

โรคติดเชื้อไอพีดี: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สุรีย์ จิรไพบูลย์สุข พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ,
อ.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว*

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไอพีดี (invasive pneumococcal disease; IPD) ถือเป็นโรคติดเชื้อที่ร้ายแรง และเป็นสาเหตุที่นำไปสู่ความพิการและการตายทั่วโลกโดยเฉพาะในเด็กเล็ก ผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วย 1 รายซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไอพีดี เป็นผู้ป่วยเด็กชายอายุ 5 เดือนที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้สูง 3 วัน ไอ มีน้ำมูกใส อาเจียน กินได้น้อยลง ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นปอดอักเสบ หลังการรักษา 1 วันผู้ป่วยมีอาการแยลง มีอาการชัก เชื้อหุ้มสมองอักเสบ ปอดอักเสบรุนแรงแบบ ARDS (acute respiratory distress syndrome) มีภาวะแทรกซ้อนคือลมรั่วและน้ำในช่องปอด ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ใส่ท่อช่วยหายใจ และใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงใส่ท่อระบายที่ทรวงอกทั้ง 2 ข้าง หลังให้การรักษาดังกล่าวผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นตามลำดับ ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดและน้ำไขสันหลังพบเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ไวต่อยาเพนิซิลลิน ในผู้ป่วยเด็กเล็กมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* แม้จะเป็นเชื้อที่ไม่ดีเยี่ยมก็สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่ลุกลามและรุนแรงได้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงทีจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Abstract

Invasive Pneumococcal Disease: a Case Report

Suree Jirapaiboonsuk MD

Academic Affairs and Planning Division, Sirindhorn Hospital

Invasive pneumococcal disease (IPD) is a severe infectious disease causing morbidity and mortality in children worldwide. In this report, a case of 5-month-old Thai male patient with diagnosis of IPD was described. Medical history included high grade fever for 3 days, cough, rhinorrhea, vomiting, and limited food intake. Pneumonia was initially diagnosed and relevant care was provided. However, the patient's clinical appearance was rapidly downgraded within a day, with further development of seizure, meningitis, severe pneumonia (ARDS type), hydropneumothorax, and sepsis. Antibiotics, endotracheal tube and high frequency oscillatory ventilation were prescribed and bilateral intercostal drainages were provided. Clinical outcome was improved after therapy. Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) was identified in blood and spinal fluid culture. Although, this infection is not

* ฝ่ายวิชาการและแผนงาน โรงพยาบาลสิรินธร สำนักการแพทย์

resistant to antibiotics, young children are susceptible to this infection and tend to develop aggressive form of IPD which may further lead to death.

Keywords: invasive pneumococcal disease, children

บทนำ

โรคติดเชื้อไอพีดี (invasive pneumococcal disease: IPD) มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมบวก พบเชื้อนี้ได้ ในทางเดินหายใจส่วนต้นบริเวณโพรงจมูกและคอหอยของคน โดยผู้ที่ติดเชื้อในลำคอซึ่งเป็นพาหะจะสามารถแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ทาง ละอองเสมหะหรือน้ำมูก ความชุกของเด็กที่เป็นพาหะของเชื้อ *S. pneumoniae* แตกต่างกันตามอายุ และตามภูมิภาคต่าง ๆ เช่น ประเทศอิสราเอล ในประชากรเด็กปกติ อายุ 2 เดือนพบความชุก ร้อยละ 26 อายุ 12 เดือน ความชุกร้อยละ 39 อายุ 24 เดือน ความชุกร้อยละ 62 ประเทศคออสตาริกา ในประชากรเด็กปกติใน ชนบท อายุ 1 เดือนพบความชุกร้อยละ 3.3 ส่วนในพื้นที่ประชากร หนาแน่น อายุ 12 เดือน พบความชุกร้อยละ 20¹ สำหรับในเด็กไทย มีการสำรวจในจังหวัดสระแก้ว พบเชื้อนี้ในทางเดินหายใจส่วนต้น ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี มากถึงร้อยละ 60

เชื้อ *S. pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อ แบคทีเรียในเด็ก สามารถทำให้เกิดโรคแบบรุกราน (invasive) และไม่รุกราน (non-invasive) โรคแบบรุกราน (invasive pneumococcal disease: IPD) ได้แก่ เชื้อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด และโรคปอดอักเสบ ส่วนโรคที่ไม่รุกรานมัก ได้แก่ โรคหูชั้นกลางอักเสบ ไช้น้ำสัอกและหลอดลมอักเสบ³⁻⁵ ซึ่งโรคแบบรุกรานหรือไอพีดีอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงและเสียชีวิต ได้โดยเฉพะในเด็ก เชื้อชนิดนี้มีมากกว่า 90 ซีโรทัยป์ในจำนวน 46 ซีโรทัยป์ โดยมีบางสายพันธุ์เท่านั้นที่เป็นสาเหตุของโรคไอพีดี อัตราการก่อโรคของเชื้อแต่ละซีโรทัยป์ไม่เท่ากัน ภูมิคุ้มกันโรคต่อ เชื้อแต่ละซีโรทัยป์มีความจำเพาะไม่สามารถป้องกันโรคจากเชื้อ ซีโรทัยป์อื่นได้⁴

ผู้รายงานขอนำเสนอรายงานผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็นโรคติดเชื้อไอพีดีโดยมีการติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดอักเสบ เชื้อหุ้มสมองอักเสบ มีภาวะหายใจล้มเหลวชนิดรุนแรง (acute respiratory distress syndrome: ARDS) มีน้ำและลมรั่วใน ช่องปอดซึ่งมีรายงานน้อย

รายงานผู้ป่วย

เด็กชายไทย อายุ 5 เดือน 16 วัน ภูมิลำเนาจังหวัด- สมุทรปราการ มาโรงพยาบาลศิรินครด้วยอาการสำคัญคือ มีไข้สูง 3 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ไอ มีเสมหะในคอ มีน้ำมูกใส อาเจียน กินได้น้อยลง ไม่มีการสำลัก ไปตรวจที่คลินิก ได้ยาและยาแก้กัสม มารับประทาน อาการไม่ดีขึ้น

เด็กไม่มีโรคประจำตัว ฉีดวัคซีนครบตามอายุ ไม่ได้สัมผัส สัตว์ปีก ไม่เคยชักมาก่อน มารดาเลี้ยงเองที่บ้าน ที่บ้านไม่มีใคร สูบบุหรี่ ปฏิเสธการเจ็บป่วยหรือใกล้ชิดกับบุคคลที่เจ็บป่วย ปฏิเสธ การแพ้ยา

ตรวจร่างกายแรกพบว่ามีไข้ 38.3 องศาเซลเซียส อัตราการหายใจ 30 ครั้ง/นาที ชีพจร 136 ครั้ง/นาที น้ำหนัก 7.2 กิโลกรัม ไม่ซึม ไม่เหนื่อยหอบ มีอาการอักเสบที่คอและทอนซิล เล็กน้อย เสียงปอดปกติ ระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: เฮโมโกลบิน 9.4 กรัม/ ดล. ฮีมาโตคริต ร้อยละ 29.8 เม็ดเลือดขาว 31,200 เซลล์/ ลบ.มม. นิวโทรฟิลร้อยละ 63 นิวโทรฟิลชนิดแบนด์ฟอร์มร้อยละ 1 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 29 โมโนไซต์ร้อยละ 7 เกล็ดเลือด 428,000 เซลล์/ลบ.มม. ผลการตรวจปัสสาวะปกติ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก แรกรับ (รูปที่ 1) พบลักษณะรอยโรคที่ปอดเล็กน้อยบริเวณซั้วปอด ด้านขวา และมีปื้นที่ด้านหลังเงาหัวใจ (minimal infiltration at right perihilar region and patchy infiltration at retrocardiac region) ไม่มีลมหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (no pneumothorax or pleural effusion) ต่อมาไทมัสและหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นปอดอักเสบ ได้รับการรักษา โดยให้ยาฉีดปฏิชีวนะ ampicillin ขนาด 200 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง

การดำเนินโรค

ในวันรุ่งขึ้น (วันที่ 2 ของการนอนโรงพยาบาล) เด็กยังมีไข้ (38-40 องศาเซลเซียส) ยังมีไอ ไม่ค่อยมีน้ำมูก ซึม กินแล้ว อาเจียน ตรวจร่างกายพบว่า inactive กระหม่อมหน้าโป่งตึง ขนาด



รูปที่ 1 ภาพรังสีทรวงอกแรกเริ่ม พบรอยโรคที่ปอดเล็กน้อย บริเวณซั้วปอดด้านขวา และมีปื้นที่ด้านหลังเงาหัวใจ ไม่มีลมหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด



รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในวันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาล หลังใส่ท่อช่วยหายใจ พบรอยโรคที่ปอดเป็นปื้นกระจายทั่วปอดทั้ง 2 ข้าง ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย เข้าได้กับภาวะ ARDS ไม่พบลมในช่องเยื่อหุ้มปอด ปลายท่อช่วยหายใจอยู่ที่ตำแหน่ง carina

2 x 2 ซม. stiffneck +/-, การตรวจ brudzinski sign ให้ผลลบ เต็มร่องกวน ไม่หอบเหนื่อย เสียงปอดปกติ ระบบอื่นปกติ เจาะหลังพบน้ำไขสันหลัง ไม่มีสี ชุนเล็กน้อย จำนวนเซลล์ทั้งหมด 1,253 เซลล์/ลบ.มม. เม็ดเลือดแดง 755 เซลล์/ลบ.มม. เม็ดเลือดขาว 49 เซลล์/ลบ.มม. จำนวนนิวโทรฟิลร้อยละ 13 ลิมโฟไซตร้อยละ 87 โปรตีน 159 มก./ดล. น้ำตาล 0 มก./ดล. ระดับน้ำตาลในเลือด 133 มก./ดล. ปริมาณโปรตีนทั้งหมดในเลือด 6.5 กรัม/ดล. และผลย้อมกรัมจากน้ำไขสันหลังพบเชื้อกรัมบวก รูปปร่างกลม (gram positive cocci) จำนวนมาก วินิจฉัยว่ามีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียร่วมกับได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น cefotaxime (200 มก./กก./วัน) 400 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง

ต่อมาหลังจากได้ยา cefotaxime 3 ชั่วโมง (วันที่ 3 ของการนอนโรงพยาบาล) เด็กมีชักเกร็ง ลักษณะ tonic-clonic convulsion 3 ครั้ง หายใจหอบเหนื่อย มีเสมหะจากคอและจมูก ความดันเลือด 83/42 มม.ปรอท ชีพจร 190 ครั้ง/นาที ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดร้อยละ 76 ตรวจพบมี subcostal retraction และมี coarse crepitation ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง ตับโต คล้ำได้ต่ำกว่าชายโครงขวา 2 ซม. ได้ให้การรักษาโดยการใส่ท่อ

ช่วยหายใจ ย้ายผู้ป่วยเข้าหอผู้ป่วยหนัก ใส่เครื่องช่วยหายใจ และตั้งเครื่องเป็น FiO₂ 1.0, PIP 25 PEEP 8 ซม. น้ำ Ti 0.45 อัตราการหายใจ 60 ครั้ง/นาที ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบรอยโรคที่ปอดเป็นปื้น ขอบเขตไม่ชัด กระจายทั่วปอดทั้ง 2 ข้าง ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย เข้าได้กับภาวะปอดอักเสบรุนแรงหรือ ARDS ไม่พบลมในช่องเยื่อหุ้มปอด (รูปที่ 2) ได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังนี้ CBC: เฮโมโกลบิน 9.2 กรัม/ดล. ฮีมาโตคริต ร้อยละ 29.3 เม็ดเลือดขาว 17,200 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิล ร้อยละ 67 ลิมโฟไซตร้อยละ 21 โมโนไซตร้อยละ 11 ลิมโฟไซต์ ชนิด atypical ร้อยละ 1) เกล็ดเลือด 596,000 เซลล์/ลบ.มม. ค่า PT 12.4 วินาที (ค่าควบคุม 12.2 วินาที) ค่า INR 1.02 ค่า PTT 23.5 วินาที (ค่าควบคุม 27.6 วินาที) โซเดียม 122 มิลลิโมล/ลิตร โพแทสเซียม 3.8 มิลลิโมล/ลิตร กลอไรด์ 93 มิลลิโมล/ลิตร ไบคาร์บอเนต 25 มิลลิโมล/ลิตร แคลเซียม 8.5 มก./ดล. อัลบูมิน 2.9 กรัม/ดล. ผลย้อมกรัมจากน้ำไขสันหลังพบเชื้อกรัมบวก รูปปร่างกลม (gram positive cocci) จำนวนมาก และพบเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิล จำนวนปานกลาง ผลเพาะเชื้อจากกระแสเลือด ในเบื้องต้น (แรกเริ่ม) พบ gram positive cocci จึงได้เพิ่มยาปฏิชีวนะ vancomycin (60 มก./กก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ



รูปที่ 3 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในวันที่ 4 ของการนอนโรงพยาบาล พบมีลมในช่องทรวงอกตรงกลาง และลมในช่องเยื่อหุ้มปอดทั้ง 2 ข้าง พบรอยโรคที่ปอดเป็นปื้น ขอบเขตไม่ชัด กระจายทั่วปอดทั้ง 2 ข้าง ตำแหน่งของท่อช่วยหายใจอยู่ในหลอดลม

แก้ไขโซเดียมเนื่องจากค่าต่ำกว่าปกติและให้ยากันชัก dilantin หลังจากนั้นไม่มีชักอีก หายใจเข้ากับเครื่องได้ดี ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดมากกว่าร้อยละ 95

วันรุ่งขึ้นหรือวันที่ 4 ของการนอนโรงพยาบาล เด็กหายใจเหนื่อยมากขึ้น ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดต่ำลงเหลือร้อยละ 86 อัตราการหายใจ 70 ครั้ง/นาที หอบเหนื่อย หายใจเร็ว ซีดเล็กน้อย ไม่เหลือง ตรวจพบ subcostal retraction และ fine crepitation ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง หลังทำ hyperventilation ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 96 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบมีลมในช่องทรวงอกตรงกลาง (pneumomediastinum) และลมในช่องเยื่อหุ้มปอดทั้ง 2 ข้าง (bilateral pneumothorax) พบรอยโรคที่ปอดเป็นปื้น ขอบเขตไม่ชัด กระจายทั่วปอดทั้ง 2 ข้าง (alveolar infiltration in both lungs) (รูปที่ 3)

