

Pnömonok Aşıları

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof. Dr.

Pnömonok Sternberg ve Pasteur tarafından eş zamanlı olarak 1880 yılında in vitro olarak izole edilmiş, daha sonra lobar pnömoninin esas nedeni olduğu belirlenmiştir. Pnömonoklar tüm yaşlarda pnömoni özellikle lobar pnömoninin en önemli etkenidir. Doksan civarında serotipi vardır. Bebeklerin lokalize bulgusu olmayan ateş ve bakteremi ve sepsislerinin, H. influenzae tip b ile birlikte menenjitin ayrıca bebek ve çocuklarda Akut otitis medya (AOM) ve A. sinusitin en önemli etkenlerindedir.

İnvaziv pnömonok enfeksiyonu; Streptococcus pneumoniae tarafından oluşturulan ve kan veya diğer steril vücut bölgelerinde üreyle giden ciddi seyirli enfeksiyon olarak bilinir. İnvaziv pnömonok enfeksiyonu potansiyel olarak ciddi sonuçlar oluşturabilir. İnvaziv pnömonok hastalık mortalitesi çocuklarda genel olarak %1.3-6.6 arasında değişebilir, riskli veya örneğin menenjitli olgularda (gelişmekte olan ülkelere %35 e kadar çıkabilir) daha da artabilir. Bakteremik çocuklarda pnömonoklar en önemli etkenlerindedir. Finlandiya'da yapılmış bir çalışmada tüm kan kültürü pozitif enfeksiyonların %15inde pnömonok saptanmıştır (2). Değişik çalışmalarda <5yaşta invaziv pnömonok hastalığı ülkelere göre 42-240/100 000 arasında saptanmıştır. Pnömonokal bakteremi olan çocuklarda klinik tanı olarak; lokalize bulgusu olmayan ateş (%69), pnömoni (%15), menenjit (%11) bulunmuştur.

Pnömonok tedavisinde penisilin, geleneksel olarak uzun yıllar etkili olarak verilmiş olmasına rağmen son zamanlarda artan penisilin direnci sorun oluşturmaya başlamıştır. Pnömonokların penisilin ve diğer sefalosporinlere karşı direnci, bakterinin bir veya daha fazla penisilin bağlayıcı proteinlerindeki (PBP) (1a,1b, 2x, 2a, 2b, 3 gibi) değişimle ilgilidir. Diğer antimikrobiallere karşı gelişen direnç genellikle penisilin bağlayıcı proteinler ile ilişkili değildir. PRP sıklığı bölgelere ve hastanelere göre değişebilir ve zamanla giderek artmaktadır. Penisiline direnç ülkelere, bölgelere, hatta hastanelere göre değişebilir. Amerika ve Avrupa ülkelerinde, penisiline orta derecede direnç (Penisilin-duyarlı olmayan suşlar; MIC; 0.12-1ug/ml) %1.7-50, penisiline yüksek derecede direnç (Penisilin-dirençli suşlar; MIC; >2 ug/ml) ise %0.4-38 arasında saptanmıştır. Türkiye'de değişik bölgeleri içeren değişik çalışmalarda Türkiye'deki penisilin direnci orta düzeyde direnç %8-40 ve yüksek düzeyde direnç %0-16 arasında değişmektedir. Malatya'da yapılmış bir çalışmada çocukların %19unun nazofaringeal pnömonok taşıyıcısı olduğu ve en fazla görülen serogrupların toplam %76 ile sırasıyla 9, 19, 23, 10, 6 ve 18 olduğu saptanmıştır, bunların serotip 10 hariç diğerleri 7 değerlikli KPA da bulunmaktadır.

