

**FAKTOR RISIKO KOLONISASI *Streptococcus pneumoniae* PADA
NASOFARING ANAK**

*RISK FACTORS OF NASOPHARYNGEAL COLONIZATION BY *Streptococcus
pneumoniae* IN CHILDREN*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Disusun untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1

kedokteran umum

AZILZAL RASINI

G2A 906 001

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

FAKTOR RISIKO KOLONISASI *Streptococcus pneumoniae* PADA NASOFARING ANAK

Azilzal Rasini¹, Helmia Farida²

ABSTRAK

Latar belakang: Anak-anak merupakan sumber kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring dan merupakan sumber penularan terhadap orang manusia. Penelitian ini bertujuan mencari faktor risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring anak.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara *cross sectional* terhadap 199 orang anak usia 6-60 bulan dari 16 kecamatan di wilayah Semarang. Data diambil dengan melakukan swab nasofaring dan kuesioner kemudian dilakukan isolasi dan inkubasi pada inkubator CO₂ 5% dengan suhu 37°C selama 48 jam pada media agar darah, dan media MacConkey. Identifikasi dilakukan dengan tes optochin. Data diolah dengan menggunakan uji *Chi-Square/Fisher* dan dilakukan perhitungan rasio prevalensi faktor-faktor risiko kolonisasi nasofaring oleh *S.pneumoniae*.

Hasil: Prevalensi subjek terkolonisasi *S.pneumoniae* adalah 43.2%. Pada faktor risiko usia didapatkan RP=0.886, dan 95%CI=0.500-1.568, riwayat ASI RP=0.437, dan 95%CI=0.151-1.263, paparan rokok RP=0.654, dan 95%CI=0.364-1.174 serta kepadatan rumah RP=0.680, dan 95%CI=0.387-1.195.

Simpulan: Usia, riwayat ASI, paparan rokok, dan kepadatan rumah bukan merupakan faktor risiko dari kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring anak.

Kata kunci: Faktor risiko, kolonisasi *S.pneumoniae*

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum Fakultas Kedokteran Undip

²Staf pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Undip

RISK FACTORS OF NASOPHARYNGEAL COLONIZATION BY *Streptococcus pneumoniae* IN CHILDREN

ABSTRACT

Background: Children is a source of nasopharyngeal colonization by *S.pneumoniae* and can spread to the human kind. Main of this study is to search the risk factors of nasopharyngeal colonization by *S.pneumoniae* in children.

Methods: An observasional analytic study with cross sectional at 199 children who 6-60 months old in Semarang province. Data has been collected by nasopharynx swab and questionnaire then it isolated and incubated at CO₂ 5% incubator in 37°C within 48 hours on Blood Agar plate, and MacConkey plate. Identification has been done with Optochin Test. Data has been processed using Chi-Square Test/Fisher and then undergo to search the prevalence ratio of risk factors of nasopharyngeal colonization by *S.pneumoniae*.

Results: The prevalence of *S.pneumoniae* colonized subject is 43.2%. The risk factor of age founded RP=0.886, and 95%CI=0.500-1.568, breast feeding RP=0.437, and 95%CI=0.151-1.263, cigarette expose RP=0.654, and 95%CI=0.364-1.174, and crowded place RP=0.680, and 95%CI=0.387-1.195.

Conclusion: Age, breast feeding, cigarette expose, and crowded place are not the risk factors of nasopharyngeal colonization by *S.pneumoniae* in children.

Key words: risk factors, *S.pneumoniae* colonization

PENDAHULUAN

Streptococcus pneumoniae secara normal berada di dalam rongga hidung dan tenggorokan anak-anak dan dewasa yang sehat. Memang tidak seluruh individu akan menderita penyakit ini, tetapi saat dalam tubuh seseorang sudah terjadi kolonisasi bakteri, maka dia akan menjadi pembawa sekaligus penyebar penyakit melalui partikel udara, misalnya pada saat bersin atau batuk serta kontak tubuh. *Streptococcus pneumoniae*, yang juga dikenal sebagai *Pneumococcus*, adalah bakteri Gram positif, dienkapsulasi diakui sebagai penyebab penting pneumonia, meningitis dan sepsis di seluruh dunia. Mikroorganisme ini biasanya membentuk flora normal dalam rongga nasofaringeal manusia. Ini sangat penting karena individu yang secara asimtomatik terkolonisasi dengan *S. pneumoniae* berperan sebagai reservoir bagi penularan orang ke orang.

