Is iron deficiency anemia a risk factor for pneumonia in early childhood?

Dr. Abd al Monaem Ghanem*
Dr. Maamoun Hakim**
Swaleen Ghanem***

(Received 9 / 5 / 2022. Accepted 23 / 6 / 2022)

□ ABSTRACT □

Introduction: Lower respiratory tract infections and in particular pneumonia are considered one
of the most important causes of childhood morbidity and mortality at the age of less than five years,
and as an important health problem, due to the presence of several predisposing risk factors,
including anemia specifically Iron deficiency anemia.
it was necessary to investigate most of accused factors and to know the problem resulting from them for diagnosis and treat as early as possible.

Objective: Studying the relationship of iron deficiency anemia with pneumonia among a sample of children admitted to the Pediatric Department at Tishreen University Hospital.

Patients and methods :A Case Control Study was conducted. The target population was 100 patients who were admitted to the Pediatric Department at Tishreen University Hospital of Tishreen University in Lattakia between the years 2020-2021.
The sample was divided into two groups, the first group of patients who had pneumonia between The years (2020-2021) with ages ranging from (1 to 6 years), and the second group were patients of the same age and sex without pneumonia.

Results: The incidence of pneumonia was higher in children with Iron deficiency anemia, OR=1.75 After applying the appropriate statistical law, the p-value was calculated and the result was less than 0.05. The result is considered statistically significant and we accept the hypothesis that there is a relationship between Iron deficiency anemia and pneumonia. Also Pneumonia was more common in males and in the age group (1 to 3 years), among the city's population, and with the number of family members more than 5, with a statistically significant difference for the last one.

Conclusion: Iron deficiency anemia, is a significant risk factor for Lower Respiratory Tract Infection particularly pneumonia, prevention and early diagnosis of Iron deficiency anemia is important to reduce the incidence of pneumonia and most of infections. Further studies need to be considered to consolidate this significance and other risk factors like low birth weight, lack of breast feeding, nutritional status, incomplete immunization, exposure to household and environmental smoke, should also be considered as possible risk factors.

* **Associate Professor, Department of pediatrics, Tishreen University, lattakia, syria**
** **Assistant Proffesor, Department of pediatrics ,Tishreen University, lattakia, syria**
*** **Master's student in Department of pediatrics, Tishreen University, lattakia, syria. Swleenghanem@tishreen.edu.sy**

هل فقرُ الدم العوزي عامل خطرٍ لذات الرئة عند الأطفال في فترة الطفولةِ الأولى؟

د. عبد المنعم غانم*

د. مأمون حكيم**

سوالين غانم***

(تاريخ الإيداع 9 / 5 / 2022. قُبِل للنشر في 23 / 6 / 2022)

□ ملخّص □

المقدمة: تعتبر انتانات السبيل التنفسي السفلي وبشكل أخص ذات الرئة أحد أهم أسباب المراضة والوفيات في مرحلةِ الطفولة بأعمار أقل من خمس سنوات، وباعتبارها مشكلة صحية هامة، ونظراً لوجود عدة عوامل خطر مؤهبة من ضمنها فقر الدم الذي يعد من أشيع الأمراض المزمنة في فترة الطفولة وتحديدا فقر الدم بعوز الحديد، إضافة إلى وجود عوامل خطورة أخرى،

كان من المناسب تقصي أغلب تلك العوامل المتهمة ومعرفة المشاكل الناجمة عنها للتشخيص والعلاج باكرا ما أمكن.

الهدف : دراسة علاقة فقر الدم بعوز الحديد مع ذات الرئة لدى عينة الأطفال المقبولين في قسم الأطفال في مستشفى تشرين الجامعي.

الطرائق : أجريت دراسة حالة- شاهد Case Control Study وكانت الجمهرة الهدف مؤلفة من 100 طفل من الأطفال المقبولين المتتابعين في قسم الأطفال في مشفى تشرين الجامعي التابع لجامعة تشرين في اللاذقية بين العامين 2021-2020.

و تم تقسيم العينة إلى مجموعتين، الأولى هي مجموعة الأطفال ممن لديهم ذات رئة مشخصة سريرياً وشعاعياً ومخبرياً كمجموعة حالات، والثانية هي مجموع الأطفال من نفس الجنس والعمر دون وجود ذات رئة لديهم.