Pnömonok enfeksiyonlarının sıklığı ve ciddi hastalık tablolarına yol açması ve potansiyel direnç durumu aşı çalışmalarını başlatmıştır. 1946 da iki hexavalan (altı değerlikli) pnömonok aşısı kullanıma sunulmuş, ama penisilin bulunmasıyla birkaç yıl içinde piyasadan çekilmiştir. 1967 de penisilin dirençli pnömonok bildirilmesi ve yayılması üzerine aşı çalışmalarına tekrar hız verilmiş ve 1977 de 14 değerli, 1983 te 23 değerli polisakkarit pnömonok aşısı lisans almıştır. Ülkemizde de bulunan 23 değerlikli polisakkarit aşısı 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F kapsuler polisakkarit serotipleri bulunur. Bu aşı risk gruplarına önerilen tek doz im veya subkutan olarak uygulanan bir aşıdır. Tek doz aşı sonrası, özellikle bazı serogruplarda yetersiz veya hiç yanıt alınmayabilir. İkinci bir doz aşı uygulaması genellikle antikor yanıtında anlamlı bir artışa yol açmaz, hatta zayıf immunojen nitelikli polisakkaritlerin 2. aşı sonrası antikor yanıtı daha da az olabilir. Genellikle en immunojenik serotip serotip 3 tür. Diğer antijenlerin yanıtı <2yaşta genellikle çok düşük düzeydedir. Bu aşılarla direkt B hücreleri yoluyla antikor oluşturulur, T hücre kaynaklı immunolojik bellek geliştirilemez bu nedenle antijen ile daha sonraki karşılaşmalarda T hücre-bağımlı immunolojik bellekte olduğu gibi hızla ve yüksek oranda ve kaliteli antikor gelişimi, dolayısıyla daha etkin bir korunma gözlenemez.

Pnömonok polisakkarit aşısının AOM daki koruyucu etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bütün çalışmalar birlikte değerlendirildiği takdirde genel yorum olarak, polisakkarit aşısının çocuklarda AOMda koruyucu etkisinin kısıtlı olduğu söylenebilir. Ancak orta ağır pnömonokal enfeksiyonlarda ve invaziv pnömonok enfeksiyonlarında ortalama %50-60 arasında klinik etkinlik saptanmıştır. Yaşlılardaki polisakkarit pnömonok aşısının klinik etkinliği değişik çalışmalarda %47-81 ortalama 60 civarında bulunmuş olup yaşlılarda maliyet etkin bulunmuştur.

Pnömonok enfeksiyonlarında penisilin direncinin giderek artması, enfeksiyonların özellikle iki yaş altında sık görülmesi ve hayatı tehdit edebilecek invaziv enfeksiyona yol açabilmeleri, polisakkarit pnömonok aşılarının iki yaş altında etkisiz oluşu konjuge pnömonok aşılarının önemini gündeme getirmiştir. 1980 li yıllarda konjuge pnömonok aşı çalışmaları başlamış ve Şubat 2000 de 7-değerlikli konjuge pnömonok aşısı, bebek ve çocuklarda rutin aşılanmanın bir parçası olarak ABD'de lisans almıştır. Söz konusu aşı Ekim 2005 tarihinden itibaren ülkemizde de ruhsat alarak kullanıma sunulmuştur.

Pnömonok Konjuge Aşıları

Bu aşılarda pnömonok polisakkarit antijeni bir protein molekülüne kovalen bağlarla konjuge edilir ve böylece polisakkarit antijenleri konjuge haline gelerek T-hücre bağımlı antijen haline gelir. Böyle antijenlerin artmış antikor oluşturma kapasitesi, immunolojik bellek oluşturmaları, antikor fonksiyonel kalitesinin artması (antikorların çoğu yüksek avidite gösteren IgG tipindedir), ayrıca doğum sonrası ilk aylardan sonra bile gelişebilen antikor oluşturma kapasitesi gibi olumlu immunolojik özellikleri vardır.

Konjuge pnömonok aşılarında (KPA), her bir polisakkarit veya oligosakkarit şeklinde olan antijen optimal oranda olan bir taşıyıcı proteine değişik kimyasal yöntemlerle bağlanır. Bu taşıyıcı protein, H. influenzae tip b konjuge aşılarında olduğu gibi, tetanoz, difteri toksoid, non-toksik mutant difteri toksini (CRM197 proteini) ve Neisseria meningitidis grup B dış membran proteini gibi değişik proteinler olabilir. İlk konjuge pnömonok aşısı monovalan (tek değerlikli) olarak denenmiş, daha sonra çok değerlikli konjuge pnömonok aşısı geliştirilmiştir. Polisakkarit aşılarında antikor yanıtı olmayan veya zayıf olan çocuklarda herhangi bir KPA ile yüksek oranda antikor gelişebilir. Pnömonok aşılarında pnömonok tip 6B ve 23 F antikor yanıtları genellikle düşüktür. Ancak 6B pnömonok-T konjuge aşısında yapılan bir çalışmada ilk 2 veya 3 dozdan sonra yanıtlar düşük olmasına rağmen 18. ayda yapılan tekrar (booster) aşısından sonra %62-79 çocukta yeterli ve tatmin edici antikor yanıtı gözlenmiştir. Tip 3 ve polisakkarit aşısında yetersiz antikor yanıtı veren tip 18C de ilk konjuge aşıdan sonra bile yeterli antikor yanıtı gözlenmiştir. Bu çalışmaların ortak değerlendirilmesiyle, konjuge aşılarda, antikor yanıtları arasındaki farkın konjugasyon proteininden çok pnömonok polisakkarit tipi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Herhangi bir pnömokok tipi için serumda tipe özgü antikor düzey ölçümüyle, koruyucu serum antikor konsantrasyonunun gerçekte ne olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir. Bu durum pnömokok aşılarda koruyuculuk savlarının, büyük ölçüde klinik etkinliğe bağlı olarak yapılmasına yol açmaktadır.

