

نقش واکسیناسیون پنوموکوک در تغییر سروتایپ های در گردش جامعه: ریسک یا منفعت

فاطمه اشرفیان^۱، مونا سادات لاریجانی^۱، پریسا آذرنگ^۱، آمیتیس رضانی^{۱*}

۱. بخش تحقیقات بالینی انستیتوپاستور ایران

*نشانی برای مکاتبه: ramezaniamitis@gmail.com

پذیرش برای چاپ: پاییز ۱۴۰۳

دریافت مقاله: تابستان ۱۴۰۳

چکیده

استرپتوکوک پنومونیه یکی از مهم ترین عوامل عفونت های شدید تنفسی و سیستمیک در کودکان و بزرگسالان است که با بیش از ۱۰۰ سروتایپ کپسولی متنوع، چالش های جدی برای کنترل و پیشگیری از این بیماری ایجاد می کند. واکسن های کنژوگه پنوموکوک با کاهش چشمگیر شیوع سروتایپ های واکسنی و مقاومت دارویی، نقش مهمی در ارتقای سلامت عمومی ایفا کرده اند. با این حال، پدیده جایگزینی سروتایپ ها و ظهور سروتایپ های غیرواکسنی با پتانسیل بیماری زایی و مقاومت بالاتر، اثربخشی بلندمدت واکسن ها را تهدید می نماید. این مطالعه با هدف بررسی نقش واکسیناسیون در تغییر الگوی سروتایپ های پنوموکوک و پیامدهای اپیدمیولوژیک آن، به تحلیل شواهد موجود درباره دینامیک سروتایپ ها، روند مقاومت دارویی، و ضرورت پایش مستمر سروتایپ ها و به روزرسانی واکسن ها می پردازد. یافته ها نشان می دهد که علاوه بر بهبود پوشش واکسیناسیون و دسترسی در گروه های پرخطر، توسعه واکسن های نسل جدید با پوشش وسیع تر و ایمنی مخاطی و سیستمیک قوی تر، برای کنترل مؤثر بیماری های پنوموکوکی و کاهش ریسک های ناشی از تغییرات سروتایپی ضروری است.

کلمات کلیدی: واکسیناسیون، سروتایپ، استرپتوکوک پنومونیه، کودکان

مقدمه

واکسن های پلی ساکاریدی^۳ و کنژوگه^۴ پنوموکوک در سراسر دنیا مورد استفاده قرار می گیرد. واکسن پلی ساکاریدی^۳ ظرفیتی^۵ بعلاوه عدم ایمنی زایی مناسب در کودکان بدلیل ماهیت پلی ساکاریدی، عمدتاً در بزرگسالان و افراد پرخطر تجویز می شود. از سوی دیگر، واکسن های کنژوگه پنوموکوک مانند^۶،^۷ و^۸ ۱۳ ظرفیتی موجب ایمنی زایی بیشتر و پایدارتر در کودکان خردسال می شوند و به همین علت در برنامه های واکسیناسیون کودکان گنجانده شده است (۴).

در حالی که اجرای گسترده و هدفمند برنامه های واکسیناسیون منجر به کاهش شیوع سروتایپ های تحت پوشش واکسن شده، این اقدام همزمان موجب تغییرات چشمگیری در الگوی

واکسیناسیون به عنوان یکی از موثرترین اقدامات پیشگیری در بهداشت عمومی، نقش مهمی در کنترل بیماری های عفونی ایفا می کند. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، استرپتوکوک پنومونیه^۲ یکی از باکتری های بیماری زای الویت دار در انسان است که عامل اصلی بیماری های شدید تنفسی و عفونت های سیستمیک مانند ذات الریه، مننژیت و باکتری می به شمار می رود (۱). این باکتری دارای بیش از ۱۰۰ سروتایپ مختلف است که هر کدام ویژگی ها و توانایی های متفاوتی در ایجاد بیماری دارند (۲). با توجه به اهمیت بالای این عامل عفونی، توسعه واکسن های مؤثر علیه آن از اوایل قرن بیستم آغاز شده و طی چند دهه اخیر پیشرفت های چشمگیری داشته است (۳).

^۳Pneumococcal polysaccharide vaccine
^۴Pneumococcal conjugate vaccines (PCV)
^۵PPSV23
^۶PCV7
^۷PCV10
^۸PCV13

^۱World Health Organization (WHO)
^۲*Streptococcus pneumoniae*

مطالعات انجام شده در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته نشان می دهد که پس از اجرای واکسیناسیون با واکسن کنزوگه پنوموکوک، نرخ شیوع سروتایپ های واکسنی به طور قابل توجهی کاهش یافته و تعداد بستری ها در مراکز درمانی به طور چشمگیری کمتر شده است (۱۲، ۱۱). علاوه بر کاهش سروتایپ های واکسنی، واکسیناسیون نقش مؤثری در کاهش مقاومت آنتی بیوتیکی داشته و به کنترل بهتر مقاومت دارویی در جمعیت کمک می نماید (۱۳، ۱۴). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهند که واکسیناسیون در سطح جامعه، به ویژه در گروه های پرخطر، می تواند شیوع عفونت های پنوموکوکی را به طور محسوسی کاهش دهد و روند انتقال بیماری را محدود نماید (۱۵). همچنین مطالعات متعدد نشان داده اند که واکسیناسیون علاوه بر کاهش بار بیماری، منجر به کاهش هزینه های اقتصادی مرتبط با درمان و بستری در بیمارستان ها شده است (۱۶، ۱۷).

بطور کلی، واکسیناسیون علیه پنوموکوک نه تنها در کاهش بروز بیماری و مرگ و میرهای مرتبط نقش اساسی دارد، بلکه در کنترل مقاومت دارویی و کاهش بار اقتصادی و سلامت عمومی نیز تاثیرگذار است. از این رو، توسعه و اجرای سیاست های جامع واکسیناسیون همراه با پایش مستمر اثرات آن، از اولویت های کلیدی در استراتژی های سلامت عمومی به شمار می آید تا بتوان در مواجهه با چالش های موجود، حفاظت مؤثرتری از سلامت جمعیت فراهم نمود.