النتائج : كان معدل حدوث ذات الرئة أعلى عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد بمعدل مرتين OR=1.75.و بعد تطبيق القانون الإحصائي المناسب تم حساب قيمة p-value وكانت النتيجة أقل من 0.05. تعتبر النتيجة هامة إحصائياً و نقبل فرضية وجود علاقة بين ذات الرئة وفقر الدم بعوز الحديد.

كان عدد أفراد الأسرة الأكثر من 5 عامل خطر أيضاً لزيادة نسب حدوث ذات الرئة.

ترافق السكن ضمن المدينة، التدخين السلبي، والمستوى التعليمي والاقتصادي الجيد مع معدل أعلى لحدوث ذات الرئة لكن دون وجود فارق هام إحصائياً.

الخلاصة : فقرالدم بعوز الحديد هو عامل خطر هام لزيادة معدل انتانات السبيل التنفسي السفلي الحاد وبشكل خاص ذات الرئة الوقاية والتشخيص الباكر هام لإنقاص معدل حدوث نسبة هامة من الانتانات مثل الانتانات التنفسية السفلية عند الأطفال. أهمية إجراء دراسات لاحقة لتعزيز أهمية ترافق ذات الرئة مع عوامل الخطر الأخرى كنقص وزن الولادة، الإرضاع الصناعي التمنيع غير التام والمؤرجات البيئية باعتبارها أيضاً كعوامل خطر مؤهبة .

* **مدرِّس ، قسم الأطفال، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

** **أستاذ مساعد ، الأطفال، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

*** **طالبة ماجستير ، طب الأطفال، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

مقدمة

تعد انتانات السبيل التنفسي السفلي سبباً شائعاً للمراضة بين الأطفال في البلدان المتقدمة وسبباً رئيسياً للوفيات في البلدان النامية. من بين تلك الإصابات تعد ذات الرئة الأكثر خطورة ولايزال من الصعب تشخيصها بسبب نقص طرق التشخيص الموثوقة، تغير الحالة المناعية والتغيرات في الممارسة الطبية. هناك دراسات عديدة ذكرت العديد من عوامل الخطورة التي تزيد من نسب حدوث ذات الرئة مثل انخفاض الوزن عند الولادة، سوء التغذية الحاد، نقص الفيتامين A، الاعتماد على الإرضاع الصناعي، التدخين السلبي، كبر حجم الأسرة، الازدحام، وتلوث الهواء الداخلي إضافة إلى انخفاض مستوى خضاب الدم. لهذه الأسباب كان من الهام دراسة ارتباط تلك العوامل مع ذات الرئة وعلى وجه الأخص فقر الدم بعوز الحديد كونه من أشيع وأهم العوامل المرافقة للتشخيص والمعالجة بشكل باكر.

أهمية البحث وأهدافه

• نظراً لتزايد معدّلات المراضة والوفيات العائدة للإنتانات التنفسيّة السفليّة وبشكل أخصّ ذات الرئة عند الأطفال بعمرأقل من خمس سنوات وبإعتبارها مشكلة صحية هامة ومن أشيع الانتانات لديهم في تلك الفئة العمرية، مع وجود عدة عوامل خطر مؤهبة ومن ضمنها فقر الدم بعوز الحديد، وباستمرار وجود الجدل حول فائدة التزويد بالحديد أثناء حدوث هذه الانتانات، كان لابد من دراسة مستوى حديد المصل كعامل خطر لما في ذلك من اعتبارات طبية وصحية هامة وللوقاية والعلاج باكراً ما أمكن.

•بسبب الشيوع الواسع لفقر الدم وتحديداً فقر الدم بعوز الحديد وخصوصاً في دول العالم النامية كان من الضروري إجراء دراسة أكاديمية تبين تأثير فقر الدم بعوز الحديد على خطر حدوث ذات الرئة عند الأطفال و مقارنة هذا البحث العلمي بالدراسات العالمية.

•الهدف الرئيسي: دراسة علاقة فقرالدم بعوز الحديد مع ذات الرئة لدى عينة الأطفال المقبولين في قسم الأطفال في مستشفى تشرين الجامعي.