Kolonisasi *Pneumococcus* asimtomatik dari saluran pernapasan bagian atas adalah lazim di sebagian besar populasi manusia, dengan tingkat melebihi 50% pada anak-anak ≤ 1 tahun ¹. Sementara lebih sering terjadi pada anak-anak, *Pneumococcus* pada orang dewasa telah didokumentasikan dengan baik ². Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa jangka waktu kolonisasi di kebanyakan individu adalah sementara, biasanya berlangsung 4-12 minggu ^{3,4}. Mekanisme yang mendasari pembentukan dan kolonisasi dari *Pneumococcus* ini tidak dipahami dengan baik. Studi terbaru menunjukkan bahwa radang paru asimtomatik menginduksi mukosa lokal dan sistemik respon imun seluler di manusia ^{5,6}. Selanjutnya dari organisme

tergantung pada kehadiran sel CD4 pada saat infeksi ⁷⁻⁹, menunjukkan yang sebelumnya tidak dikenal dan peran penting untuk lengan selular respon kekebalan dalam mengendalikan patogen ini.

Bakteri ini bersifat patogen dan dapat menginfeksi anak-anak maupun dewasa, dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia seperti contohnya pada penyakit pneumonia. Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO), di Asia Pasifik dilaporkan 98 balita meninggal karena pneumonia setiap jam. Pneumonia dikatakan sebagai *forgotten disease* (penyakit yang terlupakan), dan merupakan penyakit yang berakibat kematian pada anak-anak dan balita serta tergolong *silent killer*. Studi terbaru tentang penyakit ini yang dipresentasikan bulan lalu dalam Simposium Internasional Keenam tentang Penyakit *Pneumococcus* dan yang terkait dengan *Pneumococcus* (ISPPP) di Reykjavik, Islandia, Juni 2008 memastikan bahwa anak-anak di Asia Pasifik, khususnya Indonesia memiliki risiko yang tinggi terhadap infeksi *Pneumococcus* dengan angka kematian yang cukup tinggi.

Hal itu dibuktikan dari dua studi, yang dilakukan *International Vaccine Institute* (IVI) bekerja sama dengan RSUD Sanglah di Denpasar dan RSUD Dr. Soetomo di Surabaya. Penelitian tersebut diselenggarakan untuk mendapatkan data kasus klinis meningitis, sepsis dan pneumonia dalam periode Januari hingga Desember 2006. Di Denpasar 82% dari 448 pasien balita di Kota Denpasar, Distrik Bagung dan Gianyar terjangkit pneumonia. Sedangkan studi kedua di Surabaya yang mengevaluasi 680 pasien balita ditemukan kasus pneumonia sebanyak 77% dari jumlah keseluruhan pasien. Sebanyak 118 anak diantaranya meninggal dunia. Beberapa penelitian telah

dilakukan mengenai transmisi penyebaran *S.pneumoniae* pada rumah tangga. Kebanyakan menyatakan bahwa anak-anak adalah sumber transmisi penyebaran *S.pneumoniae* pada orang dewasa dalam keluarga tersebut¹⁰⁻¹⁴. Walaubagaimanapun ini masih menjadi kontroversi menganggap pentingnya transmisi diantara keluarga sebagai suatu cara penyebaran¹⁵.

Maka dari itu penelitian ini dilakukan untuk mencari faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi kolonisasi di nasofaring dari penduduk Indonesia khususnya di wilayah Semarang, dengan tujuan utama meneliti faktor-faktor risiko dari *Streptococcus pneumoniae* khususnya pada nasofaring anak. Hasil dari penelitian ini sangat penting untuk laboratorium mikrobiologi dalam analitik dan post-analitik untuk menentukan proses uji diagnostik mikrobiologi terhadap penderita yang dicurigai terinfeksi saluran pernafasan dan dalam memilih pengobatan antibiotik yang sesuai.