چالش جایگزینی سروتایپ ها پس از واکسیناسیون

جایگزینی سروتایپ ها یکی از پدیده های پیچیده و مهم پس از اجرای واکسیناسیون علیه پنوموکوک می باشد که تأثیر قابل توجهی بر تغییر سروتایپ های در گردش و الگوی بیماری های پنوموکوکی دارد. پس از اجرای واکسیناسیون گسترده در جامعه، کاهش چشمگیر سروتایپ های واکسنی^{۱۰} کلونیزه شده در نازوفارنکس کودکان واکسینه مشاهده شده است که این امر فرصت گسترش سروتایپ های غیر واکسنی^{۱۱} را فراهم می کند (۷، ۱۸). در واقع، این فرآیند به عنوان یک واکنش طبیعی جمعیتی به فشار انتخابی واکسن^{۱۲} شناخته شده و در کشورهای مختلف جهان گزارش شده است (۱۹).

در مطالعه ای که در ایالات متحده آمریکا پس از معرفی واکسن هفت ظرفیتی انجام شد، افزایش فراوانی سروتایپ های غیر واکسنی^{۱۹}، ۱، ۳ و ۷ مشاهده گردید و ۱۹ به یکی

سروتایپ های در گردش در جامعه گردیده است. این تغییرات که با کاهش قابل توجه سروتایپ های واکسنی و افزایش نسبی سروتایپ های غیر واکسنی همراه است، به بروز پدیده ای تحت عنوان «جایگزینی سروتایپ»^{۱۰} منجر شده است (۵). این پدیده می تواند پیامدهای مثبت و منفی متعددی به همراه داشته باشد؛ از یک سو موجب کاهش بار بیماری های شدید و مقاومت دارویی می شود و از سوی دیگر ممکن است سروتایپ های جدید و غیر واکسینه با ویژگی های متفاوت بیماری زایی یا مقاومت بیشتر به داروها جایگزین گردند (۶، ۷). بنابراین، بررسی دقیق نقش واکسیناسیون در تغییرات سروتایپ های در گردش، نه تنها برای ارزیابی اثربخشی واکسن ها بلکه برای پیش بینی روندهای آتی بیماری و طراحی استراتژی های بهداشتی مؤثر ضروری است. این موضوع به ویژه در کشورهای در حال توسعه که بار بیماری پنوموکوکی و دسترسی به واکسن ها متفاوت است، اهمیت ویژه ای دارد و تغییرات اپیدمیولوژیک می تواند پیامدهای گسترده ای برای سلامت عمومی به دنبال داشته باشد. از این رو، هدف این مطالعه بررسی نقش واکسیناسیون در تغییر فراوانی سروتایپ های استرپتوکوک پنومونیه در جامعه، پیامدهای احتمالی این تغییرات و چالش های پیش رو می باشد. همچنین بر اهمیت پایش مستمر سروتایپ ها و به روزرسانی واکسن ها برای حفظ اثربخشی واکسیناسیون و کاهش ریسک های ناشی از تغییرات سروتایپی تأکید شده است.

مزایای واکسیناسیون پنوموکوک در کاهش بیماری ها و

مرگ و میر ناشی از عفونت های پنوموکوکی

شواهد علمی متعددی نشان دهنده تأثیر قابل توجه واکسیناسیون در کاهش شیوع، شدت عفونت های ناشی از پنوموکوک و مرگ و میر مرتبط با آن می باشد (۸). سازمان بهداشت جهانی توصیه می کند که واکسن های کنزوگه پنوموکوک در برنامه های واکسیناسیون کودکان سراسر جهان، به ویژه در کشورهایی با نرخ بالای مرگ و میر کودکان زیر پنج سال (بیش از ۵۰ مرگ در هر ۱۰۰۰ تولد)، گنجانده شود (۹). همچنین، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری های آمریکا گزارش داده است که واکسیناسیون منجر به کاهش قابل توجه مرگ و میر ناشی از پنوموکوک در جمعیت های واکسینه شده است، که نشان دهنده نقش کلیدی واکسیناسیون در ارتقاء سلامت عمومی می باشد (۱۰).

Vaccine serotypes (VT)^{۱۰}
Non-vaccine serotypes (NVT)^{۱۱}
Selective pressure of vaccines^{۱۲}

Serotype replacement^۹

یافته است، اما با افزایش سروتایپ های غیرواکسنی، میزان کاهش بروز بیماری کمتر شده و حتی در کودکان زیر یک سال، افزایش موارد بیماری های تهاجمی پنوموکوکی غیرواکسنی مشاهده شده است (۲۴). همچنین، در گامبیا موارد ابتلا به بیماری های تهاجمی پنوموکوکی ناشی از سروتایپ های واکسنی به شدت کاهش یافت، ولی بروز بیماری های ناشی از سروتایپ های غیرواکسنی در کودکان خردسال افزایش چشمگیری داشت؛ به طوری که افزایش ۴۷ درصدی این بیماری در کودکان ۲ تا ۵۹ ماه گزارش شده است (۲۵). سه سال پس از معرفی واکسن کنژوگه ۷ ظرفیتی در انگلستان، بروز بیماری تهاجمی پنوموکوکی ناشی از سروتایپ های غیر واکسنی افزایش یافت بطوریکه سروتایپ های ۸، ۱۲ و ۹N بیش از ۴۰ درصد از موارد بیماری های تهاجمی پنوموکوکی را تشکیل می دادند (۲۲). همچنین، یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داد که بروز بیماری های تهاجمی پنوموکوکی در کودکان طی یکسال پس از واکسیناسیون نسبت به دوره پیش از واکسیناسیون، کاهش یافته و این کاهش تا هفت سال پایدار باقی مانده است؛ هرچند بروز بیماری های ناشی از سروتایپ های واکسنی کاهش یافت، اما بروز بیماری های ناشی از سروتایپ های غیرواکسنی به طور قابل توجهی افزایش یافت (۲۶).