Mukozal enfeksiyonlardan korunmayı sağlayan immün yanıtlar invaziv enfeksiyonlardan korunmayı sağlayanlardan biraz farklılık gösterebilir. Örneğin AOM özellikle mukozal bölge enfeksiyonudur. Deneysel çalışmalarda hayvanlarda KPAnın deneysel pnömokokal AOMda koruyucu olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda KPAnın nasofarengeal pnömokok kolonizasyonunu azalttığı gözlenmiştir. Ancak bu konuda daha kesin karar verebilmek için geniş serilerde ve aşının rutin kullanımından sonra değerlendirme yapmak daha uygun olacaktır. Bazı çalışmalarda KPA uygulanan çocuklarda nazofarenkste aşıda bulunmayan suşların yer değiştirerek arttığı gözlenmiştir, ama bunun klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Günümüze kadarki çalışmalarda kullanılan konjuge pnömokok aşuları, 11 serotipi ilgilendirmektedir (1, 3, 4, 5, 6A/6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Şu an için sadece 7 değerlikli aşı lisans almış olmasına rağmen değişik klinik çalışmalarda 9 (7 değerlikliye ek olarak serotip 1 ve 5 te dahil) ve 11 değerlikli aşılar (9 değerlikliye ek olarak 3 ve 7 dahil) da kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, çocuklarda; kan, BOS gibi invaziv hastalık ve orta kulak sıvısından izole edilen pnömokok tiplerinin %73-91 inin bu 11 tip tarafından oluşturulduğunu göstermiştir. KPA'nın nazofarengeal taşıyıcılığa etkisini değerlendiren çalışmalarda aşının genel ve toplam nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığında büyük etkisi olmadığını, ama aşı suşlarında azalma, aşı dışı suşlarda artış olduğunu gösterir farklılaşma olduğunu gösterir niteliktedir. ABD de Haziran 2004 itibarıyla iki yaşa kadar olan çocukların %67 sinin üç veya daha fazla KPAsı olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak epidemiyolojik çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde pnömokokal hastalık hızında ortalama %29 azalma, penisilin dirençli pnömokoklarla oluşan hastalıklarda ise %35 lik azalma saptanmıştır. Bunda aşılardan çocuklarda nazofarengeal taşıyıcılığın ve bununla ilişkili olarak bulaştırıcılığın azalmasının etkili olduğu öne sürülebilir.

KPALARININ esas etkinliği pnömokok kaynaklı invaziv hastalıklar üzerinedir. Yapılan çalışmalarda klinik etkinliğin aşının içerdiği suşlarda %94 e kadar ulaşabildiği gözlenmiştir. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışmaların bazılarının özeti tablo 1'de sunulmuştur.