ได้ใส่ท่อระบายทรวงอก (intercostal drainage; ICD) ที่ทรวงอก 2 ข้างที่ช่อง 5 ตำแหน่ง mid axillary line ได้ลมและน้ำสีเหลืองใสปนเลือด ปริมาณเล็กน้อยทั้ง 2 ข้าง ได้เปลี่ยนเครื่องช่วยหายใจ เป็นชนิดความถี่สูง (high frequency oscillatory ventilation: HFOV) FiO₂ 1.0, mean airway pressure (MAP) 25 ซม. น้ำ Delta P 47 ซม. น้ำ ความถี่ 13 เฮิร์ตซ์ และได้ให้ dopamine 10 ไมโครกรัม/กก./นาทีร่วมกับ ตรวจวิเคราะห์ค่า



รูปที่ 4 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกหลังใส่ท่อระบายทรวงอกในวันที่ 4 ของการนอนโรงพยาบาล พบมีลมในช่องทรวงอกตรงกลาง และลมในช่องเยื่อหุ้มปอดทั้ง 2 ข้าง

เลือดแดง pH 7.44, pCO₂ 27.0 มม.ปรอท pO₂ 50.0 มม.ปรอท HCO₃ 18.1 มิลลิโมล/ลิตร, base excess (BE) -6.6 มิลลิโมล/ลิตร, PO₂ (A-a) = 605.4 มม.ปรอท PaO₂/FiO₂ = 50 เข้าได้กับภาวะหายใจล้มเหลวชนิดรุนแรง (ARDS) ภาพถ่ายรังสีทรวงอกหลังใส่ท่อระบายทรวงอก พบมีลมในช่องทรวงอกตรงกลาง และลมในช่องเยื่อหุ้มปอดทั้ง 2 ข้าง (รูปที่ 4)

ส่งน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid) ตรวจ gram stain พบเม็ดเลือดขาวชนิด PMN เล็กน้อย และไม่พบเชื้อจากการส่งเพาะเชื้อ ผลตรวจเลือด anti-HIV negative ตรวจภูมิคุ้มกัน พบ IgG 10.9 กรัม/ลิตร (7.0-16.0), IgM 2.26 กรัม/ลิตร (0.4-2.3), IgA <0.6 กรัม/ลิตร (0.7-4.00) ซึ่งปกติสำหรับกลุ่มอายุของผู้ป่วย ผลเพาะเชื้อจากเลือด (แรกรับ) พบ *S. pneumoniae* (penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*: PSSP) ไวต่อยา amoxicillin, ampicillin, cephalothin, chloramphenicol, penicillin, vancomycin คือต่อยา trimethoprim/sulfamethoxazole, erythromycin, lincomycin, oxacillin, tetracyclin ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังชั้นเชื้อ *S. pneumoniae* (penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*: PSSP) เช่นกัน และไวต่อยา ertapinem, imipenem, cefotaxime, erythromycin, clindamycin, vanco-



รูปที่ 5 ภาพรังสีทรวงอกก่อนถอดท่อช่วยหายใจ (วันที่ 35 ของการนอนโรงพยาบาล) รอยโรคในปอดดีขึ้น ไม่มีลมหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ขนาดของหัวใจปกติ ท่อช่วยหายใจอยู่ในหลอดคอ

mycin, penicillin, คีโตตยา trimethoprim/sulfamethoxazole, methicillin

วันที่ 6 ของการนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีไข้ ผลเพาะเชื้อจากเลือดหลังได้รับยาปฏิชีวนะ cefotaxime และ vancomycin 2 วันไม่พบเชื้อ ช่วงแรกยังไม่สามารถปรับลดเครื่องช่วยหายใจได้ ICD ที่ต่อกับเครื่องดูดแรงดันลบ (low-pressure suction) มีลมหลุดตลอดทั้งสองข้างแต่ไม่มีน้ำออกอีก มีปัญหาการกักเก็บคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) กั่ง (retention) เป็นพัก ๆ และติดตามภาพรังสีทรวงอก มีลมในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาเพิ่มขึ้น จึงใส่ ICD ข้างขวาที่ช่อง 2 ในแนวเส้นกลางไหปลาร้า (mid clavicular line) เพิ่มอีกแห่ง ผู้ป่วยยังมีปัญหา CO₂ กั่งเป็นระยะ ๆ ต้องใส่ ICD ใหม่ทั้ง 2 ข้างในตำแหน่งเดิม (revised) รวม 5 ครั้ง หลังจากนั้นจึงสามารถปรับลดการใช้เครื่องช่วยหายใจลงได้เรื่อย ๆ และหยุดยา dopamine ได้

หลังนอนโรงพยาบาล 14 วัน มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาคือ มีไข้ขึ้น มีภาวะหลอดเลือดแดงอักเสบบริเวณที่ใส่ arterial line และแผลกดทับที่ท้ายทอยจึงได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะจาก cefotaxime และ vancomycin เป็น meropenem (120 มก./กก./วัน) ให้นาน 20 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นตามลำดับสามารถเอาท่อระบายที่ทรวงอกออกและถอดเครื่องช่วยหายใจได้รวมใส่เครื่องช่วยหายใจทั้งหมด 32 วัน หลังจากถอดเครื่องช่วยหายใจ เด็กหายใจได้ดีไม่เหนื่อย เสมหะในปอดลดลง สามารถหยุด