در چندین مطالعه، توانایی سروتایپ های غیرواکسنی در ایجاد بیماری های تهاجمی پنوموکوکی مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال، مطالعه متاآنالیزی نشان می دهد که برخی سروتایپ های غیرواکسنی مانند ۱، ۷ و ۱۲ دارای پتانسیل تهاجمی بسیار بالاتری نسبت به سروتایپ ۱۹، به ویژه در کودکان زیر پنج سال، هستند؛ در حالی که سروتایپ هایی مانند ۶، ۱۵ و ۲۳ پتانسیل تهاجمی کمتری دارند. همچنین سروتایپ های ۸، ۱۲، ۲۴ و ۳۳ در بالاترین حد طیف تهاجمی قرار دارند (۲۷). مطالعه دیگری نشان داد که تعداد سروتایپ های با خاصیت تهاجمی بسیار بالا در کودکان زیر دو سال پس از معرفی واکسن کنژوگه ۱۳ ظرفیتی کاهش یافته است، اما سروتایپ های ۱۲ و ۲۴ همچنان پتانسیل تهاجمی بالایی پس از واکسیناسیون از خود نشان داده اند (۲۸). در ژاپن، فراوانی سروتایپ ۱۲ به طور قابل توجهی افزایش یافته و در نمونه های بیماری های تهاجمی بطور فراوان شناسایی شده است (۲۹). همچنین، چندین مطالعه نشان داد که موارد بیماری های تهاجمی پنوموکوکی و ایزوله های مقاوم به

از سروتایپ های غالب تبدیل شد (۲۰). همچنین، مطالعه ای در انگلستان طی سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۳ نشان داد که کلونیزاسیون با سروتایپ های واکسنی پس از واکسیناسیون کاهش یافته است (۲۱). در مطالعه انجام شده توسط [Ladhani](#) و همکاران، نشان داده شد که هر دو واکسن ۷ و ۱۳ ظرفیتی تأثیر عمده ای در کاهش بار بیماری تهاجمی پنوموکوکی در انگلستان و ولز داشته اند، هرچند افزایش فراوانی برخی سروتایپ های غیرواکسنی نیز گزارش شده است (۲۲). مطالعه [Kandasamy](#) و همکاران نشان داد که فراوانی کلونیزاسیون پنوموکوک پس از واکسیناسیون پایدار بوده، در حالی که سروتایپ های غیرواکسنی پس از واکسیناسیون افزایش یافته اند (۲۳). همچنین، مطالعه ای در ایران بر روی کودکان زیر پنج سال واکسینه شده با واکسن ۱۳ ظرفیتی فایزر و کودکان غیرواکسینه نشان داد که واکسیناسیون منجر به افزایش سروتایپ های غیرواکسنی مانند سروتایپ ۱۵ در گروه واکسینه و همچنین کاهش سروتایپ های واکسنی شده، در حالی که در کودکان غیرواکسینه فراوانی سروتایپ های واکسنی بیشتر بوده است (مقاله در دست بررسی).

به طور کلی، جایگزینی سروتایپ می تواند سلامت عمومی را تحت تأثیر قرار دهد، زیرا سروتایپ های غیرواکسنی ممکن است دارای پتانسیل بیماری زایی بالاتر و مقاومت دارویی بیشتری باشند که روند درمان را پیچیده تر می کند. افزایش فراوانی این سروتایپ ها می تواند بار بیماری را حتی در جمعیت های واکسینه شده افزایش دهد و ضرورت به روزرسانی واکسن ها و توسعه واکسن هایی با پوشش گسترده تر را برجسته سازد. از این رو، پایش دقیق و مستمر این پدیده و بهره گیری از واکسن های نوین برای بهبود استراتژی های واکسیناسیون از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

افزایش بیماری های تهاجمی پنوموکوکی^۳ پس از معرفی واکسن پنوموکوک

واکسن کنژوگه پنوموکوک در کوتاه مدت سبب کاهش قابل توجه بروز بیماری های تهاجمی پنوموکوکی می شود و این کاهش برای چند سال پایدار می ماند. در حالیکه، در بلندمدت، شیوع سروتایپ های غیرواکسنی به طور قابل توجهی افزایش می یابد. بطور مثال، مطالعه ای در آلمان نشان داد که موارد مننژیت و سایر بیماری های تهاجمی پنوموکوکی دو سال پس از اجرای واکسیناسیون کنژوگه ۱۳ ظرفیتی کاهش چشمگیری

مقاومت دارویی و ویژگی های ژنتیکی و فنوتیپی متنوعی است که می تواند در گسترش ژنوتیپ های متابولیکی مؤثر باشد و افزایش پوشش واکسن ها ممکن است در کنترل این پدیده ناکافی باشد. این تغییرات متعدد فراتر از جایگزینی سروتایپ بوده و می تواند اثربخشی واکسن را کاهش داده و گسترش مقاومت دارویی را تشدید نماید (۳۷).

یافته های حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان می دهد که واکسن های کنژوگه پنوموکوک در کاهش میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در سروتایپ های واکسنی مؤثر بوده اند، اما همزمان افزایش شیوع سروتایپ های غیر واکسنی مقاوم به آنتی بیوتیک و دارای پتانسیل بیماری زایی پس از معرفی واکسن گزارش شده است (۶، ۷). همچنین، در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که فراوانی سروتایپ ۱۹B نیز پس از معرفی واکسن کنژوگه ۷ ظرفیتی در جمعیت افزایش یافته و به یکی از سروتایپ های غالب تبدیل شده است (۳۸). مطالعات ژنومیک متعددی نشان داده اند که سروتایپ ۱۹B از طریق نوترکیبی ژنتیکی، ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک و عوامل بیماری زایی را از سروتایپ های واکسنی کسب کند. این امر موجب شده است که سروتایپ ۱۹B علاوه بر افزایش فراوانی، مقاومت آنتی بیوتیکی بالاتری نیز داشته باشد و به چالشی جدی در درمان عفونت های پنوموکوکی تبدیل شود (۴۰، ۳۹).