7 Değerlikli Konjuge Pnömokok Aşuları Uygulaması

Heptavalan (7 değerlikli) konjuge pnömokok aşısı: 7 pnömokok serotipini (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) içeren saflaştırılmış polisakkarit antijenin (6 B için 4ug, diğerleri için 2ug) CRM197 adlı difteri proteinine (20ug) konjuge edilerek hazırlanmıştır. 0.5 ml ve im olarak uygulanır. Bu 7 invaziv suş, ABD deki pnömokokal bakteremilerin yaklaşık %88, menenjitlerin %82 sinin ve pnömokokal AOMların %70 kadarını kapsar. Aşıyla ilgili serotiplerin nazofarengeal taşıyıcılık oranını genellikle >%50 azaltır. Sağlıklı bebekler için rutin önerilen uygulama şeması; 2, 4, 6. aylarda 3 aşı, ve 12-15 aylar arasında tekrar olmak üzere toplam 4 defadır. 7. aya kadar hiç yapılmamışsa doz şeması değişir (Tablo 2). En sık (> %10 oranında) görülen yan etkileri; uygulama yerinde şişlik, kızarıklık, ağrı endürasyon, ateş, ishal kusma, huzursuzluk şeklindedir. Doğumdan sonra 6. haftadan sonra aşılamaya başlayabilir, aşı araları da ilk 3 aşı için 6 haftaya kadar çekilebilir. Premature ve düşük doğum ağırlıklı bebekler de aynı şekilde aşılanır. KPA diğer çocukluk çağı aşılarıyla birlikte eş zamanlı olarak yapılabilir. İki-5 yaş arasında rekürren AOM olan çocuklara (>3 atak/6ay veya >4atak/12ay) veya komplike AOM nedeniyle tüp takılan çocuklara KPA yapılması yararlı olur. Halen KPA, sağlıklı 5 yaş üzeri çocuklara, henüz etkinlik ve güvenilirlik yönünden yeterince çalışma olmadığından önerilmez. İnvaziv pnömokok hastalığı yönünden riskli çocuklara (Tablo 3) 5 yaş sonrası da yapılabilir, bu çocuklara tek doz polisakkarit aşı veya konjuge aşı yapılabilir. Eğer her iki aşı da yapılacaksa konjuge pnömokok aşısını önce yapmak daha uygun olur.

Kaynaklar

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds.). Vaccines . Third ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp: 553-607.
2. Saarinen M, Takala AK, Koskeniemi E. Spectrum of 2,836 cases of pediatric invasive infections. Results of a prospective nationwide 5-year surveillance in Finland. Clin Infect Dis 1995; 21:1134-44.
3. Çiftçi E, Doğru Ü. Streptococcus pneumoniae da penisilin direnci: Türkiye'deki durum. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2000; 53: 57-64.
4. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioğlu MT, Durmaz R, Cizmeci Z, Aktas E. Nasopharyngeal carriage, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and clonal relatedness of Streptococcus pneumoniae isolates in healthy children in Malatya, Turkey. Int J Antimicrob Agents. 2005; 26: 241-6.)
5. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. J Infect Dis 1983; 148: 131-7.
6. Leinonen M, Sakinen A, Kallioikoski R. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. Pediatr Infect Dis 1986; 5: 39-44.
7. Pomat WS, Lehmann D, Sanders RC, et al. Immunoglobulin G antibody responses to polyvalent pneumococcal vaccine in children in the highlands of Papua New Guinea. Infect Immun 1994; 62: 1848-53.
8. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46(RR-8): 1-24.
9. Karma P, Pukander J, Sipila M. Prevention of otitis media in children by pneumococcal vaccination. Am J Otolaryngol 1985; 6: 173-84.

Tablo 1: Çocuklarda 7 ve 9 değerlikli konjuge pnömokok aşuları etkinlik çalışmaları.

Çalışma (bölge, yaş, risk, KPA tipi, yıl)	Çalışma sonucu ve KPA Etkinliği
Kaliforniya, Normal riskli bebek, KPA-7, 2002	Aşı tipi invaziv hastalık için %97 X-ray kanıtlı pnömoni için; %20
ABD-Kızılderili yüksek riskli bebek, KPA-7, 2003	Aşı tipi invaziv hastalık için %82
Güney Afrika, yüksek risk bebek (yüksek HIV+), KPA-9, 2003	X-ray kanıtlı pnömni için (HIV-); %20 Aşı tipi invaziv hst. (HIV-); %83 Aşı tipi invaziv hst. (HIV+); %65 İnvaziv hastalık PRP+; %67
Gambia, bebek (düşük HIV, sırtma+), KPA-9, 2005	X-ray kanıtlı pnömni için; %37 Aşı tipi invaziv hastalık için; %77 Hastaneye her türlü yatış; %15 Mortalite; %16