METODE

Penelitian dilakukan di wilayah Semarang dengan mengambil secara acak apusan swab nasofaring dari 16 kecamatan untuk setiap kecamatan masing-masing 1-2 Rukun Tetangga (RT). Masalah penelitian ini adalah mengetahui hubungan faktor risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring anak. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian dilakukan sepanjang bulan Maret sehingga April 2010.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah terdiri dari anak-anak sehat yang berumur diantara 6 bulan sehingga 5 tahun yang bertempat tinggal di wilayah Semarang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu anak-anak sehat yang berusia diantara 6 bulan sehingga 5 tahun. Populasi yang mempunyai riwayat mengkonsumsi antibiotik dalam kurun waktu 2 hari terakhir, mempunyai lesi pada daerah mukosa nasal, mengalami infeksi saluran pernapasan sewaktu pengambilan sampel dan tidak kooperatif merupakan kriteria eksklusi dalam penelitian ini.

Perhitungan jumlah besar sampel menggunakan perhitungan sampel tunggal untuk uji hipotesis proporsi suatu populasi sehingga didapatkan sampel minimal sebanyak 138 orang. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *systematic random sampling*, dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 199 orang. Variabel bebas yang diuji pada penelitian ini adalah usia, riwayat ASI, paparan rokok, dan kepadatan rumah dan variabel tergantung adalah kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring anak. Data penelitian ini diperoleh dengan melakukan pengambilan swab nasofaring dan

pertanyaan kuesioner. Setelah dilakukan pengambilan swab, dalam waktu 48 jam bakteri ditanam dalam media agar darah dan media MacConkey untuk dilakukan isolasi primer. Setelah itu dilakukan inkubasi pada inkubator CO₂ 5% dengan suhu 37°C selama 24 jam. Kemudian, identifikasi kultur bakteri dilakukan dengan menggunakan tes optochin. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan program *SPSS 15.0 for Windows* dan uji menggunakan uji *Chi-Square/Fischer* dan ratio prevalensi.

HASIL

Subjek sampel penelitian dipilih berdasarkan syarat-syarat inklusi yaitu anak-anak sehat yang tinggal di wilayah Semarang dan berusia antara 6 bulan sehingga 60 bulan dan didapatkan 244 subjek. Namun dari 244 subjek tersebut, sebanyak 45 subjek telah dieksklusi karena tidak memenuhi data kuesioner. Hasilnya sebanyak 199 subjek penelitian telah diambil yang memenuhi syarat-syarat inklusi dan eklusi yang ada. Dilihat dari kateristik distribusi subjek penelitian menurut usia dengan jenis kelamin didapatkan proporsi subjek laki-laki hampir sama dengan subjek perempuan sesuai dengan gambar 1.



Gambar 1. Distribusi subjek penelitian menurut usia dengan jenis kelamin

Gambar 2 dapat diketahui prevalensi kolonisasi *S.pneumoniae* pada anak. Hasil tersebut mendapatkan sejumlah 43.2% anak-anak telah terkolonisasi *S.pneumoniae* dari 199 orang sampel.



Gambar 2. Prevalensi kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*

Pada tabel 1 memperlihatkan distribusi faktor risiko terhadap kolonisasi nasofaring. Penelitian ini mengambil usia subjek dengan rentang 6 bulan sehingga 60 bulan dan dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu subjek 6-23 bulan dan 24-60 bulan. Bagi faktor risiko riwayat ASI dibagi menjadi yang mendapat ASI eksklusif maupun non eksklusif dan tidak mendapat ASI. Begitu juga dengan faktor risiko paparan rokok dibagi kepada terpapar asap rokok dan yang tidak terpapar. Kepadatan rumah dibedakan kepada padat yaitu $\leq 4\text{m}^2/\text{orang}$ dan yang kurang padat yaitu $> 4\text{m}^2/\text{orang}$.

