



**FAKTOR RISIKO KOLONISASI PENICILLIN-NONSUSCEPTIBLE
Streptococcus pneumoniae (PNSP) PADA NASOFARING BALITA DAN
DEWASA SEHAT**

RISK FACTORS FOR NASOPHARYNGEAL COLONIZATION OF PENICILLIN NON-
SUSCEPTIBLE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IN HEALTHY CHILDREN & ADULTS

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran
umum**

Yuliana Yunarto

G2A006206

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

FAKTOR RISIKO KOLONISASI PENICILLIN-NONSUSCEPTIBLE *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) PADA NASOFARING BALITA DAN DEWASA SEHAT

Yuliana Yunarto¹, Tri Nur Kristina²

ABSTRAK

Latar belakang: *S.pneumoniae* merupakan salah satu penyebab pneumonia yang menimbulkan kematian terbanyak balita. Kolonisasi pada nasofaring merupakan faktor utama patogenesis penyakit invasif *S.pneumoniae*. Resistensi *S.pneumoniae* terhadap penisilin sangat tinggi di berbagai negara. Penelitian ini bertujuan mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan kolonisasi *S.pneumoniae* yang tidak sensitif terhadap penisilin pada nasofaring balita dan dewasa sehat.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross-sectional*. Data diambil pada Maret-April 2010 dari 497 balita dan dewasa sehat di 16 kecamatan di Semarang. Data yang diambil ialah usapan nasofaring dan kuisioner. Spesimen yang diperoleh diisolasi, diidentifikasi, kemudian dilakukan skrining uji kepekaan antibiotik dengan cakram oxacillin. Analisis data untuk faktor risiko dilakukan dengan rasio prevalensi.

Hasil: Data yang lengkap dan dapat dianalisis sejumlah 408. Prevalensi kolonisasi *S.pneumoniae* sebesar 26% dan kolonisasi Penicillin-Nonsusceptible *S.pneumoniae* (PNSP) sebesar 7%. Paparan dengan asap rokok berhubungan dengan kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring dewasa sehat. Faktor risiko yang diteliti tidak ada yang berhubungan dengan kolonisasi PNSP pada nasofaring balita dan dewasa sehat.

Simpulan: Prevalensi kolonisasi PNSP mengalami peningkatan bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di Lombok pada tahun 1997. Menghindari paparan dengan asap rokok mungkin dapat mengurangi angka kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring, namun hal tersebut perlu diteliti lebih lanjut.

Kata kunci: PNSP, faktor risiko, kolonisasi nasofaring

¹ Mahasiswa program pendidikan S1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Mikrobiologi FK Undip

**RISK FACTORS FOR NASOPHARYNGEAL CARRIAGE OF PENICILLIN-
NONSUSCEPTIBLE *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) IN HEALTHY CHILDREN AND
ADULTS**

ABSTRACT

Background: *S.pneumoniae* is the most significant bacterial cause of community-acquired pneumonia among children worldwide. Nasopharyngeal carriage plays the essential role in pathogenesis of pneumococcal invasive diseases. For the past decades the resistance rates to penicillin has been increased. This is a study of the risk factors associated with nasopharyngeal carriage of Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) in healthy children and adults.

Methods: This is a cross-sectional study conducted in March-April 2010 in 16 districts in Semarang, 497 children and adults were recruited. We collected nasopharyngeal samples and questionnaires to get demographic data, data on antibiotic consumption, family and household data, history of middle ear infection, and history of chronic respiratory diseases. Nasopharyngeal samples were assessed by standard procedures to identify *S.pneumoniae*. Oxacillin disk were used for screening of penicillin resistance.

Results: Of 497 samples, 408 were considered qualified to be analyzed. A number of 108 (26%) carried *S.pneumoniae*, and 28 (7%) were non-susceptible to penicillin. Exposure to cigarette smoke was the only risk factors found to be associated with nasopharyngeal carriage of *S.pneumoniae* in healthy adults. No risk factors found to be associated with healthy children and adults carrying PNSP in this study.