بدون شک، آنتی بیوتیک ها و واکسن ها ابزارهای قدرتمندی در کنترل عفونت های پنوموکوکی هستند اما استفاده مکرر و گسترده از آنتی بیوتیک ها منجر به ایجاد فشار انتخابی و گسترش سریع مقاومت چند دارویی در پنوموکوک می شود. مطالعات نشان داده اند که فراوانی سروتایپ ۱۹B مقاوم به چنددارو در کشورهای در حال توسعه به دلیل استفاده نادرست و بی رویه آنتی بیوتیک ها افزایش یافته است (۴۱). مطالعه ای که توسط Mott و همکاران بر تعیین فراوانی سروتایپ های پنوموکوک مقاوم به آنتی بیوتیک پس از معرفی واکسن کنژوگه ده ظرفیتی انجام شد، نشان داد که شیوع سروتایپ ۱۹B افزایش یافته و این افزایش با مقاومت آنتی بیوتیکی همراه بوده است (۴۲). همچنین، افزایش سروتایپ های غیر واکسنی مقاوم به پنی سیلین پس از معرفی واکسن ۱۳ ظرفیتی گزارش شده است که منجر به کاهش اثربخشی این واکسن در برابر سویه های مقاوم شده است (۴۳). در مطالعه دیگری نیز افزایش سروتایپ های غیر واکسنی مقاوم به پنی سیلین مانند ۱۵B، ۳۵B و ۲۳B در کودکان ایرلندی مشاهده شد که نشان دهنده افزایش شیوع بیماری تهاجمی پنوموکوکی مرتبط با

آنتی بیوتیک پس از واکسیناسیون افزایش یافته اند که سروتایپ ۱۲B نقش مهمی در این روند ایفا کرده است (۳۰، ۳۱).

بطور کلی، این تغییرات نشان دهنده اهمیت پایش اپیدمیولوژیک و مولکولی سروتایپ های غیر واکسنی است تا بتوان روند تغییرات سروتایپی و ویژگی های بیماری زایی آن ها را بهتر درک و مدیریت کرد و استراتژی های واکسیناسیون را بهینه نمود.

تغییرات ژنتیکی و فنوتیپی ناشی از واکسیناسیون پنوموکوک

تغییرات ژنتیکی و فنوتیپی ناشی از واکسیناسیون پنوموکوک یکی از پیچیده ترین و مهم ترین پیامدهای اپیدمیولوژیک پس از تزریق واکسن در جمعیت های انسانی است که فراتر از فرایند جایگزینی سروتایپ ها می باشد. باکتری پنوموکوک دارای توانایی بسیار بالایی در تبادل قطعات DNA با سایر سویه ها است (۳۲). این نوترکیبی ژنتیکی و انتقال افقی ژن ها موجب می شود که باکتری در مواجهه با فشارهای محیطی، از جمله فشار انتخابی ناشی از واکسیناسیون، خود را تطبیق داده و اجزای متابولیک و عوامل ویروالانس را از سروتایپ های واکسنی به سروتایپ های غیر واکسنی منتقل کند (۳۳-۳۵). این پدیده که به «تغییر متابولیک ناشی از واکسن» معروف است، منجر به ظهور سروتایپ های غیر واکسنی با خاصیت بیماری زایی و مقاومت دارویی مشابه یا حتی قوی تر از سروتایپ های واکسنی شده و چالش های جدیدی در کنترل بیماری های پنوموکوکی ایجاد نماید (۳۶).

بطور مثال، در مطالعه ای که در مالوی بر روی توالی یابی کل ژنوم و دسته بندی ژنوتیپ های متابولیکی ۲۸۰۴ ایزوله پنوموکوک از نازوفارنکس کودکان ۴ تا ۸ سال پس از معرفی واکسن کنژوگه ۱۳ ظرفیتی انجام شد، نشان داده شد که سویه های پنوموکوک با ژنوتیپ های متابولیکی، پروفایل های بیماری زایی و مقاومت آنتی بیوتیکی متفاوتی ظاهر می شوند. تست های آزمایشگاهی و مدل های حیوانی نشان داد که ایزوله های پنوموکوک با ژنوتیپ های متابولیکی جدید دارای خصوصیات متفاوتی در زمینه رشد، همولیز، عفونت اپیتلیال و کلونیزاسیون هستند. این یافته ها بیانگر آن است که پس از معرفی واکسن کنژوگه ۱۳ ظرفیتی، دینامیک جمعیت پنوموکوک تغییر یافته و منجر به تضعیف کنترل بیماری توسط واکسن و تسهیل گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی شده است. در واقع، جمعیتی با بار بیماری بالا و تحت تأثیر واکسن، دارای

واکسیناسیون مؤثر و کنترل بیماری های پنوموکوکی ضروری است. مطالعات ژنومیک و اپیدمیولوژیک در این زمینه می توانند در پیش بینی روندهای آینده و به روزرسانی واکسن ها مؤثر باشند تا اثربخشی واکسیناسیون حفظ شده و ریسک های ناشی از تغییرات سروتایپی کاهش یابد.