Tabel 1. Distribusi faktor risiko terhadap kolonisasi nasofaring

Distribusi faktor risiko		Kolonisasi nasofaring				RP	95%CI
		<i>S.pneumoniae</i>		non <i>S.pneumoniae</i>			
		Jumlah	%	Jumlah	%		
usia	≤ 24 bulan	36	18.1	44	22.1	0.886	0.500-1.568
	> 24 bulan	50	25.1	69	34.7		
Riwayat ASI	tidak mendapat ASI	81	40.7	99	49.7	0.437	0.151-1.263
	mendapat ASI	5	2.5	14	7.0		

Paparan rokok	tidak terpapar	58	29. 1	65	32.7	0.654	0.364-1.174
	terpapar	28	14. 1	48	24.1		
Kepadatan rumah	$\leq 4.5\text{m}^2/\text{orang}$	44	22. 1	47	23.6	0.680	0.387-1.195
	$> 4.5\text{m}^2/\text{orang}$	42	21. 1	66	33.2		

Merujuk tabel 1 distribusi usia pada usia 24-60 bulan dan tidak terkolonisasi *S.pneumoniae* memiliki persentase tertinggi 34.7% sedangkan yang paling rendah persentase adalah pada usia 6-23 bulan yang terkolonisasi *S.pneumoniae* yaitu 18.1%. Untuk riwayat ASI terlihat 99 subjek (49.7%) diberikan ASI dan tidak terkolonisasi *S.pneumoniae*. Hanya 5 orang (2.5%) terkolonisasi *S.pneumoniae* walaupun tidak diberikan ASI. Menurut tabel di atas diketahui bahwa sekitar 61.8% anak-anak telah terpapar dengan asap rokok dan hanya 29.1% anak-anak yang terkolonisasi *S.pneumoniae* sedangkan sekitar 32.7% anak-anak bebas dari kolonisasi tersebut. Selain dari itu, kepadatan setiap ruangan juga mempengaruhi kolonisasi *S.pneumoniae*. Ini dapat ditunjukkan dengan proporsi tertinggi dan terendah dari variable kapasitas rumah adalah pada ruang yang luas dengan terkolonisasi maupun tidak terkolonisasi *S.pneumoniae* adalah 33.2% dan 21.1%.

Berdasarkan analisis secara multivariat dapat dilihat pada tabel 2. Analisis multivariat terhadap faktor risiko riwayat ASI, paparan rokok dan kepadatan rumah dengan kolonisasi dilakukan dengan menggunakan uji regresi logistik.

Tabel 2. Hubungan multivariat faktor risiko dengan kolonisasi

Faktor risiko	RP	95%CI
Riwayat ASI	0.375	0.127-1.107
Paparan rokok	0.586	0.321-1.069
Kepadatan rumah	0.609	0.341-1.089

Hasil dari analisa multivariat seperti pada tabel 3 tersebut memperlihatkan kekuatan hubungan antara kolonisasi dengan kepadatan rumah yang memiliki nilai hubungan terbesar PR=0.609 diikuti dengan paparan rokok OR=0.586 dan yang terkecil adalah riwayat ASI OR=0.375. Namun secara statistik bivariat maupun mutivariat menunjukkan tidak ada hubungan antara riwayat ASI, paparan rokok, dan kepadatan rumah terhadap kolonisasi *S.pneumoniae*.

PEMBAHASAN

Setelah dilakukan analisis didapatkan dari 199 anak yang dengan rentang usia antara 6 bulan sehingga 60 bulan, didapatkan prevalensi 43.2% terkolonisasi *S.pneumoniae*. Penelitian Gili Regev-Yochay et al. mempunyai hasil data yang hampir sama dengan penelitian ini yaitu 43.0% dari subjek yang berusia 40 bulan dan

kurang telah terkolonisasi *Streptococcus pneumoniae*¹⁶ walaupun secara demografi tempat tinggal dan sosial mempunyai perbedaan yang nyata.

Faktor risiko juga berperan terhadap kolonisasi *S.pneumoniae* pada anak. Contohnya seperti usia, menurut penelitian terdahulu pembawa *Pneumococcus* dari anak-anak telah dilaporkan bahwa anak < 2 tahun mempunyai persentase lebih tinggi 2 kali lipat dari anak yang lebih tua (Woolfson et al., 1997). Hasil penelitian ini bertentangan dengan hasil penelitian ini yaitu anak-anak usia > 2 tahun memiliki persentase lebih tinggi yaitu 22.6% berbanding dengan anak usia ≤ 2 tahun (20.6%). Rata-rata interaksi antara anak-anak di Semarang khususnya yang muda dan yang lebih tua lebih sering terjadi sehingga meningkatkan kemungkinan terjadi transmisi antara anak-anak yang muda ke anak-anak yang lebih tua. Ini dapat dibuktikan dengan tingginya presentase anak-anak yang lebih tua terkolonisasi *S.pneumoniae*.