Conclusions: The prevalence rate of PNSP carriage is increasing compared to the past study conducted in Lombok, Indonesia. Avoiding exposure to cigarette smoke might reduce the risk of nasopharyngeal carriage of *S.pneumoniae*, further study is required.

Keywords: PNSP, risk factors, nasopharyngeal colonization

PENDAHULUAN

S.pneumoniae menyebabkan infeksi pneumokokus invasif yang sering menyerang bayi baru lahir hingga usia 2 tahun, frekuensinya menurun pada remaja dan dewasa kemudian meningkat pada dewasa usia lanjut diatas 65 tahun¹. Pneumonia merupakan salah satu penyakit yang paling sering disebabkan oleh kuman *S.pneumoniae*. Pneumonia menjadi penyebab tertinggi kematian anak-anak (1,8 juta balita meninggal akibat pneumonia setiap tahunnya atau 20% dari total angka kematian balita di seluruh dunia)². Di Indonesia pneumonia menduduki urutan ke-8 penyakit utama penyebab kematian menurut DTD di rumah sakit di Indonesia pada tahun 2006, dengan jumlah kasus pneumonia pada balita mencapai 21,52% pada tahun 2007³.

Kolonisasi pneumokokus pada nasofaring merupakan faktor utama dalam patogenesis penyakit invasive pneumokokus. Koloni *S.pneumoniae* didapatkan pada 5%-10% orang dewasa sehat, sedangkan pada anak-anak yang sehat prevalensinya lebih tinggi yaitu 20%-40%¹. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pneumokokus dapat dengan mudah ditransmisikan dalam lingkungan keluarga, biasanya dari kakak ke adik maupun antar anggota keluarga lainnya⁴. Faktor risiko yang paling mempengaruhi kolonisasi pneumokokus pada nasofaring remaja antara lain riwayat menderita infeksi saluran napas atas, riwayat otitis media, dan riwayat rhinitis^{5,6}. Riwayat asma juga merupakan faktor risiko penting terhadap terjadinya penyakit pneumokokus invasif⁷. Sebuah penelitian yang dilakukan di Brazil membuktikan bahwa remaja yang menderita penyakit asma cenderung menjadi karier pneumokokus⁵. Penelitian lain membuktikan adanya asosiasi pajanan terhadap asap rokok dengan status karier pneumokokus pada anak-anak maupun ibunya⁸, serta kontak dengan perokok sebagai faktor risiko terjadinya penyakit meningokokal pada remaja⁹. Sedangkan merokok merupakan faktor utama yang berpengaruh terhadap terjadinya infeksi pneumokokus invasif pada orang dewasa yang imunokompeten¹⁰.

Dalam beberapa dekade terakhir, *S. pneumoniae* yang tidak sensitif terhadap berbagai golongan antibiotik telah menjadi masalah kesehatan global yang cukup serius. Prevalensi *S. pneumoniae* yang tidak sensitif terhadap obat-obatan antibiotik semakin meningkat di berbagai belahan dunia¹¹⁻¹⁴. *S. pneumoniae* juga telah menjadi tidak sensitif terhadap beberapa golongan antibiotik seperti beta-laktam, makrolid, tetrasiklin dan golongan inhibitor folat, serta