ให้ออกซิเจนได้ในวันที่ 38 ของการนอน และจำหน่ายหลังนอนโรงพยาบาลได้ 47 วัน

วิจารณ์

เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) เป็นเชื้อที่พบได้บ่อยในการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรุน⁶ โดยมีอุบัติการณ์ 7.5-14.0 ต่อ 100,000 รายในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี⁷ สำหรับในประเทศไทย ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ของโรคที่แท้จริง มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของโรคไอพีดีโดยประมาณในจังหวัดสระแก้วและนครพนมโดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลด้วยเรื่องปอดอักเสบ หรือสงสัยว่ามีกรดติดเชื้อในกระแสเลือด โดยอาศัยการเพาะเชื้อจากเลือดร่วมกับการตรวจหาแอนติเจนโดยวิธี Binax rapid test พบว่าอุบัติการณ์ของโรคไอพีดีในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีที่จังหวัดสระแก้วเท่ากับ 10.6 และจังหวัดนครพนมเท่ากับ 28.9 ต่อประชากรแสนคนที่อายุต่ำกว่า 5 ปี⁷ สำหรับสถิติในโรงพยาบาลสิรินธรในช่วง 7 ปีย้อนหลัง (พ.ศ. 2546-2552) จากรวบรวมผลการเพาะเชื้อนิวโมคอคคัสให้ผลบวกจากสิ่งส่งตรวจปลอดเชื้อ พบผู้ป่วยเด็กทั้งสิ้นเพียง 4 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาล มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด 2 ราย เยื่อหุ้มสมองอักเสบ 1 ราย และปอดอักเสบรุนแรง มีลมและน้ำในช่องปอด ร่วมกับ ติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ 1 ราย (ผู้ป่วยในรายงานนี้)

ผู้ป่วยเด็กรายนี้อายุ 5 เดือน รับไว้รักษาในโรงพยาบาลด้วยเรื่องปอดอักเสบ เชื้อที่นึกถึงน่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรียมากกว่าเชื้อไวรัส เนื่องจากเด็กมีไข้สูง 3 วัน กินได้น้อย ไปรักษาที่คลินิกได้รับยาแก้ไอแอสไพรินแต่อาการไม่ดีขึ้น ยังมีอาการไข้สูงตรวจร่างกายถึงแม้จะไม่ได้ยินเสียงปอดผิดปกติ เด็กไม่หอบ แต่จากภาพถ่ายรังสีปอดพบมี minimal infiltration at right perihilar region and retrocardiac region ร่วมกับผลเลือดเม็ดเลือดขาว 31,200 เซลล์/ลบ.มม. นิวโทรฟิลร้อยละ 63 นิวโทรฟิลชนิดแบนด์ฟอร์มร้อยละ 1 จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบ เชื้อแบคทีเรียที่พบได้บ่อยในกลุ่มอายุนี้นี้ ได้แก่ *Hemophilus influenzae* (*H. influenzae*) และเชื้อ *S. pneumoniae* ได้ให้การรักษาดูด้วย ampicillin 100 มก./กก./วัน หลังได้ยา ampicillin 1 วัน อาการยังไม่ดีขึ้น ไข้ยังสูง มีอาการและอาการแสดงที่แย่ง มีปอดอักเสบรุนแรงแบบ ARDS ภาวะหายใจล้มเหลว มีลมและน้ำในช่องปอด จึงนึกถึงเชื้อ *S. pneumoniae* หรือ *H. influenzae* (non typeable และ type

B) ที่ด้อยา รองลงมาได้แก่เชื้อ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการของเชื้อหุ้มสมองอักเสบร่วมด้วย และผลย้อมกรัมจากน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยรายนี้พบเชื้อแกรมบวก รูปร่างกลม (gram positive cocci) จำนวนมาก จึงนึกถึงเชื้อ *S. pneumoniae* มากที่สุด เนื่องจาก *S. pneumoniae* เป็น สาเหตุสำคัญของเชื้อหุ้มสมองอักเสบที่พบได้บ่อยในเด็กที่ผ่านพ้นช่วงทารกแรกเกิด⁸ รองลงมาได้แก่ *S. aureus* ส่วน *H. influenza* และ *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) นึกถึงน้อย จึงได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น cefotaxime ร่วมกับยา vancomycin