استراتژی های بهینه سازی واکسیناسیون پنوموکوک

اگرچه معرفی واکسن های پلی ساکارییدی و کنژوگه پنوموکوکی منجر به کاهش قابل توجه بروز بیماری های تهاجمی پنوموکوکی شده است، اما ظهور سروتایپ های غیرواکسنی و غیرقابل تایپ که با افزایش بیماری های تهاجمی و مقاومت آنتی بیوتیکی همراه هستند، چالشی جدی محسوب می شود (۴۷). علاوه بر این، هزینه بالای تولید واکسن های پنوموکوکی و ایمنی زایی ناکافی آن ها، به ویژه در مواجهه با بیش از ۱۰۰ سروتایپ کپسولی متنوع، توسعه واکسن های با پوشش گسترده تر را دشوار و پرهزینه کرده است. بنابراین، ضرورت دارد واکسن های جدیدی با پوشش دهی وسیع تر، ایمنی زایی مخاطی و سیستمیک، و توانایی حذف کلونیزاسیون بینی و پیشگیری از بیماری های تهاجمی توسعه یابند.

در این راستا، واکسن های بر پایه پروتئین که شامل پروتئین های ویروالانس پنوموکوک با توالی های محافظت شده و مقرون به صرفه هستند، به عنوان یکی از کاندیدهای اصلی مطرح شده اند. مطالعات متعددی پروتئین هایی مانند پروتئین سطحی A^{۱۶} پنمولیزین^{۱۷}، پروتئین سطحی C پنوموکوک^{۱۸} و چسبندگی سطحی A پنوموکوک^{۱۹} را به عنوان اهداف واکسن بررسی کرده اند (۴۸-۵۱). همچنین، واکسن های سلول کامل پنوموکوک^{۲۰} که حاوی تمام آنتی ژن های پروتئینی بدون نیاز به خالص سازی هستند، گزینه ای مقرون به صرفه برای کشورهای در حال توسعه محسوب می شوند. مطالعات نشان داده اند که واکسن های سلول کامل پنوموکوک مانند واکسن های کشته شده^{۲۱} یا زنده ضعیف شده^{۲۲} قادر به ایجاد ایمنی همورال

سروتیپ های غیرواکسنی و افزایش سویه های غیر حساس به آنتی بیوتیک های مختلف پس از اجرای واکسیناسیون با واکسن کنژوگه پنوموکوکی ۷ و ۱۳ ظرفیتی بود (۴۴). بنابراین، با توجه به افزایش فراوانی سروتایپ های مقاوم به پنی سیلین در طی دهه گذشته، کنترل مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها و پیشگیری از ظهور سروتیپ های غیرواکسنی مقاوم به پنی سیلین از ضرورت های حوزه سلامت عمومی به شمار می آید.

پدیده مهم دیگر در این زمینه، تغییر کپسول^{۱۱} است؛ فرآیندی که طی آن ژن های کدکننده کپسول باکتری که عامل اصلی تعیین سروتایپ بشمار می رود، از طریق نوترکیبی بین سروتایپ های مختلف جابه جا می شود (۳۳). این تغییر موجب می شود که سویه ای با ویژگی های بیماری زایی و مقاومت مشابه، سروتایپ خود را به سروتایپ غیرواکسنی تغییر دهد و از پوشش واکسن فرار کند. در واقع، این پدیده حتی در شرایط پوشش دهی بالای واکسن موجود در سبد واکسیناسیون کشور می تواند منجر به استمرار شیوع سویه های بیماری زا در جمعیت شود. به عنوان مثال، مطالعه ای بر روی ۶۱۶ ایزوله پنوموکوک کلونیزه شده در نازوفارنکس کودکان نشان داد که واکسیناسیون با واکسن کنژوگه پنوموکوک ۷ ظرفیتی باعث تغییر در فراوانی ژنوتیپ های پنوموکوک موجود در جمعیت شده و ترانسفورماسیون نقش مهمی در تغییر کپسول به سروتایپ های غیرواکسنی و ظهور مقاومت دارویی ایفا می کند (۴۵).

در مطالعه ای که بر روی ژنوم ۶۷۲ ایزوله پنوموکوک کلونیزه شده در نازوفارنکس کودکان زیر ۴ سال انجام شد، نشان داد که وجود چند سروتایپ در کلون های واکسنی پیش از اجرای واکسیناسیون نقش مهمی در روند جایگزینی سروتایپ های غیرواکسنی دارد. این یافته می تواند به پیش بینی سروتایپ های غیرواکسنی که در فرآیند جایگزینی پس از واکسیناسیون نقش ایفا می کنند کمک کرده و همچنین تأثیر احتمالی جایگزینی بر مقاومت دارویی مرتبط با کلون ها را نشان دهد. از آنجا که جایگزینی سروتایپ تحت تأثیر زمینه ژنتیکی کلون ها است، شناسایی کلون های واکسنی که در معرض جایگزینی هستند در ارزیابی تأثیر مقاومت دارویی و عوامل ویروالانس مانند کپسول سروتایپ های غیرواکسنی مفید می باشد. این یافته ها می تواند در انتخاب واکسن های کنژوگه پنوموکوک یا طراحی

واکسن هایی با پوشش گسترده تر برای جمعیت های مختلف کاربرد داشته باشد (۴۶).

به طور کلی، پایش مستمر تغییرات ژنتیکی و فنوتیپی جمعیت پنوموکوک پس از واکسیناسیون برای طراحی استراتژی های

^{۱۶} Pneumococcal surface protein A (PspA)

^{۱۷} Pneumolysin (ply)

^{۱۸} Pneumococcal surface protein C (PspC)

^{۱۹} Pneumococcal surface adhesin A (PsaA)

^{۲۰} Whole-Cell Vaccines

^{۲۱} Killed Whole-Cell Vaccine

^{۲۲} Live Attenuated Whole-Cell Vaccines

توسعه واکسن های نوین با ایمنی زایی مخاطی و سیستمیک بیشتر و توانایی حذف کلونیزاسیون بینی، از اهداف اصلی تحقیقات آینده محسوب می شود (۵۹).