•الهدف الثانوي: دراسة عوامل الخطورة الأخرى لحدوث ذات الرئة عند الأطفال.

مرضى البحث: الأطفال المقبولين المتتابعين في قسم الأطفال بأعمار تتراوح بين (1سنة–6 سنوات) في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الواقعة بين عامي 2020–2021.

طرائق البحث ومواده:

تم تقسيم الأطفال المقبولين وفق الموافقة المستنيرة إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: هي مجموعة الأطفال ممن لديهم ذات رئة كمجموعة حالات.

المجموعة الثانية: هي مجموعة الأطفال من نفس الجنس والعمر دون وجود ذات رئة لديهم كمجموعة شواهد.

مكان البحث : قسم الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الواقعة بين عامي 2020–2021.

الدراسة الاحصائية:

نوع الدراسة دراسة حالة- شاهد (Case Control Study)

إحصاء وصفي: Description Statistical

مقاييس النزعة المركزية : (Central tendency)

النسب المئوية (percentile value)

إحصاء استدلالي : Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

تم استخدام الاختبارات الاحصائية التالية:

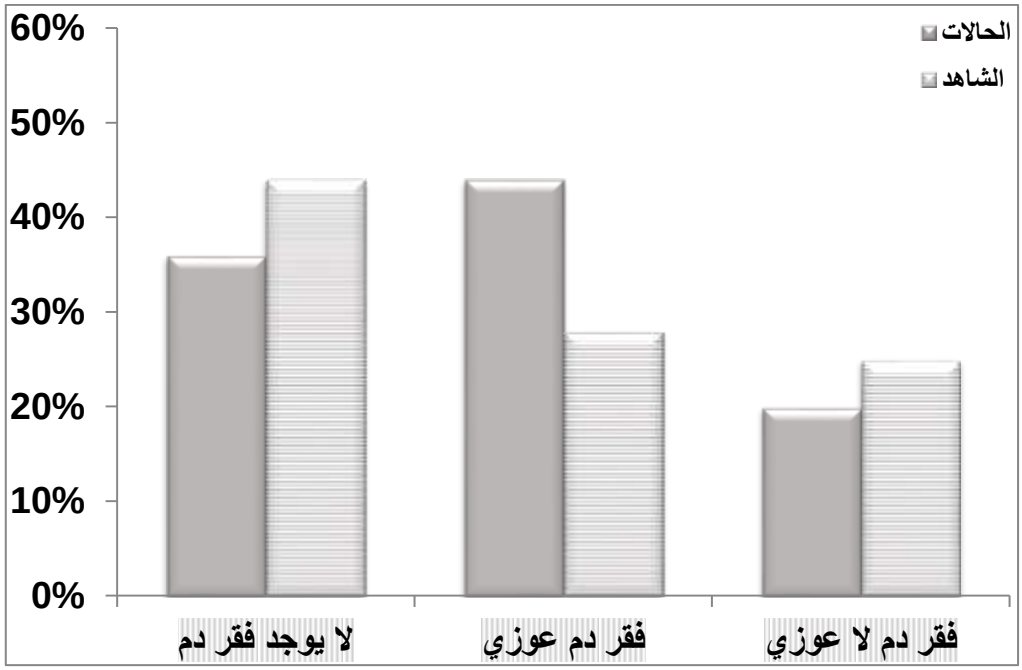
اختبار Chi Square و Independent T student و ثم استخرجت قيمة p-value و اعتبرت ذات دلالة إحصائية مهمة عندما تكون اقل من 0.05 . الفروق عند عتبة الدلالة (P value≤0.05) اعتبرت هامة احصائيا"

شملت الدراسة 100 طفل من المقبولين في قسم الأطفال بأعمار تتراوح بين سنة و 6سنوات.

النتائج والمناقشة:

يظهر الجدول (1) توزع عينة الدراسة تبعاً لوجود فقر الدم مع النسب المئوية للمجموعتين.

