

## Frekuensi Karier *Streptococcus pneumoniae* pada Populasi Dewasa Suku Akit Provinsi Riau

Dani Rosdiana<sup>1,2</sup>, R. Merlinda Veronica<sup>2</sup>, Sari Harahap<sup>2</sup>, Indi Esha<sup>3</sup>, Ashifa Mardhatilah<sup>2</sup>, Nabila Putri<sup>4</sup>, Agva Dwi<sup>4</sup>, Nuridha Audinia Safitri<sup>5</sup>, Dodi Safari<sup>5</sup>, Rosantia Sarassari<sup>5</sup>, Cimi Ilmiawati<sup>6</sup>, Aisyah Elliyanti<sup>7\*</sup>

### ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) is a commonly colonized in healthy people that potentially to be transmitted directly to other individuals through droplets and as an invasive pathogen. The prevalence/frequency of *S. pneumoniae* carriage in children is around 20-60%, while data of carriage's frequency in adult population is still limited. Akit tribe is a tribe who lives in a group in the coastal rural area of Rupat Island. The high incidence of upper respiratory tract infection among Akit tribe and the location can be risk for *S. pneumoniae* carriage. Study aimed is to identify the frequency of carriage in the adult population of the Akit tribe. Nasopharyngeal swab was collected from healthy adults, then cultivated on agar media. Colonies suspected as *S. pneumoniae* then selected, then subjected to optochin test. *S. pneumoniae* confirmation were using automatic machine VITEK. We reported *S. pneumoniae* carriage rate was 7.8% (12 of 153 participants) among Akit tribe.

**Keywords:** *S. pneumoniae*, carriage, Akit tribe, Riau.

Karier *Streptococcus pneumoniae* merupakan kondisi dimana seseorang sehat yang membawa bakteri *S.pneumoniae* pada nasofaringnya, tanpa menimbulkan kesakitan.<sup>1</sup> Sebagian besar individu sehat (5-90%) terkolonisasi *S. pneumoniae* pada saluran pernapasan bagian atas sebagai bakteri komensal.<sup>2</sup> Karier *S. pneumoniae* di nasofaring merupakan prekursor terjadinya suatu infeksi. Menurut WHO pada tahun 2013, penelitian karier bakteri *S.pneumoniae* (*Pneumococcus*) adalah hal yang penting dalam pencegahan infeksi selain itu juga, data karier dapat menggambarkan efek sesudah dilakukan vaksinasi pneumokok.<sup>3</sup>

Angka kematian akibat infeksi pneumokokus mencapai 515.000 kasus di Asia dan Afrika dengan *mortality rate* 20,8% pada sepsis. Insidensi penyakit *pneumococcal* di Indonesia belum dilaporkan karena minimalnya surveilans. Sebuah studi model memperkirakan dari 21,5 juta anak-anak usia 0 – 4 tahun yang terkena pneumonia terutama CAP pada tahun 2010; kemungkinan 18,2% disebabkan karena *S.pneumoniae*.<sup>4</sup> Penyakit pneumonia di Indonesia menjadi penyebab kematian ke 7 pada semua kelompok umur dan prevalensi meningkat dari 1,8% pada tahun 2013 menjadi 2% pada tahun 2018. Kejadian pneumonia di Riau pada semua kelompok umur menempati urutan ke 4 pada 10 besar penyakit terbanyak.<sup>5</sup> Pneumonia yang disebabkan pneumokokus memiliki insidensi dan risiko kematian tinggi terutama pada usia lanjut. Insidensi kebutuhan rawat inap pasien CAP terus meningkat khususnya pada kelompok usia lanjut dan dewasa dengan kondisi medis tertentu seperti diabetes melitus (DM), penyakit hati, penyakit jantung, penyakit ginjal dan kondisi *immunocompromise*.<sup>6</sup>

*Streptococcus pneumoniae* memiliki karakteristik berbentuk lanset, kokus berpasangan dan terkadang membentuk rantai berderet, gram

\* Corresponding author: [aelliyanti@med.unand.ac.id](mailto:aelliyanti@med.unand.ac.id)

<sup>1</sup> Doctoral Program of Biomedicine, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