روش های نوین طراحی واکسن شامل واکسن های زنده ضعیف شده با جهش های هدفمند و واکسن های پروتئینی مبتنی بر نواحی آنتی ژنی محافظت شده است (۶۰). استفاده از حامل های نانوذرات و ذرات شبه باکتری برای تقویت پاسخ ایمنی نیز از رویکردهای نویدبخش در این حوزه به شمار می رود (۶۱).

در نهایت، ساخت واکسن پنوموکوک کارآمد نیازمند همکاری های بین المللی، سرمایه گذاری مستمر در پژوهش، به روزرسانی برنامه های واکسیناسیون و اتخاذ سیاست های هوشمند در مصرف آنتی بیوتیک ها است تا بتوان بیشترین اثربخشی را در مقابله با تغییرات اپیدمیولوژیک و سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک ها به دست آورد.

نتیجه گیری

بررسی حاضر نشان می دهد که واکسیناسیون پنوموکوک، به ویژه با واکسن های کنژوگه، تاثیر چشمگیری در کاهش بار بیماری های تهاجمی و مرگ و میر ناشی از /ستریتوکوک پنومونیه داشته است. با این حال، پدیده جایگزینی سروتایپ ها و ظهور سروتایپ های غیرواکسنی با پتانسیل بیماری زایی و مقاومت دارویی بالا، چالش های جدیدی را در کنترل این بیماری ایجاد کرده است. تغییرات ژنتیکی و فنوتیپی پنوموکوک تحت فشار انتخابی واکسن و مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها، منجر به ظهور سویه های مقاوم و کاهش اثربخشی واکسن های موجود شده است. بنابراین، پایش مستمر اپیدمیولوژیک، به روزرسانی واکسن ها متناسب با تغییرات سروتایپی و مقاومت دارویی، توسعه واکسن های نوین با پوشش وسیع تر و ایمنی مخاطی و سیستمیک قوی تر، و ارتقای آگاهی عمومی و دسترسی به واکسن ها در گروه های پرخطر، باید در اولویت برنامه های سلامت عمومی قرار گیرد. همچنین، سیاست گذاری در مصرف آنتی بیوتیک ها و همکاری های بین المللی برای تحقیق و توسعه واکسن های جدید، نقش کلیدی در کنترل آینده بیماری های پنوموکوکی خواهد داشت.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام میکنند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

و سلولار مؤثر در مدل های حیوانی هستند (۵۲، ۵۳). به عنوان مثال، اصلاحاتی مانند جایگزینی ژن اتولایزین با ژن مقاومت کانامایسین و تولید واکسن های جدید با کاهش اتولیز و افزایش ایمنی در مراحل بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۵۴). همچنین، واکسن زنده ضعیف شده یافته بر پایه حذف ژن *pep27* در سویه D39، توانسته است در مدل های حیوانی از کلونیزاسیون بینی، بیماری های تهاجمی و عفونت های ثانویه محافظت نماید (۵۲، ۵۵). در مطالعه ای که واکسن سلول کامل کشته شده پنوموکوک به صورت درمانی در موش های نوزاد کلونیزه شده با پنوموکوک مورد ارزیابی قرار گرفت، مشاهده شد که یک دوز از این واکسن، بار کلونیزاسیون پنوموکوک را به طور قابل توجهی کاهش می دهد و پاسخ ایمنی قوی نسبت به آنتی ژن های سطحی پنوموکوک ایجاد می کند. همچنین، در مدل دارای عفونت همزمان اوتیت میانی، یک دوز واکسن موجب کاهش عفونت گوش میانی شد و در مدل دو دوز، ریزش^{۲۳} پنوموکوک از نازوفارنکس کاهش یافت. این یافته ها نشان می دهد که واکسن سلول کامل کشته شده قادر است بار پنوموکوک در نازوفارنکس و گوش میانی را کاهش داده و ریزش باکتری را محدود کند، که این امر به ویژه در مناطق با شیوع بالای کلونیزاسیون پنوموکوک در کودکان و کشورهای کم درآمد و متوسط، اهمیت فراوانی دارد (۵۶).

علاوه بر توسعه واکسن، به روزرسانی مستمر برنامه های واکسیناسیون بر اساس داده های اپیدمیولوژیک و الگوهای مقاومت دارویی از مهم ترین سیاست های کنترل بیماری به شمار می رود. این به روزرسانی ها باید شامل زمان بندی مناسب، شناسایی سروتایپ های غالب و تمرکز بر جمعیت های پرخطر باشد (۵۷).

چشم انداز آینده واکسیناسیون با واکسن پنوموکوک

پیشرفت های اخیر در توسعه واکسن های پنوموکوکی، از جمله واکسن های کنژوگه با پوشش وسیع تر و واکسن های مبتنی بر آنتی ژن های غیرکپسولی، نقش مهمی در کاهش شیوع سروتایپ های غیرواکسنی، مقاومت آنتی بیوتیکی و بیماری های تهاجمی پنوموکوکی ایفا کرده اند. پایش مستمر اپیدمیولوژیک و تطابق واکسن ها با تغییرات سروتایپی و الگوهای مقاومت دارویی برای حفظ اثربخشی واکسیناسیون ضروری است. با وجود این، پوشش واکسیناسیون در گروه های پرخطر همچنان پایین است و افزایش آگاهی عمومی و بهبود دسترسی به واکسن ها از اولویت های مهم به شمار می رود (۵۸). همچنین،