فقر الدم	مجموعة البحث		P-value
	حالات	شاهد	
لا يوجد فقر دم	18(36%)	22(44%)	0.01
فقر دم عوزي	22(44%)	14(28%)	
فقر دم لا عوزي	10(20%)	14(25%)	



المخطط (1) يبين النسب المئوية لأشكال فقر الدم بين مجموعتي الدراسة

يبين المخطط (1) وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بوجود فقر الدم العوزي والذي كان أعلى عند مجموعة الحالات

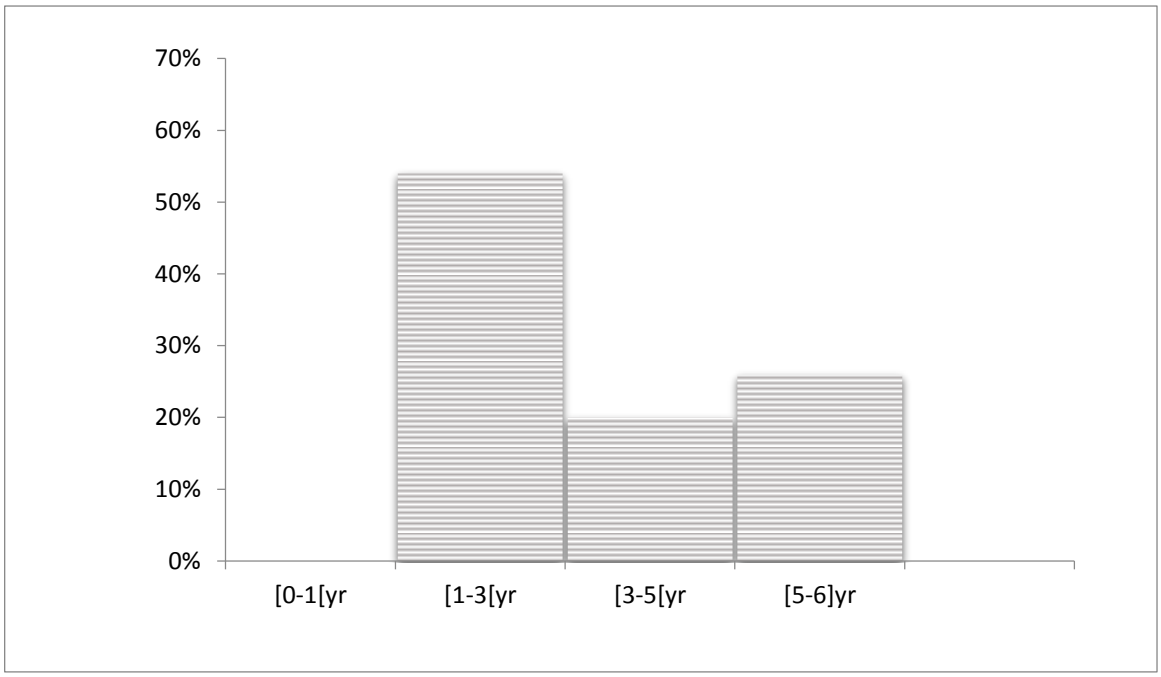
نطبق قانون chi sqaure لدراسة العلاقة فقر الدم بعوز الحديد وحدوث ذات الرئة فنجد بأن قيمة :

$p-value \downarrow 0.05$ $DF=2$

تعتبر النتيجة هامة إحصائياً و نقبل فرضية وجود علاقة هامة إحصائياً بين فقر الدم بعوز الحديد وحدوث ذات الرئة.

يبين الجدول(2) التوزع تبعاً للفئات العمرية والجنس تبعاً لوجود فقر الدم العوزي.