ในรายนี้ การให้ cephalosporin ตั้งแต่เริ่มแรก น่าจะเหมาะสมกว่าเนื่องจากจะสามารถครอบคลุมทั้งเชื้อ *H. influenza* และ *S. pneumoniae* ที่ด้อยาได้ เนื่องจากผู้ป่วยเคยได้รับยาแก้อักเสบจากคลินิกมาทานแล้วอาการไม่ดีขึ้น และหากเชื้อไม่ด้อยาก็อาจปรับลดยาปฏิชีวนะซึ่งครอบคลุมเชื้อที่แควลงได้ภายหลังจากทราบเชื้อก่อโรคและความไวของเชื้อแล้ว (de-escalation) ในรายนี้ได้เปลี่ยนมาใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin หลังการรักษาด้วย ampicillin แล้วอาการไม่ดีขึ้น และยังคงพบอาการเชื้อหุ้มสมองอักเสบร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย cephalosporins ตั้งแต่เริ่มแรกในผู้ป่วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบ ที่สงสัยเชื้อ *S. pneumoniae* ก็ยังมีรายงานเรื่องปัญหาการรักษาไม่ได้ผลค่อนข้างบ่อย⁹ ปัจจุบันแนวโน้มนการคือด้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *S. pneumoniae* พบมากขึ้นเรื่อย ๆ¹⁰ มีรายงานโรคไอพีดี ซึ่งจำเป็นต้องรับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit; ICU) เพิ่มมากขึ้น^{9,11} อีกทั้งอาการที่พบค่อนข้างรุนแรง โดยร้อยละ 25-32 มีอาการเชื้อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 20-33 อาจจะพบรวมกับการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ร้อยละ 12-30 ปอดอักเสบร้อยละ 31-60 ข้ออักเสบติดเชื้อ ร้อยละ 1 และ cellulitis ร้อยละ 0.4¹²⁻¹³ นอกจากนี้ยังมีรายงานโรคไอพีดีที่มีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจ เนื้อเยื่อที่คอและมีไขมันในตับ (fatty liver) ภาวะแทรกซ้อนของโรค ไอพีดีได้แก่ น้ำในช่องปอดพบได้ถึงร้อยละ 40 แต่มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่มักพอที่จะเจาะตรวจ หนองในช่องปอดพบได้ร้อยละ 2 ภาวะชักร้อยละ 10 โรคสมองพิการ (cerebral palsy) ร้อยละ 4-16 และหูหนวก ร้อยละ 2-25 แต่การมีลมในปอดที่เกิดจากเชื้อนี้ยังมีรายงานน้อย¹⁴⁻¹⁸

ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดตั้งแต่แรกรับและในน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยรายนี้ขึ้นเชื้อ *S. pneumoniae* (PSSP) ซึ่งไวต่อยาหลายชนิด แต่ในผู้ป่วยรายนี้อาการและการดำเนินโรคของผู้ป่วยไม่ได้ขึ้นอยู่กับความไวของเชื้อเนื่องจากไม่ได้เป็นเชื้อด้อยา

อาการและอาการแสดงของโรคไอพีดีมีได้หลายระบบขึ้นอยู่กับบริเวณแรกที่ติดเชื้อ และการมีเชื้อในกระแสเลือดหรือไม่ ในรายนี้มีปอดอักเสบ เชื้อสามารถแบ่งตัวได้ดีในปอด ทำให้เกิดปอดอักเสบลุกลาม และมีการแพร่กระจายเข้ากระแสเลือดทำให้โลหิตเป็นพิษ และกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบสมอง และไขสันหลังทำให้เกิดอาการของเชื้อหุ้มสมองอักเสบ

ผู้ที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคไอพีดี คือ เด็กเล็กโดยเฉพาะเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เด็กที่ไม่มีนมหรือนมทำงานไม่ดี เด็กที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี เด็กที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เด็กที่เป็นโรคเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจ โรคปอด โรคไต โรคเบาหวาน เด็กที่มีน้ำไขสันหลังรั่วจากความพิการแต่กำเนิดหรือมีกะโหลกศีรษะแตก และเด็กที่ได้รับการผ่าตัดใส่วัสดุเทียมของหูชั้นใน นอกจากนี้เด็กที่อยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็ก เด็กที่อยู่กับผู้ใหญ่ที่สูบบุหรี่ และเด็กที่ไม่ได้กินนมแม่จะมีความเสี่ยงต่อโรคไอพีดีสูงกว่าปรกติด้วย¹² ผู้ป่วยรายนี้ได้ตรวจหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคไอพีดีเพิ่มเติมโดยตรวจหาภูมิต้านทานต่อเชื้อเอชไอวีและระดับอิมมูโนโกลบูลินด้วยเพื่อประเมินภาวะภูมิคุ้มกันซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยรายนี้เป็นเด็กเล็ก อายุ 5 เดือน จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อและเสี่ยงต่อการเกิดอาการที่รุนแรงแม้เชื้อไม่ได้ด้อยาก็อาจเกิดอาการรุนแรงได้ โดยเด็กไม่ได้มีภาวะเสี่ยงอื่น ๆ ไม่มีโรคประจำตัวหรือโรคเรื้อรัง ไม่ได้อยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็ก การรักษาผู้ป่วยรายนี้อาศัยประวัติ อาการและอาการแสดง ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการทำให้นึกถึงเชื้อนี้และให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมได้ทันเวลาที่ นอกจากนี้ในรายที่มีภาวะหายใจล้มเหลวชนิดรุนแรง (ARDS) การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบมาตรฐาน (conventional ventilator) แล้วไม่ดีขึ้นร่วมกับมีลมในช่องเยื่อหุ้มปอด การเปลี่ยนมาใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงทำให้ลดการเกิด ventilator associated lung injury การแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น ลด peak airway pressure ทำให้การเกิดลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดน้อยลง ทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ลดอัตราการตาย