REFERENCE

۱. WHO. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 [Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>].
۲. Ganaie FA, Saad JS, Lo SW, McGee L, Bentley SD, van Tonder AJ, et al. Discovery and characterization of pneumococcal serogroup 36 capsule subtypes, serotypes 36A and 36B. *Journal of Clinical Microbiology*. 2023;61(4):e00024-23.
۳. Grabenstein J, Klugman K. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18:15-24.
۴. Westerink MJ, Schroeder Jr HW, Nahm MH. Immune responses to pneumococcal vaccines in children and adults: rationale for age-specific vaccination. *Aging and disease*. 2011;3(1):51.
۵. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries, Europe. *Emerging infectious diseases*. 2022;28(1):127.
۶. Obolski U, Lourenço J, Thompson C, Thompson R, Gori A, Gupta S. Vaccination can drive an increase in frequencies of antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(12):3102-7.
۷. Watkins ER, Kalizang'Oma A, Gori A, Gupta S, Heyderman RS. Factors affecting antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* following vaccination introduction. *Trends in Microbiology*. ۲۰۲۲;۳۰(۱۲):۱۱۳۵-۴۵.
۸. Chen C, Ang G, Akksilp K, Koh J, Scott JAG, Clark A, et al. Re-evaluating the impact and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine introduction in 112 low-income and middle-income countries in children younger than 5 years: a modelling study. *The Lancet Global Health*. ۲۰۲۴;۱۲(۹):e۱۴۸۵-e۹۷.
۹. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals] ۲۰۲۴ Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/pneumonia>.
۱۰. CDC. Pneumococcal Vaccination 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccines/index.html>].
۱۱. Hayashi Y, Shrestha D, Raya G, Shrestha R, Morimoto K, Parry C, et al., editors. P-619. Effectiveness of the 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV10) on Hospital Admission due to Pneumonia among Nepalese Children. *Open Forum Infectious Diseases*; 2025: Oxford University Press US.
۱۲. Wanyana MW, Migisha R, King P, Bulage L, Kwesiga B, Kadobera D, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine among children < 5 years, Uganda, 2014–2021. *PLOS Global Public Health*. 2025;5(1):e0002980.
۱۳. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet Microbe*. ۲۰۲۱;۲(۹):e450-e60.
۱۴. CDC. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/php/drug-resistance/index.html>].
۱۵. Lagousi T, Papadatou I, Strempas P, Chatzikalil E, Spoulou V. Pneumococcal immunization strategies for high-risk pediatric populations worldwide: one size does not fit all. *Vaccines*. ۲۰۲۱;۹(۱۲):۱۳۹۰.

۱۶. Balanuta A-M, Bujor D, Paraschiv A, Horodisteanu-Banuh A, Revenco N. Cost-effectiveness analysis of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to children under 5 years of age in the Republic of Moldova. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2025;98(1):111.
۱۷. Wang C, Su L, Mu Q, Gu X, Guo X, Wang X. Cost-effectiveness analysis of domestic 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for children under 5 years of age in mainland China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(7):2241-8.
۱۸. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018;36(50):7744-5۲.
۱۹. Oliveira GS, Oliveira MLS, Miyaji EN, Rodrigues TC. Pneumococcal vaccines: past findings, present work, and future strategies. *Vaccines*. 2021;9(11):1338.
۲۰. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):429-3۶.
۲۱. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*. 2017;35(9):1293-8.
۲۲. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):441-5۱.
۲۳. Kandasamy R, Voysey M, Collins S, Berbers G, Robinson H, Noel I, et al. Persistent circulation of vaccine serotypes and serotype replacement after 5 years of infant immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United Kingdom. *The Journal of infectious diseases*. ۲۰۲۰; ۲۲۱ (۸) : ۱۳۶۱-۷۰.
۲۴. Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine*. 2018;36(4):572-7.
۲۵. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(6):703-1۱.
۲۶. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS medicine*. 2013;10(9):e100151.
۲۷. Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C, et al. The relative invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2۰۱۸-۳۶۸: (۵) ۷۷; ۰۱۸
۲۸. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*. ۲۰۱۵; ۳۳ (۴۶) : ۶۱۷۸-۸۵.
۲۹. Monali R, De Vita E, Mariottini F, Privitera G, Lopalco P, Tavošchi L. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in Italy 2007–2017: **Surveillance challenges and epidemiological changes**. *Epidemiology & Infection*. 2020;148:e187.
۳۰. Ohkusu M, Takeuchi N, Ishiwada N, Ohkusu K. Clonal spread of serotype 12F ST4846 *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(9):1383-9۰.
۳۱. Du Q-q, Shi W, Yu D, Yao K-h. Epidemiology of non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* before and after universal administration of pneumococcal conjugate vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(12):5628-37.