Tablo 2: Konjuge pnömokok aşları uygulama şeması.	
Başlangıç Yaşı	Aşı takvimi*
2-6 ay	2-4-6 ay ve (12-15ay arası) toplam 4 doz
7-11 ay	2 ay arayla 2 doz, sorna 12-15 ay arasında , toplam 3 doz
12-23 ay	2 ay aryla toplam 2 doz
24-59 ay Sağlıklı çocuk Yüksek risk (immün baskılanmış çocuklar dahil)	1 doz 2 ay arayla 2 doz
>5yaş Sağlıklı çocuklar Yüksek risk (immün baskılanmış çocuklar dahil) Şimdilik önerilmez (yeterli çalışma yok) Polisakkarit aşısı veya KPA, tek doz**	
* : 2 ay aralıklı doz aralıkları 6-8 hafta olara uygulanabilir. ** : , yüksek riskli gruba her iki aşı da uygulanacaksa önce KPA ondan 2 ay sonra Polisakkarit aşısı uygulanır	

Tablo 3: İnvasiv pnömokok enfeksiyon açısından risk grupları (Polisakkarit aşısı önerisi yapılır).
Fonksiyonel ve ya anatomik aspleni * Kr. Kardiovasküler veya akciğer hastalığı DM Kr. Karaciğer hastalığı BOS sızıntısı HIV enfeksiyonu** Konjenital immün yetmezlik sendromu** Lösemi, lenfoma, Hodkin, multipl myelom** Generalize malignansi** İmmüno-supresif veya KS tedavisi** KBY ** Nefrotik sendrom* Transplantasyon sonrası**
* : < 10 çocuklarda 3 yıl sonra tekrar edilir ** : 5 yıl sonra tekrar edilir

- Tele DW, Klein JO. Use of pneumococcal vaccine for prevention of recurrent acute otitis media in infants in Boston. Rev Infect Dis 1981; 3: s113-8.
- Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 729-30.
- Kayhty H, Ahman H, Roonberg PR, et al. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. J Infect Dis 1995; 172: 1273-8.
- Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, et al. A randomized comparison of three bivalent Streptococcus pneumoniae glycoprotein conjugate vaccines in young children: Effect of polysaccharide size and linkage characteristics. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 368-72.
- Pichichero ME, Shelly MA, Treanor JJ. Evaluation of a pentavalent conjugated pneumococcal vaccine in toddlers. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 72-4.
- Musher DM, Groover JE, Rodriguez-Barradas MC, Baughn RE. Ig G responses to protein-conjugated pneumococcal capsular polysaccharides in persons who are genetically incapable of responding to unconjugated polysaccharides. Clin Infect Dis 1998; 111: 222-33.
- Sigurdardottir ST, Vidarsson G. Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 667-74.
- Lee CJ, Lee LH, Gu XX. Mucosal immunity induced by pneumococcal glycoconjugate. Crit Rev Microbiol. 2005; 31:137-44.
- Giebink GS, Koskela J, Vella PP, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccines: Immunogenicity and efficacy in experimental pneumococcal otitis media. J Infect Dis J 1993; 167: 347-55.
- Giebink GS, Meier JD, Quartey MK, et al. Immunogenicity and efficacy of Streptococcus pneumoniae polysaccharide-protein conjugate vaccines against homologous and heterologous sero-types in the chinchilla otitis media model. J Infect Dis J 1996; 173: 119-27.
- Nieminen T, Virolainen A, Kayhty H, et al. Antibody-secreting cells and their relation to humoral antibodies in serum and in nasopharyngeal aspirates in children with pneumococcal acute otitis media. J Infect Dis J 1996; 173: 136-41.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2005; 26; 294: 2043-51.
- Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics. 2005; 116: e408-13.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348:1737-46.
- Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal vaccine in Northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:485-9.
- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23:824-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine: suspension of recommendation for third and fourth dose. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53:177-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal conjugate vaccine shortage resolved. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53:851-2.
- Eskola J, Kipli T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001; 344:403-9.
- Michel N, Watson M, Baumann F, Perolat P, Garin B. Distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes responsible for penicillin resistance and the potential role of new conjugate vaccines in New Caledonia. J Clin Microbiol. 2005; 43: 6060-3.
- Rivera-Matos IR, Rios-Olivares E. A multicenter hospital surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae, Puerto Rico, 2001. P R Health Sci J. 2005; 24: 185-9.
- Charveriat MA, Chomarar M, Watson M, Garin B. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children, 2 to 24 months of age, in New-Caledonia. Med Mal Infect. 2005; 35: 500-6.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Billage, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 490-500.