ในประเทศไทยซีโรทัยป์ของนิวโมคอคคัสที่พบบ่อยในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ได้แก่ 23F, 6B, 14, 9V, and 19F⁹ อัตราการก่อโรคของเชื้อแต่ละซีโรทัยป์ไม่เท่ากัน การส่งตรวจซีโรทัยป์จะทำให้ทราบอัตราการก่อโรคของแต่ละซีโรทัยป์และความรุนแรงในการก่อโรค นอกจากนี้ยังช่วยให้ทราบถึงความครอบคลุมเชื้อที่ก่อโรคของวัคซีนป้องกันโรคไอพีดี ในผู้ป่วยรายนี้ได้ขอตรวจซีโรทัยป์เพิ่มเติมแต่ไม่สามารถตรวจได้

วัคซีน 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) ประกอบด้วยซีโรทัยป์ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F และ 23F) สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 2 ปีได้ดี

ตารางที่ 1 วิธีการให้วัคซีน PCV7 ในเด็กที่มีอายุต่าง ๆ¹⁹

อายุที่เริ่มฉีด	จำนวนครั้งที่ฉีด	การฉีดกระตุ้น
2-6 เดือน	PCV 3 เข็ม ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	PCV 1 เข็ม อายุ 12-15 เดือน
7-11 เดือน	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	PCV 1 เข็ม อายุ 12-15 เดือน
12-23 เดือน	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	ไม่ต้องฉีด
24-59 เดือน		
- เด็กปกติ	PCV 1 เข็ม	ไม่ต้องฉีด
- เด็กเสี่ยง	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	ฉีดกระตุ้นด้วย PS-23 1 เข็มห่างจาก PCV เข็มสุดท้าย 2 เดือนและกระตุ้นด้วย PS-23 อีกครั้งหลังจากนั้น 5 ปี
> 59 เดือน		
- เด็กเสี่ยง	PCV หรือ PS-23 1 เข็ม	กระตุ้นด้วย PS-23 1 ครั้งหลังจากนั้น 5 ปี

PCV = Pneumococcal conjugate vaccine, PS-23 = 23-valent Pneumococcal polysaccharide vaccine

และกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงขึ้นได้เมื่อฉีดซ้ำ (boosting effect) วัคซีนนี้จัดเป็นวัคซีนเสริมสำหรับเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งละ 0.5 มล. จำนวนครั้งที่ฉีดขึ้นอยู่กับอายุที่เริ่มฉีด หากเริ่มฉีดอายุ 2-6 เดือน จะฉีด 3 เข็มห่างกัน 6-8 สัปดาห์ และกระตุ้นอีก 1 เข็มเมื่ออายุ 12-15 เดือน ส่วนการให้วัคซีนในเด็กที่เริ่มฉีดซ้ำ และที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคชนิดรุนแรงสรุปดังตารางที่ 1¹⁹ การฉีดวัคซีนสามารถครอบคลุมซีโรทัยป์ที่ก่อโรครุกรานได้ร้อยละ 69 ในเด็กไทยที่อายุต่ำกว่า 2 ปี และ ร้อยละ 73.9 ในเด็กไทยที่อายุต่ำกว่า 5 ปี โดยครอบคลุมเชื้อดื้อยาเพนนิซิลลินได้ร้อยละ 89 และครอบคลุมเชื้อดื้อยา cefotaxime ได้ร้อยละ 100²⁰ การฉีดวัคซีน PCV7 ในต่างประเทศทั้งยุโรปและอเมริกาพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคไอพีดีได้จากการที่วัคซีนสามารถครอบคลุมเชื้อนี้ได้²¹⁻²⁶ สำหรับประเทศไทย PCV7 ยังเป็นวัคซีนเพื่อเลือกคือไม่ได้ฉีดทุกราย ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับการฉีดวัคซีน PCV7 มาก่อน การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ จะมีภูมิต้านทานต่อ capsular polysaccharide ที่จำเพาะต่อเชื้อซีโรทัยป์นั้น ไม่สามารถป้องกันโรคจากเชื้อซีโรทัยป์อื่นได้^{4,27} การฉีดวัคซีนหลังติดเชื้อไอพีดีแล้วเพื่อครอบคลุมซีโรทัยป์ที่ไม่ได้เป็นจึงยังมีประโยชน์ จากการศึกษาเบื้องต้นถึงความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันโรคไอพีดีในเด็กไทย โดยฉีดแก่เด็ก 166 รายในกรุงเทพมหานครที่เกิดในวันที่ 5 ธันวาคม 2550 อายุที่เริ่มฉีดอยู่ระหว่าง 3-6 เดือน พบผลข้างเคียงเพียงไข้ต่ำ ๆ หลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกและไม่พบเด็กในโครงการเจ็บป่วยด้วยโรคไอพีดีเลย

