosfat'ın adjuvan olarak kullanılması, heksasakkarit aşı ve monoklonal antiidiyotip antikorları içeren aşılarda geliştirilmesi yönünde devam etmektedir (32).

Kemoprofilaksi: Pnömonoksik menenjitli hasta ile temas eden sağlıklı bireylerin korunması için herhangi ilaç verilmesine gerek yoktur.

Sonuç olarak: Menenjit pek çok etken tarafından oluşturulan bir hastalık olduğu için tüm dünyada ortadan kaldırılması oldukça zordur. Ancak, konjüge Hib aşısının çocukluk döneminde rutin olarak uygulanması menenjitin önlenmesi alanında atılmış çok önemli bir

adım sayılabilir. Halen mevcut olan aşılarla ek olarak grup B Meningokoklara karşı da aşının geliştirilmesi bu alanda önemli aşamalar katedilmesi anlamına gelecektir. Bütün bu aşıların hepsini içeren kombine bir aşı menenjitin aşı ile önlenmesinde varılacak ideal nokta olacaktır. Konjüge Hib aşısının ülkemizde rutin uygulamaya konulmasının bu etkene bağlı menenjitlerin yol açtığı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Uorens XS, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, MoCracken GH. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis. Current concepts and therapeutic implications, J Pediatr 1990; 116:671-82.
2. Takala AK, Eksola J, Peltola H, Makela H. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b disease among children in Finland before vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:297-302.
3. Broome CV. Epidemiology of haemophilus influenzae type b infections in the united states. Pediatr infect Dis J 1987; 6:779-82.
4. Abott MB. Haemophilus influenzae type b infections in children: Prevention and selective management issues in meningitis. Hosp Formul 1992; 27:69-76.
5. Barrett DJ. Human immune responses to polysaccharide antigens: An analysis of bacterial polysaccharide vaccines in infants. In: Barnes LA, ed. Advances in pediatrics. Chicago: Year Book Medical publishers 1985; p:139.
6. Kayty H, Jousimies-Somer H, Peltola H, Makela PH. antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C neisseria meningitidis and haemophilus influenzae type b during bacteremic disease. J Infect Dis 1981; 143:32-41.
7. Peltola H, Kayty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of haemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984; 310:1566-69.
8. Harrison LH, Broome CV, Hightower AW, et al. A day care-based study of the haemophilus b polysaccharide vaccine. JAMA 1988; 260:1413-17.
9. Harrison LH, Broome CV, Hightower AW, et al. Haemophilus b Polysaccharid vaccine. An Efficacy study. Pediatrics 1989; 84:255-59.
10. Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate proteins. II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. J Exp Med 1929; 50:533-38.
11. Chu C-Y, Schneerson R, Robbins TB, et al. Further studies on the immunogenicity of haemophilus influenzae type b and pneumococcal type 6A polysaccharide-protein conjugates. Infect Immun 1983; 40:245.
12. Shapiro ED. New vaccines against haemophilus influenzae type b pediatr. Clin North Am 1990; 37:567-83.
13. American Academy of Paediatrics, Committee on Infectious Diseases. Haemophilus type b conjugate vaccines: Recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: update. Pediatrics 1991; 88:169-72.
14. Berkowitz CD, Ward JI, Meir K, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of H. influenzae Type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 months of age. J Pediatr 1988; 110:509-14.
15. Eskola J, Peltola H, Takala AK, et al. Efficacy of hemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy N Engl J Med 1987; 317:717-21.
16. Anderson P. Antibody responses to hemophilus influenzae type b and diphtheria toxin induced by conjugates of oligosaccharides of the type b capsule with the nontoxic protein CRM 197, Infect Immun 1983; 39:233-39.
17. Centers for disease control. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines for prevention of haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older MMWR 1991; 40:1-7.
18. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate haemophilus influenzae type (HbOC) vaccine in a united states population of 61 080 children. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:97-104.
19. Marburg S, Jörn D, Doliman RL, et al. Bimolecular chemistry of macromolecules: Synthesis of bacterial polysaccharide conjugates with N. meningitidis J Am Chem Soc 1986; 108:5282-85.
20. Granoff DM, Chacko A, Lotterbach KR, et al. Immunogenicity of hemophilus influenzae type b polysaccharide-outer membrane protein conjugate vaccine in patients who acquired haemophilus disease despite previous vaccination with type b polysaccharide vaccine. J Pediatr 1989; 114:925-28.
21. Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenböken M, et al. The efficacy in navajo infants of a conjugate vaccine consisting of haemophilus influenzae type b polysaccharide and neisseria. New Engl J Med 1991; 324:1767-72.
22. Claesson BA, Trollfors B, Lagergard T, et al. Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of haemophilus influenzae type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18-to month-old children. J Pediatr 1988; 112:685-701.
23. Claesson BA, Schneerson R, Robbins JB, et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. J Pediatr 1989; 114:695-701.
24. American Academy of paediatrics, committee on infectious diseases. Revision of recommendation for use of rifampin prophylaxis of contacts of patients with haemophilus influenzae infection. Pediatrics 1984; 74:301-2.
25. Eskola J. Meningitis vaccines in. Abstract book of symposium on vaccines for the year 2000, 6th european congress of clinical microbiology and infectious diseases, Seville 1993.

26. Feigin RD, Snider R. Meningococcal infections. In: Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics (14th ed). Philadelphia: WB saunders co, 1992, pp:713-16.
27. Gillum JE, Garrison MW, Crossley KB, Rotschafer JC. Current immunization practices. Postgrad Med 1989; 85:199-210.
28. Verheul AF. Meningococcal Lipopolysaccharides. Microbiol Rev 1993; 57:39-40.
29. Report of the committee on infectious diseases. In: Red book. 22nd ed. Elk Grove Village. 11:1991 pp:223-5, 325-6.
30. Schwartz B, Al-Tabaiqui A, Al-Ruwais A, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis. Lancet 1988; 2:1239-43.

31. Pugsley MD, Dworzack DL, Roccaforte JS, et al. An open study of the efficacy of a single dose of ciprofloxacin in eliminating the chronic nasopharyngeal carriage of neisseria meningitidis. J Infect Dis 1988; 157:852-3.
32. Shann F. Modern vaccines. Pneumococcus and Influenza. Lancet 1990; 898-901.
33. Anderson P, Betts R. Human adult immunogenicity of proteincoupled pneumococcal capsular antigens of serotypes prevalent in otitis media. Pediatr Infects Dis 1989; 8:50-53.
34. American academy of paediatrics, committee on infectious diseases, recommendations for using pneumococcal vaccine in children. Pediatrics 1985; 75:1153-57.
35. ACIP. Pnumococcal polysacccharide vaccine. MMWR 1989; 38:64-77.