<sup>2</sup> Internal Medicine Departement, Arifin Achmad Hospital, Riau Province, Medical Faculty of Universitas Riau

<sup>3</sup> Pulmonology and Respiratory Department, Arifin Achmad Hospital, Riau Province, Medical Faculty of Universitas Riau

<sup>4</sup> Student of Medical Faculty of Universitas Riau

<sup>5</sup> Eijkman Research Center for Molecular Biology, National Research and Innovation Agency

<sup>6</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

<sup>7</sup> Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

positif, anaerob fakultatif dan katalase negatif. Bakteri ini merupakan *fastidious bacteria* karena sulit tumbuh pada media kultur agar darah biasa, menyebabkan kemungkinan *under reporting*.<sup>7</sup> *S.pneumoniae* memiliki kapsul polisakarida yang virulen/ patogenik, dan bakteri ini masuk dalam daftar patogen prioritas WHO 2024 (*medium priority*). Multi resistan *S.pneumoniae* telah mengancam dunia kesehatan karena insidensinya terus meningkat.<sup>8</sup>

Prevalensi karier *S.pneumoniae* bervariasi tergantung pada beberapa faktor. Pada golongan anak-anak antara 20-60% dan 18% pada usia lanjut.<sup>9,10</sup> Beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan transmisi *S.pneumoniae*, antara lain jumlah anak-anak berusia  $\leq 6$  tahun dalam satu rumah, anak-anak yang ditiptkan di tempat penitipan anak (*Day Care Center/DCC*), keberadaan perokok aktif dalam satu rumah, serta riwayat pengobatan antibiotik. Hampir 1/3 orang tua dari anak yang mengandung karier dengan riwayat ditiptkan di DCC juga menjadi karier *S.pneumoniae*.<sup>11</sup>

Surveilans mengenai karier *S. pneumoniae* bermanfaat dalam pemetaan prevalensi *S.pneumoniae* pada daerah. Prevalensi karier *S.pneumoniae* bervariasi tergantung geografis dan suku.<sup>12</sup> Data prevalensi karier *S.pneumoniae* pada anak-anak usia  $< 60$  bulan bervariasi yaitu di Asia Tenggara 36%,<sup>13</sup> India 37,7%,<sup>14</sup>. Studi prevalensi karier *S.pneumoniae* pada populasi dewasa masih terbatas dan belum banyak dilakukan.<sup>15</sup> Data prevalensi karier dapat digunakan untuk memprediksi penularan CAP dan pentingnya vaksinasi *Pneumococcus*. Implementasi vaksin PCV13 terbukti menurunkan infeksi *S.pneumoniae*.<sup>16</sup> Namun kebijakan vaksinasi *pneumococcus* baru dikerjakan bagi kelompok umur anak-anak kurang dari 2 tahun di Indonesia.

Provinsi Riau dengan luas area sebesar 87.023,66 km<sup>2</sup> memiliki wilayah daratan, lahan basah (gambut) dan pesisir yang didiami oleh beberapa suku. Data sebelumnya menunjukkan bahwa rinitis, influenza dan infeksi saluran pernapasan atas menempati peringkat 3, 4 dan 5 pada 10 besar penyakit di kecamatan Rupert Utara (data dari Profil Kesehatan Kabupaten). Hal ini

mendukung dengan penelitian sebelumnya yang menemukan adanya hubungan antara kejadian infeksi saluran pernafasan atas dengan kejadian karier *S.pneumoniae*.

Pulau Rupert ditempati oleh beberapa suku antara lain Suku Akit, Jawa, Melayu dan Cina. Suku Akit tinggal di daerah terpencil, hidup berkelompok, kontak erat, tinggal di rumah-rumah panggung dengan pengetahuan akan kesehatan dan akses fasilitas Kesehatan serta kebersihan yang masih terbatas begitu juga dengan paparan terhadap antibiotik. Lokasi Suku Akit yang rural, terpencil dengan kontak erat diantara masyarakat serta tingginya kejadian ISPA merupakan salah satu faktor risiko karier *S.pneumoniae*. Maka perlu dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi frekuensi karier *S.pneumoniae* pada Suku Akit di Pulau Rupert.