จากการติดตามเด็กเหล่านั้นตั้งแต่ได้รับวัคซีน PCV7 เข็มแรกจนถึงเข็มสุดท้าย²⁸

สรุป

เชื้อแบคทีเรีย *S. pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อรุนแรง (invasive pneumococcal disease) และโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่พบบ่อยทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา รายงานผู้ป่วยรายนี้แสดงให้เห็นถึงโรคไอพีดีที่มีอาการรุนแรงและแพร่กระจายหลายระบบทั้งปอดอักเสบรุนแรงชนิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ลมรั่วในช่องปอด น้ำในช่องปอด เยื่อหุ้มสมองอักเสบและติดเชื้อในกระแสเลือด ในผู้ป่วยเด็กเล็กมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อรุนแรง แม้จะเป็นเชื้อที่ไม่ดื้อยาก็สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อที่ลุกลามและรุนแรงได้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การฉีดวัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ในเด็กทารกและเด็กเล็กมีประโยชน์ในการป้องกันโรค อย่างไรก็ตามวัคซีนชนิดนี้มีราคาสูง การแนะนำฉีดวัคซีนชนิดนี้ยังคงต้องคำนึงถึงความชุกของโรค อัตราการก่อโรคของเชื้อแต่ละซีโรทัยป์ และการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการให้วัคซีนป้องกันโรคไอพีดีแก่เด็กทั่วไปซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณแพทย์หญิง ดลยา สุขสมปอง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสิรินธร ที่อนุญาตให้มีการเผยแพร่ผลงานนี้ และขอบคุณแพทย์ พยาบาล หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรมและหอผู้ป่วยหนักที่ช่วยในการดูแลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Schrag SJ, Beall B, Dowell S. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.6.
- Levine S, Dejsirilert S, Sangsuk L, Chantra S, Feikin DR, Dowell SF, et al. Serotypes and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae in Thailand 2002–2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 176–8.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83–93.
- Marrie TJ. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 723–40.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93–104.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red book 2006 Report of the committee on Infectious disease*. 27th ed. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 525–39.
- Baggett HC, Peruski LF, Olsen SJ, Thamthitawat S, Rhodes J, Dejsirilert S, et al. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. *Clin Infect Dis* 2009; 48 Suppl 2: S65–74.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970–6.
- Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 188–95.
- Siripongpreeda N, Hattasingh W, Thisyakorn U. Community acquired *Streptococcus pneumoniae* infection in Thailand. *Asian Biomed* 2009; 3: 117–20.
- Pierce CM, Van Saene HKF, Petros AJ. Increase in severe *S.pneumoniae* infection, requiring intensive care and a decrease in antibiotic prescribing. *Arch Dis Child* 2001; 84 suppl 1: a 10.
- Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 133–42.
- Ispahani P, Slack RC, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation. *Arch Dis Child* 2004; 89: 757–62.
- Thayyil S, Murthy VN, Thompson F. Sudden infant death due to disseminated pneumococcal infection. *Arch Dis Child* 2003; 88: 157.
- Lim LH, Lee WS, Parasakthi N. Childhood invasive pneumococcal disease: a hospital-based study from Malaysia. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 366–9.
- Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR. Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5thed. Philadelphia: Saunders (Elsevier Science); 2004. p.1204–58/90.
- Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6thed. Philadelphia, Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p.197.

18. Peter G, Klein JO. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practices of pediatric infectious diseases. 2nded. Philadelphia: Churchill Livingstone (Elsevier); 2003. p.739-46.
19. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส Pneumococcal vaccine (Pnc). ใน: อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, วรมันต์ ivaดาบ, ชนเมธ เตชะแสนศิริ, บรรณาธิการ. คู่มือวัคซีน 2010-2011. กรุงเทพฯ: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพร์ซ; 2553. หน้า 133-43.
20. Phongsamart W, Srifeungfung S, Dejsirilert S, Chatsuwana T, Nunthapisud P, Treerathaweeraphong V, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* causing invasive disease in Thai children younger than 5 years old, 2000-2005. *Vaccine* 2007; 25: 1275-80.
21. Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, Mansoor OD, Cherian T. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 365-72.
22. Tilson L, Usher C, Butler K, Fitzsimons J, O'Hare F, Cotter S, et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccinations Strategy in Ireland. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489504?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez .PubMed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum. Retrieved December 18, 2009.
23. Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009; 10: 25-38.
24. Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenamin J, Mitchell TJ, Edwards GF. Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44: 1224-8.
25. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. 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; 113(3 Pt 1): 443-9.
26. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668-74.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>. Retrieved June 10, 2010.
28. Suwannasarn O. A pilot project on safety of pneumococcal conjugate vaccine in Thai children. *Thai J Pediatr* 2009; 48: 170-2.