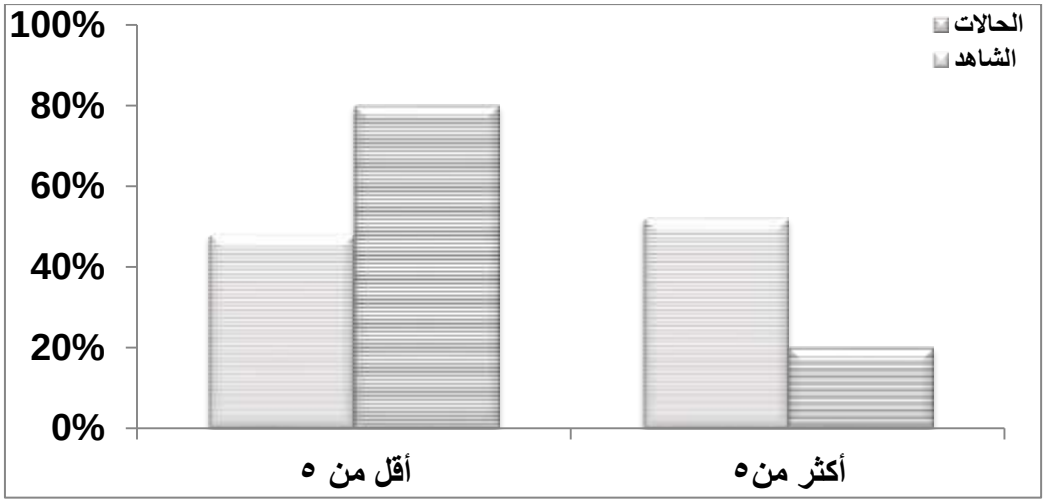
الجنس	مجموعة فقر الدم العوزي.					
	حالات			شاهد		
	1-3	3-5	5-6	1-3	3-5	5-6
الذكور	8(72.7%)	3(27.3%)	0(0%)	5(55.6%)	3(33.3%)	1(11.1%)
الاناث	3(100%)	0(0%)	0(0%)	7(53.8%)	4(30.8%)	2(15.4%)
المجموع	11	3	0	12	7	3



المخطط (2) يبين النسب المئوية لتوزع عينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

يبين الجدول رقم(3) فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي الدراسة في عينة البحث.

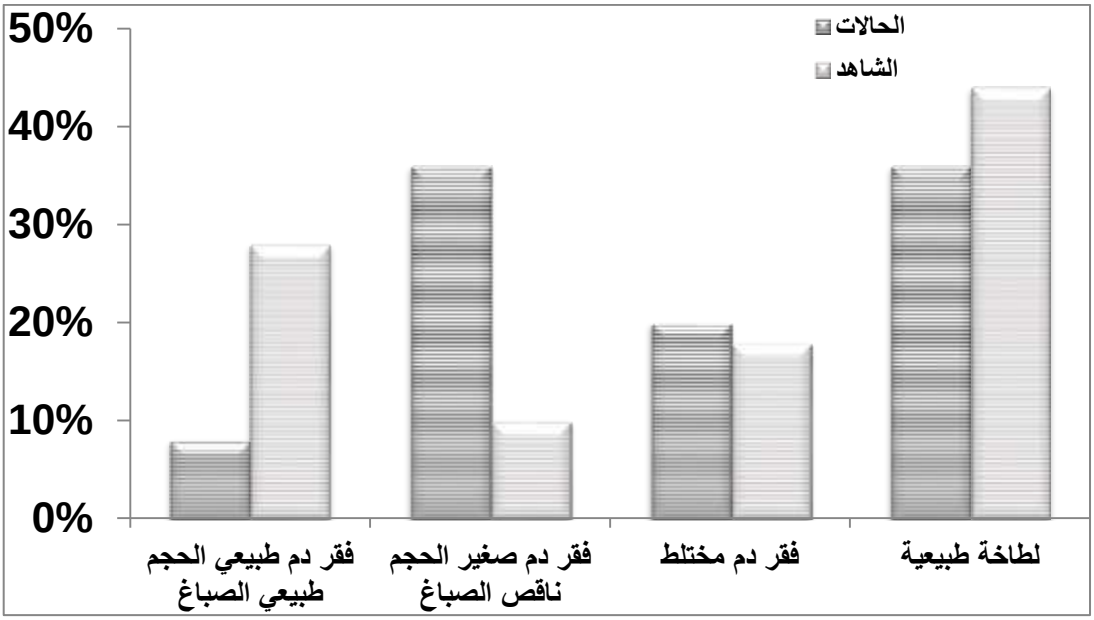
المتغيرات الديموغرافية	مجموعة البحث		P-value
	حالات	شاهد	
عدد افراد الأسرة			
<5	24(48%)	40(80%)	0.003
>5	26(52%)	10(20%)	
المستوى التعليمي			
اعدادي وأقل	16(32%)	21(42%)	0.3
ثانوي وأكثر	34(68%)	29(58%)	
المستوى الاقتصادي			
جيد	44(88%)	41(82%)	0.4
غير جيد	6(12%)	9(18%)	
تدخين ضمن العائلة	36(72%)	38(76%)	0.6