## METODE

### Design penelitian dan populasi penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang (*cross-sectional*) di Dusun Hutan Samak, Desa Titi Akar, Rupert Utara pada bulan Juli – Desember 2023. Sampel minimum penelitian ini adalah sebanyak 150 subjek, berdasarkan rumus besar sampel deskriptif kategorik. Desa Titi Akar terletak terpencil dengan waktu tempuh sekitar 4 jam dari Pekanbaru, dengan akses kesehatan, air bersih dan pendidikan yang terbatas. Diperkirakan jumlah populasi di Dusun Hutan Samak, Desa Titi Akar adalah sebanyak 900 penduduk yang didominasi oleh Suku Akit (90%).

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor *approval* No: B/101/UN1.5.1.1.8/UEPKK/2023.

### Pengambilan data dan sampel

Subjek penelitian ini adalah orang dewasa usia  $\geq 18$  tahun yang sudah tinggal  $\geq 3$  bulan di Desa Titi Akar. Dewasa yang memiliki gejala pernapasan atas seperti demam, batuk, pilek, nyeri tenggorok, dan sesak nafas; terkonfirmasi HIV/ sedang menjalankan kemoterapi dan pernah terdiagnosis kanker tidak dilakukan pengambilan

sampel. Rekrutmen subjek penelitian dilakukan melalui penyuluhan dan pengobatan gratis di Dusun Hutan Samak, Desa Titik akar. Swab nasofaring dikerjakan oleh tenaga analis yang terlatih menggunakan *flocked swabs* (COPAN; Cat. No.503CS01). Swab kemudian diletakkan di 1 ml media skim milk tryptone glucose glycerol (STGG) dan disimpan di  $-80^{\circ}\text{C}$ . Spesimen kemudian dikirimkan ke Pusat Riset Biologi Molekuler Eijkman BRIN di Cibinong, Bogor.

Penelitian ini juga mengambil data mengenai karakteristik individu berdasarkan status demografi, kondisi rumah, paparan merokok, riwayat pengobatan antibiotik serta riwayat kunjungan ke fasilitas kesehatan dengan menggunakan kuesioner.

### Identifikasi *S.pneumoniae*

Sebanyak 200 ul media STGG yang mengandung swab dimasukkan kedalam 6 ml media enriched yang terdiri dari 5ml media Brain Heart infusion/ BHI (BD Difco™) dan 1 ml *rabbit serum*, dan kemudian diinkubasi pada incubator CO2 5% suhu  $35-37^{\circ}\text{C}$  selama 6 jam. Kemudian diambil 1 loop dari broth kultur tersebut dan di lakukan penanaman pada media agar darah domba 8% diinkubasi pada incubator CO2 5% suhu  $35-37^{\circ}\text{C}$  selama 18-24 jam, sesuai dengan penelitian sebelumnya.<sup>17</sup> Koloni yang tumbuh pada agar setelah terjadi hemolisis parsial (hemolisis tipe alpha menyerupai *S.pneumoniae* secara makroskopis berwarna kehijauan dengan gambaran khas koloni *S.pneumoniae* yaitu *Flat Depressed Center* (FDC)), kemudian dilakukan uji *optochin* dan di evaluasi diameter zona hambatnya. Jika zona hambat yang terbentuk  $\geq 14$  mm maka dinyatakan sebagai *optochin* sensitif dan dicurigai sebagai bakteri *S.pneumoniae*.<sup>18</sup> Isolat yang dicurigai sebagai *S.pneumoniae* kemudian dilakukan identifikasi dan uji kepekaan antibiotik menggunakan VITEK® 2 *Compact system*.

## HASIL

### Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian, dari 220 penduduk di Dusun Hutan Samak, Desa Titi Akar, diperoleh 153 subjek orang dewasa yang

memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi yang terdiri dari 46 subjek berjenis kelamin laki-laki dan 107 perempuan. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, pekerjaan, riwayat merokok, penggunaan antibiotik, kunjungan ke fasilitas kesehatan, kontak erat dengan anak dan komorbiditas tercantum pada tabel 1.