fluorokuinolon^{12,13,15,17,18}. Kuman yang tidak sensitif terhadap antibiotik menyebabkan gagalnya respon terhadap terapi yang diberikan sehingga mengakibatkan lamanya masa sakit menjadi lebih panjang, meningkatnya biaya pengobatan dan meningkatkan resiko kematian. Semakin lama pasien dirawat di rumah sakit, maka frekuensi pajanan terhadap obat-obatan antibiotik juga meningkat, hal ini dapat menimbulkan resiko menurunnya sensitifitas kuman. Kuman yang tidak sensitif terhadap antibiotik pilihan pertama menyebabkan penggantian terapi dengan obat-obatan antibiotik pilihan kedua atau ketiga yang lebih mahal dan lebih toksik. Pasien maupun personel rumah sakit dapat menjadi sumber transmisi kuman yang tidak sensitif terhadap antibiotik. Hal ini akan lebih mudah terjadi pada lingkungan tempat tinggal yang padat. Pasien-pasien yang baru mendapat perawatan di rumah sakit dapat menjadi sumber transmisi kuman yang tidak sensitif pada komunitas masyarakat, terutama anggota keluarga yang tinggal dalam satu rumah.

Berbagai studi menunjukkan strain kuman penicillin non-susceptible *S.pneumoniae* (PNSSP) lebih banyak ditemukan pada bayi dan anak-anak dibanding pada orang dewasa⁶. Beberapa studi terdahulu telah mengidentifikasi faktor risiko yang mempengaruhi kolonisasi PNSSP pada nasofaring balita antara lain riwayat konsumsi antibiotik, riwayat menderita otitis media akut, riwayat menderita infeksi saluran napas atas, serta riwayat sering berobat ke dokter. Penelitian mengenai faktor risiko kolonisasi PNSSP pada orang dewasa masih jarang dilakukan. Penelitian kali ini dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor risiko apa saja yang berhubungan dengan kolonisasi PNSSP pada nasofaring balita dan dewasa sehat.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional* yang dilaksanakan pada bulan Februari-April 2010 di 16 kecamatan di kota Semarang. Populasi yang diteliti balita sehat usia 6 bulan-5 tahun dan dewasa sehat usia 45 tahun ke atas sebanyak 497 sampel. Adapun kriteria sehat disini ialah tidak terdapat lesi pada mukosa nasal, tidak sedang menderita infeksi saluran napas sewaktu dilakukan pengambilan spesimen, tidak sedang mengkonsumsi antibiotik dalam 2 hari terakhir, serta kooperatif dalam penelitian.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer yang diperoleh melalui kuisioner dan pertanyaan-pertanyaan yang berkaitan yang ditanyakan langsung kepada subyek serta hasil pemeriksaan kultur spesimen nasofaring. Pertanyaan yang ditanyakan melalui kuisioner antara lain data demografi, riwayat konsumsi antibiotik, riwayat kontak dengan anggota keluarga yang baru dirawat di rumahsakit 6 bulan terakhir, riwayat menderita otitis media pada kelompok usia balita, adanya pajanan terhadap asap rokok di lingkungan rumah, serta kebiasaan merokok dan riwayat menderita penyakit paru obstruktif kronik pada kelompok usia dewasa.

Pengambilan spesimen usapan nasofaring dilakukan dengan menggunakan swab. Subyek dalam posisi kepala menengadah 30° kemudian swab dimasukkan ke dalam hidung sampai nasofaring dan diputar selama 5 detik. Spesimen usapan dimasukkan ke dalam media amies, kemudian diberi kode (nama dan tanggal pengambilan spesimen).

Isolasi primer dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi FK Undip dengan *Streak-plate Technique* pada media agar darah. Hasil isolasi kemudian diinkubasi pada inkubator CO₂ 5%. Pengamatan dilakukan setiap 24 jam, yang diamati antara lain koloni dari segi ukuran, warna, bentuk, tepi, peninggian, adanya hemolisis, dan lakukan tes optochin. Bila terdapat zona kehijauan di sekitar koloni serta hasil tes optochin positif maka koloni diidentifikasi sebagai *S.pneumoniae* dan dilanjutkan dengan skrining sensitifitas terhadap penisilin dengan menggunakan cakran antibiotic oxacillin. Zona inhibisi <20 mm dianggap tidak sensitif, kemudian dilanjutkan uji sensitifitas dengan menggunakan PG E-test.