Pada penelitian ini, peneliti mendapatkan hasil hubungan yang tidak bermakna antara riwayat ASI dengan kolonisasi. Pada penelitian yang telah dilakukan di India Selatan yang menemukan pemberian kolustrum pada anak usia 2 bulan, lebih terkolonisasi dari anak yang tidak diberikan kolustrum¹⁷, tetapi variabel yang diteliti pada penelitian ini berbeda yaitu lebih kepada pemberian ASI tersebut bukan kolustrum pada anak. Berbeda dengan penelitian ini yaitu peneliti lebih melihat faktor riwayat pemberian ASI eksklusif atau non eksklusif pada anak bukannya kolustrum saja. Penelitian ini mencakup usia yang lebih luas yaitu 6-60 bulan sedangkan di India Selatan hanya pada usia anak 2 bulan. Tetapi menurut Nicola Principi et al.

Menyatakan bahwa pemberian ASI tidak memberikan hubungan yang signifikan terhadap kolonisasi nasofaring anak yang sehat.

Pada penelitian ini didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara paparan rokok dengan kolonisasi. Hal ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yakni bayi yang dilahirkan oleh ibu yang kurang pendidikan dan anak terpapar ≥ 20 batang rokok sehari meningkatkan risiko kolonisasi pada anak yang berusia 2 bulan¹⁷. Penelitian terdahulu menggunakan paparan rokok yang lebih terinci jumlah batang rokok sedangkan pada penelitian ini hanya melihat anak-anak terpapar paparan asap rokok atau tidak dan tidak menghitung frekuensi terpapar asap rokok tersebut dalam sehari. Ini dapat memberi perbedaan yang nyata antara anak yang terpapar hanya beberapa batang dengan anak yang terpapar lebih dari 20 batang dalam sehari. Selain itu anak-anak yang digunakan pada penelitian terdahulu menggunakan anak usia 2 bulan sebagai subjek peneliti sedangkan pada penelitian ini menggunakan rentang usia anak 6-60 bulan. Rentang usia yang luas diduga menjadi perancu dalam menentukan hubungan antara anak yang terpapar atau tidak karena perbedaan usia dan pola sosialisasi anak-anak tersebut. Diketahui anak-anak yang lebih tua lebih aktif bersosialisasi dengan masyarakat dibandingkan dengan anak-anak yang muda sehingga ada kemungkinan mengalami paparan rokok lebih tinggi dari yang hanya tinggal di dalam kawasan rumah saja.

Transmisi penularan antara anggota keluarga mempunyai beberapa faktor seperti susunan tempat tidur, kurang ventilasi atau hygiene telah diteliti sejak dari 40

tahun dahulu, tetapi hanya kepadatan rumah menunjukkan prevalensi yang tinggi terhadap terjadinya kolonisasi¹⁸. Penelitian ini dengan tujuan mencari hubungan antara kepadatan rumah dengan kolonisasi *S.pneumoniae* telah melakukan pertanyaan berupa kuesioner dengan mencari jumlah anggota keluarga yang tinggal di rumah, jumlah kamar dan luas kamar. Variabel-variabel ini dihitung lalu dibagikan ke dalam 2 variabel yaitu dengan kepadatan $\leq 4\text{m}^2/\text{orang}$ (padat) dan $> 4\text{m}^2/\text{orang}$ (kurang padat). Hasil dari penelitian ini mendapati tidak ada perbedaan yang bermakna antara kepadatan rumah dengan kolonisasi. Derege Kebede memperlihatkan peningkatan risiko dari infeksi saluran pernapasan bawah dengan peningkatan jumlah orang (>5 tahun) yang berkongsi kamar tidur dengan anak-anak < 5 tahun¹⁸. Berbeda dengan kriteria pada penelitian ini yang melihat kepadatan rumah berbanding dengan luas kamar dari kamar subjek dengan jumlah penghuni. Informasi yang kurang lengkap dan tidak akurat dari subjek juga mempengaruhi hasil dari analisis dikarenakan pengambilan data dilakukan secara pertanyaan kuesioner kepada ibu bapa subjek dan tidak secara langsung mengukur luas kamar rumah. Selain itu banyak dari keluarga responden memiliki kamar kontrakan yang disewakan sehingga jumlah penghuni rumah sering berubah-ubah dan mempengaruhi perhitungan kepadatan rumah.