Tabel 1. Data demografi subjek penelitian

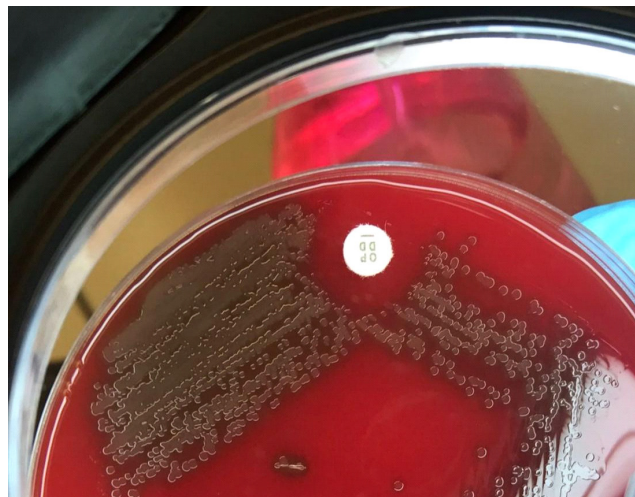
Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki – laki	46	30,1
Perempuan	107	69,9
<b>Usia</b>		
18 – 40 tahun	37	24,1
41 – 60 tahun	75	49,0
> 60 tahun	41	26,7
<b>Pekerjaan</b>		
Petani	39	25,4
Ibu Rumah Tangga	78	50,9
Nelayan	9	1,4
Wiraswasta	4	2,6
Guru	6	3,9
Kader	12	7,84
Polisi	1	0,65
Tidak bekerja	4	2,61
<b>Merokok</b>		
Ya	70	45,7
Tidak	83	54,3
<b>Riwayat penggunaan antbiotik</b>		
Ya	19	12,4
Tidak	134	87,6
<b>Riwayat kunjungan ke fasilitas kesehatan</b>		
Ya	21	18,9
Tidak	90	81,1
<b>Kontak erat dengan anak &lt; 5 tahun</b>		
Ya	95	62,1
Tidak	58	37,9
<b>Komorbiditas</b>		
Diabetes Melitus	8	5,3
Gagal Ginjal	1	0,0
Penyakit Hati kronik	4	0,3
PPÖK	10	6,5
Diare kronik	1	0,0
Autoimun	0	0

### Morfologi Kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*

Sebanyak 153 swab nasofaring dibiakan pada media agar darah domba 8% yang diperkaya dengan *rabbit serum* sesuai protokol. Setelah diinkubasi dengan *incubator* CO2 5% pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama

18 – 20 jam, sebanyak 20 sampel tumbuh koloni morfologi makroskopis serupa *S. pneumoniae* (Gambar 1) yaitu koloni mucoid, warna kehijauan, dome shape, alfa hemolitik. Selanjutnya dilakukan uji sensitivitas dengan *optochin* untuk membedakan dengan *S. viridans*.

Sebanyak 15 (75%) isolat sensitif optokin dari 20 isolat yang makroskopis koloninya menyerupai *S. pneumoniae*. Sebanyak 15 isolat tersebut merupakan isolat terduga *S.pneumoniae* yang kemudian dilakukan konfirmasi *S.pneumoniae* menggunakan mesin otomatis VITEK. Dari 15 isolat sensitif optokin, 12 (80%) isolat terkonfirmasi sebagai *S. pneumoniae*.



Gambar 1. Hasil Uji Optochin sensitif

Tabel 2. Makroskopis koloni, hasil Uji Optochin, dan hasil mesin VITEK

No	No Sampel	Hasil Streak	Gambaran Koloni	Uji Optochin	Identifikasi Vitek
1	RPT-028	✓	Kehijauan	S	Undertified
2	RPT-043	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
3	RPT-059	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
4	RPT-066	✓	Abu kehijauan	S	No growth
5	RPT-079	✓	Mucoid	S	<i>S. pneumoniae</i>
6	RPT-080	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
7	RPT-083	✓	Mucoid	R	<i>S. viridan</i>
8	RPT-087	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
9	RPT-088	✓	Kehijauan	R	<i>S. viridan</i>
10	RPT-089	✓	Kehijauan	R	No growth
11	RPT-090	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
13	RPT-102	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
14	RPT-107	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
15	RPT-108	✓	Abu	R	Undertified
16	RPT-110	✓	Mucoid	R	Pseudo pneumoniae
17	RPT-111	✓	Mucoid	S	<i>S. pneumoniae</i>
18	RPT-112	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
19	RPT-115	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>
20	RPT-152	✓	Kehijauan	S	<i>S. pneumoniae</i>