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer SPSS 15.0 *for Windows*. Analisis data dilakukan dengan menggunakan rasio prevalensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari total 497 sampel (244 bayi dan balita, serta 253 orang dewasa) hanya 408 data yang dapat dianalisis karena kelengkapan dan kesesuaian data, yang terdiri atas 100 orang bayi (usia 6 bulan-24 bulan), 93 orang anak balita (usia 2 tahun-5 tahun), dan 215 orang dewasa usia di atas 45 tahun hingga 70 tahun di 16 kecamatan di kota Semarang [Tabel 1].

TABEL 1. Demografi populasi penelitian

Kecamatan	Balita (n)	Dewasa (n)	Total
1. Tugu	4	4	8
2. Semarang barat	17	23	40
3. Ngaliyan	12	14	26
4. Semarang utara	20	22	42
5. Mijen	8	7	15
6. Semarang timur	11	13	24
7. Gunung pati	9	11	20
8. Gajah mungkur	10	14	24
9. Genuk	10	8	18
10. Semarang tengah	13	15	28
11. Banyumanik	5	18	31
12. Gayamsari	15	10	25
13. Pedurungan	17	19	36
14. Candisari	8	11	19
15. Semarang selatan	9	13	22
16. Tembalang	17	13	30
Total	193	215	408

Prevalensi kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring didapatkan sebesar 26% dari keseluruhan populasi, dengan prevalensi pada balita sehat lebih tinggi yakni sebesar 45% dibandingkan dewasa sehat sebesar 10% [Tabel 2]. Penelitian yang dilakukan Yochai GR *et al* di Israel juga mendapatkan angka prevalensi karier *S.pneumoniae* pada anak-anak lebih tinggi yakni sebesar 53% dibandingkan dengan orang dewasa sebesar 4%, demikian pula di Jepang^{19,20}. Salah satu hal yang dapat menjelaskan ialah adanya antibodi terhadap *S.pneumoniae* pada orang dewasa yang pembentukannya dipacu oleh transmisi kuman tersebut dari anak-anak mereka^{21,22}.

TABEL 2. Prevalensi kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring balita dan dewasa sehat di kota Semarang

Populasi	Karier <i>S.pneumoniae</i>	
	n/total	%
Balita	86/193	45
Dewasa	21/215	10
Total	107/408	26

Penelitian ini menunjukkan hubungan pajanan terhadap asap rokok sebagai faktor risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring dewasa sehat [Tabel 3]. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di negara-negara lain mengenai pajanan asap rokok sebagai faktor risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring^{5,8}. Penelitian yang dilakukan oleh Coen *et al* menjelaskan bahwa pada individu yang sering terpapar asap rokok mengalami kerusakan beberapa komponen sistem imun pada mukosa saluran napas atas yang didemonstrasikan secara *in vitro*⁹. Pada kelompok balita sehat, pajanan asap rokok tidak berhubungan dengan kolonisasi *S.pneumoniae*. Salah satu alasan yang dapat menjelaskan ialah kemungkinan pajanan asap rokok pada orang dewasa tidak hanya didapatkan di lingkungan rumah tetapi juga di lingkungan kerja serta lingkungan pergaulan seperti misalnya dalam acara arisan-arisan warga.

TABEL 3. Faktor risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring balita dan dewasa sehat

	Kolonisasi		Prevalence ratio (PR)	95% CI
	Positif	Negatif		
Balita				
Pajanan asap rokok*			1,144	0,816-1,604
Pernah**	57	65		
Tidak pernah	29	42		
Riwayat rumah sakit ***			0,736	0,325-1,664
Pernah	7	7		
Tidak pernah	79	100		
Riwayat otitis media akut ***			1,051	0,597-1,851
Pernah	4	8		
Tidak pernah	82	99		
Dewasa				
Pajanan asap rokok*			2,641	1,011-6,898
Pernah**	17	64		
Tidak pernah	5	89		
Perokok aktif			1,378	0,572-3,321
Pernah**	6	40		
Tidak pernah	16	153		
Riwayat rumah sakit***			0	0
Pernah	0	6		
Tidak pernah	22	187		