المخطط (3) يبين النسب المئوية لعدد أفراد الأسرة بين مجموعتي الدراسة في عينة البحث

يبين الجدول (4) فروقات التوزع تبعاً للطاخة الدم المحيطية في عينة الدراسة:

لطاخة الدم المحيطية	مجموعة البحث		P-value
	حالات	شاهد	
فقر دم طبيعي الحجم طبيعي الصباغ	4(8%)	14(28%)	0.004
فقر دم صغير الحجم ناقص الصباغ	18(36%)	5(10%)	
فقر دم مختلط	10(20%)	9(18%)	



المخطط (4) يبين النسب المئوية لأشكال اللطاخة الدموية بين مجموعتي الدراسة

النتائج

❖ بلغ عدد مرضى عينة الدراسة (50) طفلاً مشخص لديهم ذات الرئة و(50) آخرين من نفس الجنس والعمر ممن ليس لديهم ذات الرئة مع أرجحية للذكور لدى مجموعتي الدراسة و انتشار أعلى في المرحلة العمرية أقل من 3 سنوات.

- (60%) من عينة البحث كان لديهم فقر الدم (36%) منها فقر دم عوزي.
- نسبة فقر الدم العوزي كانت أعلى عند مجموعة ذات الرئة بنسبة (44%) بينما بلغت لدى مجموعة الشاهد (28%).
- بلغ عدد أفراد الأسرة الأكثر من 5 أشخاص نسبة (52%) عند مجموعة ذات الرئة و(20%) عند مجموعة الشاهد.

لوحظ أن الأطفال ذوي مستوى خضاب الدم HB<11 ولديهم فقر دم بعوز الحديد كان لديهم معدل حدوث الأعلى لذات الرئة.

و بعد تطبيق القانون الإحصائي المناسب تم حساب قيمة p–value وكانت النتيجة أقل من 0.05

تعتبر النتيجة هامة إحصائياً ونقبل فرضية وجود علاقة بين ذات الرئة وفقر الدم وتحديداً فقر الدم بعوز الحديد.

❖ تراوحت أعمار عينة الدراسة بين سنة إلى 6 سنوات مع نسب أعلى للحدوث للفئة العمرية الأقل من 3 سنوات ، حيث أظهرت هذه المجموعة العمرية ارتباطاً هاماً في شيوع كل من ذات الرئة بنسبة (62%) وفقر الدم بنسبة (60%).

شكل السكن ضمن المدينة، المستوى الاقتصادي والتعليمي الجيد، وعدد أفراد الأسرة الأكثر من 5 عوامل الخطر الثانوية الأكثر ارتباطا بذات الرئة،

حيث بلغ عدد أفراد الأسرة الأكثر من 5 أشخاص (52%) عند مجموعة ذات الرئة و(20%) عند مجموعة الشاهد.

وبذلك كان عدد أفراد الأسرة عامل خطر ثانوي لحدوث ذات الرئة.

❖ سجلت 18حالة ذات رئة عند الأطفال ممن كان لديهم فقر دم صغير الحجم ناقص الصباغ على اللطاخة الدموية ، مقابل 4حالات لفقر الدم طبيعي الحجم والصباغ، و10 حالات لفقر الدم المختلط.

وبذلك ترافق فقر الدم نمط صغير الحجم ناقص الصباغ مع معدل أعلى من باقي الأنماط المشاهدة على اللطاخة الدموية لحدوث ذات الرئة مع وجود فارق هام إحصائيا.

مقارنة مع الدراسات العالمية:

اتفقت دراستنا مع الدراسات العالمية بأن فقر الدم بعوز الحديد يشكل عامل خطر هام لحدوث انتانات السبيل التنفسي السفلي الحاد

وبشكل خاص ذات الرئة ، و من تلك الدراسات :

1) Assessment of Anemia as a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children. أثبتت الدراسة أن أطفال فقر الدم كانو أكثر تعرضاً ب 4 أضعاف لحدوث انتانات السبيل التنفسي السفلي الحاد وبشكل خاص ذات الرئة وفقر الدم بعوز الحديد كان الشكل الأكثر شيوعاً لذلك كان التشخيص والعلاج الباكرين هي الخطوات الأولى نحو الوقاية من حدوث تلك الانتانات.