### Frekuensi Karier *Streptococcus pneumoniae*

Berdasarkan kriteria diagnostik yang telah ditentukan, sebanyak 12 sampel memenuhi kriteria sebagai karier *S. pneumoniae*, sehingga dapat ditentukan bahwa frekuensi karier *S.pneumoniae* pada populasi dewasa di Suku Akit adalah 7,8%.

### PEMBAHASAN

*Streptococcus pneumoniae* menimbulkan masalah kesehatan baik global maupun regional<sup>19</sup> karena dapat bersifat karier/kolonisasi pada saluran pernapasan atas manusia sekaligus dapat berubah sifat menjadi patogen pada inang pada kondisi tertentu. Prevalensi karier pada populasi anak-anak terutama pada kelompok umur kurang dari 5 tahun tergolong tinggi antara 20-60%. Kondisi tersebut diduga karena belum *mature* nya sistem imun terutama imun bawaan terutama Imunoglobulin A (IgA). Bahkan, prevalensi karier pada anak-anak sangat tinggi dengan variasi antara 20 hingga 70% yang tergantung pada wilayah geografis dan etnis tertentu.<sup>13</sup> Populasi dewasa sebelumnya dianggap tidak terlalu rentan dengan bakteri ini, namun dengan meningkatnya prevalensi beberapa penyakit yang berkaitan dengan turunya sistem imun, memberi penegasan bahwa perlu riset untuk mengidentifikasi prevalensi karier pada populasi dewasa terutama populasi rentan infeksi.<sup>15</sup>

Penelitian kami melaporkan bahwa frekuensi karier pada populasi dewasa di suku Akit, Kabupaten Bengkalis sebesar 7,8%. Hasil kami lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian pada populasi lanjut usia yang tinggal di rumah Jompo (3,7%) yang dilakukan di Turki.<sup>20</sup> Penelitian di Portugal juga memperlihatkan prevalensi yang rendah pada populasi usia > 60 tahun.<sup>21</sup> Hasil penelitian kami lebih rendah dari penelitian yang dilakukan di Semarang, namun pada penelitian tersebut menyertakan individu dengan keluhan ISPA.<sup>22</sup>

Prevalensi karier *S.pneumoniae* sebesar 7,8 % perlu mendapat perhatian dalam penentuan kebijakan kesehatan terutama upaya preventif. Vaksinasi pneumokokus yang sudah ada seperti PCV 13 baru menjadi program nasional vaksinasi bagi populasi anak-anak kurang dari 2 tahun yang diluncurkan sejak September 2022. Hingga

pertengahan tahun 2023 cakupan vaksinasi PCV 13 belum memuaskan. Telah terbukti antara lain program vaksinasi pneumokokus di Jepang mampu menurunkan strain *S.pneumoniae* resisten dengan antibiotik dan serotipe yang berbahaya.<sup>23</sup> Penurunan frekuensi karier pada anak-anak diharapkan dapat mengurangi transmisi kepada populasi dewasa.

Frekuensi karier *S.pneumoniae* berbeda-beda tergantung sebaran kondisi geografis, antara daerah urban dan rural berbeda. Sampel penelitian ini mengambil *setting* daerah rural, dan ini adalah penelitian pertama di Indonesia yang mengambil *setting* daerah rural pada populasi dewasa. Sebuah penelitian di Jordania, menunjukkan bahwa frekuensi karier pada populasi anak-anak di daerah rural lebih tinggi daripada urban yang dihubungkan dengan keterbatasan masyarakat dalam mengakses fasilitas kesehatan, keterbatasan cakupan vaksinasi hingga kondisi sosial perekonomian.<sup>24</sup> Data awal yang didapat dari penelitian ini, akan lebih baik jika dilakukan penelitian lanjutan dengan membandingkan daerah urban di Riau maupun daerah rural yang fasilitas kesehatannya lebih baik. Namun demikian, penyusunan artikel ini memiliki keterbatasan yaitu penelitian ini hanya memeriksa frekuensi karier dan belum melakukan identifikasi serotipe *S.pneumoniae* yang ditemukan.