*dalam lingkungan rumah

** tidak tiap hari, tiap hari/hampir tiap hari

***selama 1 tahun terakhir

Prevalensi kolonisasi kuman *penicillin non-susceptible S.pneumoniae* (PNSSP) pada nasofaring lebih tinggi pada kelompok usia balita dibanding pada orang dewasa sehat (balita 10%, dewasa 4%) [Tabel 4]. Hasil serupa juga ditunjukkan pada studi yang dilakukan oleh Yochai GR *et al*¹⁹. Prevalensi kolonisasi PNSSP sebesar 10% pada balita pada penelitian ini menunjukkan bahwa ada peningkatan bila dibandingkan dengan penelitian yang pernah dilakukan di Lombok pada tahun 1997 oleh Soewignjo *et al*²³. Penelitian tersebut menunjukkan seluruh isolat *S.pneumoniae* yang diperoleh dari kolonisasi pada nasofaring anak sehat di Lombok masih sensitif terhadap penisilin.

Hasil analisis terhadap faktor-faktor risiko riwayat konsumsi antibiotik dalam 3 bulan terakhir, riwayat kontak dengan anggota keluarga yang baru dirawat di rumahsakit, serta riwayat menderita otitis media akut tidak berhubungan dengan kolonisasi PNSSP pada nasofaring balita

sehat. Pada kelompok usia dewasa, faktor risiko riwayat konsumsi antibiotik 3 bulan terakhir, riwayat kontak dengan anggota keluarga yang baru dirawat di rumah sakit dalam 6 bulan terakhir, serta riwayat menderita penyakit paru obstruktif kronik dalam 1 tahun terakhir pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan [Tabel 5]. Hal ini dapat disebabkan oleh sedikitnya responden yang positif terkolonisasi PNSSP sehingga analisis faktor-faktor risiko tersebut kurang optimal.

TABEL 4. Prevalensi kolonisasi *Penicillin Non-Susceptible Pneumococcus* (PNSSP) pada nasofaring balita dan dewasa sehat di kota Semarang

Populasi	Karier PNSSP	
	n/total	%
Balita	19/193	10
Dewasa	9/218	4
Total	28/408	7%

TABEL 5. Faktor risiko kolonisasi *Penicillin Non-Susceptible Pneumococcus* (PNSSP) pada nasofaring balita dan dewasa sehat

	Kolonisasi		Prevalence ratio (PR)	95% CI
	Positif	Negatif		
Balita				
Riwayat antibiotik 3 bulan terakhir			2,319	0,710-7,576
Pernah	13	30		
Tidak pernah	6	37		
Riwayat kontak*			0,760	0,444-1,426
Pernah	3	8		
Tidak pernah	16	59		
Riwayat otitis media akut**			2,116	0,810-5,531
Pernah	3	4		
Tidak pernah	16	63		
Dewasa				
Riwayat antibiotik 3 bulan terakhir			1,188	0,270-5,231
Pernah	1	1		
Tidak pernah	8	13		
Riwayat kontak*			0,914	0,273-3,062
Pernah	2	3		
Tidak pernah	7	9		
Riwayat PPOK***			0	0
Pernah	0	1		

* riwayat kontak dengan anggota keluarga yang dirawat di rumah sakit dalam 6 bulan terakhir

**dalam 1 tahun terakhir

***riwayat penyakit paru obstruktif kronik dalam 1 tahun terakhir

SIMPULAN DAN SARAN

Data yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan prevalensi kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring didapatkan lebih tinggi pada balita sehat dibandingkan pada dewasa sehat, demikian juga prevalensi kolonisasi *Penicillin Non-Susceptible Pneumococcus* (PNSSP) pada nasofaring balita sehat didapatkan lebih tinggi dibandingkan pada dewasa sehat. Paparan dengan asap rokok berhubungan dengan kolonisasi PNSSP pada nasofaring dewasa sehat.