- ۳۲ Bracco RM, Krauss MR, Roe AS, MacLeod CM. Transformation reactions between pneumococcus and three strains of streptococci. *The Journal of Experimental Medicine*. ۱۹۵۷;۱۰۶(۲):۲۴۷.
- ۳۳ Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, McGee L, Von Gottberg A, Liñares J, et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *The Journal of infectious diseases*. ۲۰۱۳;۲۰۷(۳):۴۳۹-۴۹.
- ۳۴ Mitchell PK, Azarian T, Croucher NJ, Callendrello A, Thompson CM, Pelton SI, et al. Population genomics of pneumococcal carriage in Massachusetts children following introduction of PCV-13. *Microbial genomics*. 2019;5(2):e000252.
- ۳۵ Johnson CN, Wilde S, Tuomanen E, Rosch JW. Convergent impact of vaccination and antibiotic pressures on pneumococcal populations. *Cell chemical biology*. 2024;31(2):195-2۰۶.
- ۳۶ Watkins ER, Penman BS, Lourenço J, Buckee CO, Maiden MC, Gupta S. Vaccination drives changes in metabolic and virulence profiles of *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS pathogens*. ۲۰۱۵;۱۱(۷):e۱۰۰۵۰۳۴.
- ۳۷ Obolski U, Swarthout TD, Kalizang'oma A, Mwalukomo TS, Chan JM, Weight CM, et al. The metabolic, virulence and antimicrobial resistance profiles of colonising *Streptococcus pneumoniae* shift after PCV13 introduction in urban Malawi. *Nature Communications*. 2023;14(1):7477.
- ۳۸ Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert R-R, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert review of vaccines*. ۲۷-۱۰۰۷: (۱۰) ۱۶;۲۰۱۷.
- ۳۹ Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, Quail MA, Burton J, Van Der Linden M, et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *science*. 2011;331(6016):430-4.
- ۴۰ Ruiz García Y, Nieto Guevara J, Izurieta P, Vojtek I, Ortega-Barriá E, Guzman-Holst A. Circulating clonal complexes and sequence types of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A worldwide: the importance of multidrug resistance: a systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*. ۲۰۲۱;۲۰(۱):۴۵-۵۰.
- ۴۱ Kim SH, Song J-H, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(3):1418-26.
- ۴۲ Mott M, Caierão J, Cunha G, Del Maschi M, Pizzutti K, d'Azevedo P, et al. Emergence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* after PCV10 associated with a ST320 in adult population, in Porto Alegre, Brazil. *Epidemiology & Infection*. 2019;147:e93.
- ۴۳ Bao Y, Wang Q, Yao K, Xie G, Gao W, Huang L, et al. The changing phenotypes and genotypes of invasive pneumococcal isolates from children in Shenzhen during 2013-2۰۱۷. **Vaccine**. ۲۰۱۹;۳۷.۵۵-۷۲۴۸: (۴۹)
- ۴۴ Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections and vaccine failures in children in Ireland from the postvaccine era from 2007 to 2018. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(4):339-4۴.
- ۴۵ Croucher NJ, Finkelstein JA, Pelton SI, Mitchell PK, Lee GM, Parkhill J, et al. Population genomics of post-vaccine changes in pneumococcal epidemiology. *Nature genetics*. 2013;45(6):656-6۳.
- ۴۶ Gladstone RA, Devine V, Jones J, Cleary D, Jefferies JM, Bentley SD, et al. Pre-vaccine serotype composition within a lineage signposts its serotype replacement—a carriage study over 7 years following pneumococcal conjugate vaccine use in the UK. *Microbial genomics*. 2017;3(6):e000119.
- ۴۷ Ramos B, Vadlamudi NK, Han C, Sadarangani M. Future immunisation strategies to prevent *Streptococcus pneumoniae* infections in children and adults. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025.
- ۴۸ Briles D, Paton J, Mukerji R, Swiatlo E, Crain M. Pneumococcal vaccines. *Microbiology spectrum*. 2019;7(6):10.1128/microbiolspec. gpp3-0028-۲۰۱۸.

- . ۴۹ Lagousi T, Basdeki P, Routsias J, Spoulou V. Novel protein-based pneumococcal vaccines: assessing the use of distinct protein fragments instead of full-length proteins as vaccine antigens. *Vaccines*. 2019;7(1):9.
- . ۵۰ Principi N, Esposito S. Development of pneumococcal vaccines over the last 10 years. *Expert opinion on biological therapy*. 2018;18(1):7-17.
- . ۵۱ Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines : changing the paradigm. *Expert review of vaccines*. 2017;16(12):1181-90.
- . ۵۲ Kim S-J, Seon SH, Luong TT, Ghosh P, Pyo S, Rhee D-K. Immunization with attenuated non-transformable pneumococcal pep27 and comD mutant provides serotype-independent protection against pneumococcal infection. *Vaccine*. 2019;37(1):90-8.
- . ۵۳ Gonçalves VM, Dias WO, Campos IB, Liberman C, Sbrogio-Almeida ME, Silva EP, et al. Development of a whole cell pneumococcal vaccine: BPL inactivation, cGMP production, and stability. *Vaccine*. 2014. ۲۰-۱۱۱۳: (۹) ۳۲ ;
- . ۵۴ Lu Y-J, Yadav P, Clements JD, Forte S, Srivastava A, Thompson CM, et al. Options for inactivation, adjuvant, and route of topical administration of a killed, unencapsulated pneumococcal whole-cell vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010;17(6):1005-1۲ .
- . ۵۵ Seon SH, Choi JA, Yang E, Pyo S, Song MK, Rhee D-K. Intranasal immunization with an attenuated pep27 mutant provides protection from influenza virus and secondary pneumococcal infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 201۰. ۴۰-۶۳۷: (۴) ۲۱۷ ; ۸
- . ۵۶ Manning J, Manna S, Dunne EM, Bongcaron V, Pell CL, Patterson NL, et al. Immunization with a whole cell vaccine reduces pneumococcal nasopharyngeal density and shedding, and middle ear infection in mice. *Vaccine*. 2024;42(7):1714-22.
- . ۵۷ Weeks R, Dhaliwal BK, Huber J, Nabia S, Al-Shaikh AaF, Chokephaibulkit K, et al. Policy perspectives on the sustainable introduction of pneumococcal conjugate vaccines in middle-income countries. *medRxiv*. 2024:2024.06. 07.24308483.
- . ۵۸ Campling J, Vyse A, Liu H-H, Wright H, Slack M, Reinert R-R, et al. A review of evidence for pneumococcal vaccination in adults at increased risk of pneumococcal disease: risk group definitions and optimization of vaccination coverage in the United Kingdom. *Expert Review of Vaccines*. ۲۰۲۳;۲۲(۱):۷۸۵-۸۰۰ .
- . ۵۹ Cheliotis K. Identifying novel pneumococcal pneumonia vaccine candidates: Liverpool School of Tropical Medicine; 2022 .
- . ۶۰ Dhawale P, Shah S, Sharma K, Sikriwal D, Kumar V, Bhagawati A, et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in low-and middle-income countries of South Asia: Do we need to revisit the pneumococcal vaccine strategy? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. ۲۰۲۵;۲۱(۱):۲۴۶۱۸۴۴ .
- . ۶۱ Masomian M, Ahmad Z, Ti Gew L, Poh CL. Development of next generation Streptococcus pneumoniae vaccines conferring broad protection. *Vaccines*. 2020;8(1):132 .