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil dari penelitian ini secara bivariat maupun multivariat memperlihatkan bahwa usia, riwayat ASI, paparan rokok dan kepadatan rumah tidak merupakan faktor risiko dari kolonisasi *Streptococcus pneumoniae* pada anak.

Diharapkan pada penelitian lebih lanjut, subjek diteliti pada orang dewasa untuk mengetahui faktor risiko apa saja menyebabkan terkolonisasi *S.pneumoniae* pada orang dewasa. Penelitian ini juga hendaknya menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya dengan faktor risiko yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Austrian R. Some aspects of the *Pneumococcal* carrier state. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18 (Suppl A):35-45.
2. Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an

explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis.* 2006;193:1487-1494.

3. Hill PC, Cheung YB, Akisanya A, Sankareh K, Lahai G, Greenwood BM et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian infants: a longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2008;46:807-814.
4. Hogberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Pneumococci*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:948-952.
5. McCool TL, Cate TR, Moy G, Weiser JN. The immune response to *Pneumococcal* proteins during experimental human carriage. *J Exp Med.* 2002; 195:359-365.
6. Zhang Q, Bernatoniene J, Bagrade L, Pollard AJ, Mitchell TJ, Paton JC et al. Serum and mucosal antibody responses to *Pneumococcal* protein antigens in children: relationships with carriage status. *Eur J Immunol.* 2006;36:46-57.
7. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thompson CM, Anderson PW, Lipsitch M. CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to *Pneumococcal* colonization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:4848-4853.
8. Trzcinski K, Thompson CM, Srivastava A, Basset A, Malley R, Lipsitch M. Protection against nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* is mediated by antigen-specific CD4+ T cells. *Infect Immun.* 2008;76:2678-2684.

9. van Rossum AM, Lysenko ES, Weiser JN. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in a murine model. *Infect Immun*. 2005;73:7718-7726.
10. Dowling JN, Sheehe PR, Feldman HA. Pharyngeal *Pneumococcal* acquisitions in "normal" families: a longitudinal study. *J Infect Dis*. 197;124:9-17.
11. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JM. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*. 1975;132:55-61.
12. Leino T, Auranen K, Jokinen J, Leinonen M, Tervonen P, Takala AK. *Pneumococcal* carriage in children during their first two years: important role of family exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 200;20:1022-7.
13. Kazuhiko Hoshino, Hiroshi Watanabe, Rinya Sugita, Norichika Asoh, Simon Angelo Ntabaguzi, Kiwao Watanabe et al. High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4357-9.
14. Shimada, J., N. Yamanaka, M. Hotomi, M. Suzumoto, A. Sakai, K. Ubukata et al. Household transmission of *Streptococcus pneumoniae* among siblings with otitis media. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1851-3.

- 15.** Borer A., H. Meirson, N. Peled, N. Porat, R. Dagan, D. Fraser et al. Antibiotic-resistant *Pneumococci* carried by young children do not appear to disseminate to adult members of a closed community. *Clin Infect Dis.* 2001;33:436–44.
- 16.** Gili Regev-Yochay MD; Ron Dagan MD; Meir Raz MD; Yehuda Carmeli MD, MPH; Bracha Shainberg PhD; Estela Derazne MSc; Galia Rahav MD; Ethan Rubinstein MD. Association Between Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. *JAMA.* 2004;292:716-720.
- 17.** Coles, Christian L, Kanungo, Reba, Rahmathullah, Latkshmi MBBS et al. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2001;20(3):289-295.
- 18.** Brimblecombe FSW, Cruickshank R, Masters PL, Reid DD, Stewart GT. Family studies of respiratory infections. *Br Med J.* 1958;1:119–28.