Diharapkan akan ada penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih banyak. Selain itu perlu diteliti apakah dengan adanya intervensi menghindari paparan terhadap asap rokok dapat mengurangi risiko kolonisasi *S.pneumoniae* pada nasofaring dewasa sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed. Philadelphia: CHURCHILL LIVINGSTON; 2005:2393-2412.
2. WHO. Pneumonia. c2009. [updated 2009 August; cited 2010 Feb 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>
3. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Republik Indonesia 2007. Available from: <http://www.depkes.go.id/downloads/publikasi/Profil%20Kesehatan%20Indonesia%202007.pdf>
4. O'brien KL, Nohynek H, and The WHO Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:e1–11.
5. Cardozo DM, Nascimento CM, Lucia A, Silvany MA, Daltro CH, Angelica M, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *SGM*. 2008.
6. Marchisio P., Esposito S., Schito G.C., Marchese A., Cavagna R., Principi N., and the Hercules Project Collaborative Group. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Italy. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8(5).
7. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2082–2090.
8. Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, Dagan R. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clin Infect Dis*. 2006;42:897–903.

9. Coen PG, Tully J, Stuart JM, Ashby D, Viner RM, Booy R. Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *Int J Epidemiol.* 2005;35:330–336.
10. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2000;342:681–689.
11. Supparatpinyo K, Chaiwarith R, Rattanaumpawan P. Prevalence of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) Infection at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J INFECT DIS ANTIMICROB AGENTS.* 2005;22(3):93-101.
12. Mera RM, Miller LA, Daniels JJ, Weil JG, White AR. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States over a 10-year period: Alexander Project. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Mar;51(3):195-200.
13. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing Prevalence Of Multidrug-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* In The United States. *N Engl J Med.* 2000;343:1917-24.
14. Marchese A, Ardito F, Fadda G, Fontana R, Lo Cascio G, Nicoletti G, et al. The Sentinel Project: an update on the prevalence of antimicrobial resistance in community-acquired respiratory *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus spp.* in Italy. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:8-12.
15. Chiu SS, Ho PL, Chow Frankie KH, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal Carriage of Antimicrobial-Resistant *Streptococcus pneumoniae* among Young Children Attending 79 Kindergartens and Day Care Centers in Hong Kong. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Oct 2001:2765–2770.
16. Sahm DF, Thornsberry C, Draghi DC, Brown NP, Jones ME. Antimicrobial Susceptibility among *Streptococcus pneumoniae*: Data from the GLOBAL Study 2005/2006.
17. Katsarolis I, Poulakou G, Analitis A, Matthaiopoulou I, Roilides E, Antachopoulos C, et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from a nation-wide surveillance study in Greece. *BMC Infectious Diseases.* 2009;9:120.

18. Wattal C, Oberoi JK, Pruthi PK, Gupta S. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae*. Indian Journal of Pediatrics. October 2007;74.
19. Yochai GR, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, et al. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* by Adults and Children in Community and Family Settings. CID. 2004;38:632-639.
20. Riki N. Examination of the resistance trend of nasopharynx origin *Streptococcus pneumoniae* in a normal child and adult. Journal of the Juzen Medical Society. 2006;115:75-85.
21. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody Responses to Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Adults: A Longitudinal Household Study. The Journal of Infectious Diseases. 2005;192:387-393.
22. Simell B, Korkeila M, Pursianen H, Kilpi TM, KayhtyH. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal surface adhesin a, pneumolysin, and pneumococcal surface protein a in children. J Infect Dis 2001; 183:887–896.
23. Soewignjo S, Gessner BD, Sutanto A, Steinhoff M, Prijanto M, Nelson C, et al. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence, serotype distribution, and resistance patterns among children on Lombok Island, Indonesia. Clinical Infectious Diseases 2001 Apr. 1;32(7):1039-43.