Is Low Hemoglobin Level a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections?

النتائج التي توصلت لها الدراسة تفيد في أهمية التزويد بالمتممات والأغذية الحاوية على الحديد بدورها المؤدي إلى إنقاص معدل حدوث الانتانات التنفسية السفلية لذلك كانت الوقاية من فقر الدم ضرورية مهما كانت الآلية المسببة لحدوثه.

2) Iron deficiency anemia as a Risk Factor for Lower Respiratory Tract Infections.

خلصت الدراسة إلى أن فقر الدم بعوز الحديد من أهم عوامل الخطر المرافقة لتطوير انتانات السبيل التنفسي السفلي خاص ذات الرئة ، وذلك بسبب تأثير هيموغلوبين الدم على عملية تبادل ونقل الغازات ضمن الرئتين الحاد وبشكل وأيضاً دور عنصر الحديد على عملية البلعمة الخلوية وبالتالي التأثير على فعالية الجهاز المناعي.

Anemia as a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children Below Five Years of Age.

خلصت الدراسة إلى أن فقر الدم وتحديداً فقر الدم بعوز الحديد ترافق بشكل هام إحصائياً مع ذات الرئة وتم تفسير ذلك بسبب دور البالعات السنخية في أخذ الحديد من مصل الدم ومن استقلاب الكريات الحمر وبالتالي قد تضطرب وظيفتها في حال نقص الحديد وبالتالي زيادة فرص حدوث الانتان التنفسي السفلي في فقر لدم بعوز الحديد.

5) Iron-deficiency anemia as a risk factor for pneumonia in children.

خلصت الدراسة إلى أن فقر الدم وتحديداً فقر الدم بعوز الحديد لايزال مشكلة صحية عالمية هامة تؤثر على جميع الأعمار، وكما هو موضح في هذه الدراسة أن فقر الدم عامل خطر لتطوير الانتانات التنفسية السفلية وبشكل خاص ذات الرئة ، حيث أن الوقاية وكشف المرض بشكل باكر وتشجيع علاج فقر الدم وعلى وجه الأخص فقر الدم بعوز الحديد لمن يعانون من تلك الانتانات يمكن أن يقلل من عبء المرض اللاحق بمداخلة بسيطة وقليلة التكلفة.

❖ إن هذه النتائج تؤكد دور فقر الدم بعوز الحديد في حدوث انتانات السبيل التنفسي السفلي الحاد وتحديداً ذات الرئة و أن زيادة عدد أفراد الأسرة والسكن ضمن المدينة عوامل خطر أيضاً لحدوث ذات الرئة.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- أجريت دراستنا في قسم الأطفال في مشفى تشرين الجامعي 2021 – 2020
- شملت العينة 100 طفل من المقبولين في قسم الأطفال و قسمت العينة لمجموعتين مع مراعاة معايير الاستبعاد
- الأولى هي مجموعة الأطفال ممن لديهم ذات رئة مشخصة سريرياً، مخبرياً وشعاعياً بين عمر سنة و6سنوات
- الثانية هي مجموعة الأطفال من نفس الجنس والعمر دون وجود ذات رئة لديهم .
- **اكدت** دراستنا :

أن فقر الدم بعوز الحديد يشكل عامل خطر هام لحدوث ذات الرئة.

وأن زيادة عدد أفراد الأسرة أكثر من 5 أشخاص عامل خطر أيضاً لحدوث ذات الرئة.

- **بينما** لم يكن هناك فارق هام إحصائياً لحدوث ذات الرئة عند سكان المدينة ولذوي المستوى التعليمي والاقتصادي الجيد رغم أن كلاهما ترافقا مع معدل اعلى لحدوث ذات الرئة مقارنة بمجموعة الشاهد.

التوصيات

❖ ضرورة الوقاية والتشخيص الباكر لفقر الدم بعوز الحديد للتقليل من حدوث انتانات السبيل التنفسي السفلي وبالتالي إنقاص معدل المراضة والوفيات.

❖ أهمية إجراء دراسات لاحقة حول علاقة الانتانات التنفسية مع عوامل الخطر الأخرى كنقص الوزن الولادة، سوء التغذية الشديد، الإرضاع الصناعي، التمنيع غير التام، والتعرض للمؤرجات البيئية.

❖ إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر من السكان، أو اعتماد فترة دراسية أطول مع وضع الفرضية 2 $\leq$ OR.

لذا يجب أن يتم معرفة مستوى خضاب الدم ومعايرة حديد المصل مع إجراء اللطاخة الدموية أو قياس السعة الرابطة للحديد إن أمكن في حال وجود الانتان عوضاً عن الفيرتين لكشف فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال بأعمار أقل من 3سنوات لتقليل نسبة حدوث الانتانات لديهم سواء التنفسية منها أو الهضمية في تلك الفترة العمرية.

Reference

1) Forfar & Arneil's Textbook of pediatric , seventh edition .British Thoracic Society Standards of Care Committee.
BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood.
Aug 2008 PMID: 32241706
2) WHO. 2014. Pneumonia; fact sheet no. 331. Available at ;
http://www.wh int/mediacentre/factsheets/fs331/en/# Last accessed: 2015 Apr 10
3) Essential Pediatrics 2009 (7 edition), Broor, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory tract infection in under-five children.
Indian Pediatr; 2001 PMID: 3813619
4) Christi MJ, Tebruegge M, La Vincente S, Graham SM. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries-mortality risk, etiology and validity of WHO clinical signs: A systematic review. Trop Med Int Health.
2009 PMID: 14:1173–89.
5) WHO fact sheet on pneumonia. [cited on 15th February 2018] Available from Crossref.
6) Sheikh HQ, Ashraf M, Wani JG, Ahmed J. Low hemoglobin level a Risk Factor for acute lower respiratory tract infections (ALRTI) in Children.
J Clin Diagn Res.2014 PMID: 8(4):1-3.
7) Wardlaw T, Salama P, White Johansson E: Pneumonia: the leading killer of children.
2006 Lancet 368:1048–1050.
8) Chaudhary R, et al . Prevalence of mycoplasma pneumonia and chlamydia pneumonia in children.
Indian I Pediatr 1998 PMID: 65: 717-721.
9) Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HJ, et al: Nelson essentials of pediatrics, ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 504.
2016 PMID: 19103-2899
10) Kemelbekov K,et al. Epidemiological Characteristics of New Coronavirus Diseases (COVID19):
Features of Risk Factors and Clinical Features of the Child Population. Electron J Gen Med. Electron J Gen Med.
2020;17(6) https://doi.org/10.29333/ejgm/8268
11) Kabra SK, Lodha R, Broor S, Chaudhary R, Maitrey RS. Etiology of acute lower respiratory tract infection.
Published: july 2003 indian J pediatric ;70:33-6.
12) Baltimore RS: Pneumonia. In Jenson HB, Baltimore RS, edits Pediatric infectious diseases. principles and practice, Philadelphia, WB, Saunders, p. 801.
2002.
13) Bachur R, Perry H. Ann Emerg Med 1999, Occult Pneumonia Guidelines.
December 2005 PMID: 33: 166-173
14) Gibson NA, Hollman AS, Paton JY. Value of Radiological follow up of childhood pneumonia.
BMJ 1993 PMID: 307: 1117
15) Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. Etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children.
Dis, J 1995 PMID : 14: 484-490

16) Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children.
2003 PMID: 35(1): 56-61
17) Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumonia in pediatric community acquired pneumonia.
Pediatr Infect Dis J 1995 PMID: 14:471–477
18) Omidvari K, de Boisblanc B, Karam G, et al . Early transition To oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia.
clinical outcomes and cost analysis.
Respir Med 1998 PMID: 92:1032–1039
19) Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults.
2006 24(Suppl 2):79–80
20) Lanzkowsky's manual of Pediatric hematology and Oncology Sixth Edition.
2021 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801368-7.00001-6