### SIMPULAN

Karier *S. pneumoniae* pada Suku Akit tinggi, sehingga perlu strategi pencegahan transmisi *S. pneumoniae* pada populasi dewasa sehat.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana karena support pendanaan dari Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan dana mandiri.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Trimble A, Connor V, Robinson RE, McLenaghan D, Hancock CA, Wang D, et al. Pneumococcal colonisation is an asymptomatic event in healthy adults using an experimental human colonisation model. PLoS One. 2020;15(3):1–12.

2. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: Transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;16(6):355–67.
3. Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, et al. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One*. 2013;8(10):1–10.
4. Kartasmita CB, Rezeki S, Nia H. Epidemiology, nasopharyngeal carriage, serotype prevalence, and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Indonesia. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020;9(4):723–36.
5. Dinas Kesehatan Provinsi Riau. Profil Kesehatan Provinsi Riau. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021. 1–287 p.
6. Choi MJ, Song JY, Noh JY, Yoon JG, Lee SN, Heo JY, et al. Disease burden of hospitalized community-acquired pneumonia in South Korea Analysis based on age and underlying medical conditions. *Med (United States)*. 2017;96(44):0–4.
7. Gierke R, Wodi P, Kobayashi M. Pneumococcal Disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases* [Internet]. 14th ed. Centers Disease and Prevention Control; 2021. p. 255–74.
8. OMS. WHO bacterial priority pathogens list, 2024 [Internet]. Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024. 11 p.
9. Murad C, Dunne EM, Sudigdoadi S, Fadlyana E, Tarigan R, Pell CL, et al. Pneumococcal carriage, density, and co-colonization dynamics : A longitudinal study in Indonesian Infants. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;86:73–81.
10. Ansaldi F, De Florentiis D, Canepa P, Ceravolo A, Rappazzo E, Iudici R, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 y or over in a population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: Rationale and perspectives for PCV13 implementation. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(3):614–20.
11. Regev-yochay G, 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. 2004;38.
12. Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections. *F1000Research*. 2020;9.
13. Daningrat WOD, Amalia H, Marti I, Satzke C, Safari D. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under five years of age prior to pneumococcal vaccine introduction in Southeast Asia : A Systematic Review and Meta-analysis (2001-2019 ). *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2022;55(1):6–17.
14. Gupta P, Awasthi S, Gupta U, Verma N, Rastogi T, Pandey A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes among healthy children in Northern India. *Curr Microbiol* [Internet]. 2023;80(1):1–8.
15. Miellet WR, Almeida ST, Trzeciński K, Sá-Leão R. *Streptococcus pneumoniae* carriage studies in adults: Importance, challenges, and key issues to consider when using quantitative PCR-based approaches. *Front Microbiol*. 2023;14(February):1–8.
16. Prayitno A, Supriyatno B, Munasir Z, Karuniawati A, Hadinegoro SRS, Prihartono J, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in Indonesia infants and toddlers post-PCV13 Vaccination in a 2+1 C schedule: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1 January):1–14.
17. Amanda G, Tafroji W, Kusumo D, Burhan E, Haryanto B, Safari D. Serotype distribution and antimicrobial profile of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Jakarta, Indonesia. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021;54(6):1175–8.
18. Safari D, Daningrat WOD, Milucky JL, Khoeri MM, Paramaiswari WT, Tafroji W, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children <5 years of age in Indonesia prior to pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One* [Internet]. 2024;19(1 January):1–17.

19. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv Ther.* 2020;37(4):1302–18.
20. Celik M, Abdullayeva M, Alp-Çavus S. Nasopharyngeal carriage and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in elderly: A Cross-sectional study in Turkey. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2022;4(2):99–106.
21. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLoS One.* 2014;9(3):1–10.
22. Farida H, Severin JA, Gasem MH, Keuter M, Wahyono H, Van Den Broek P, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in pneumonia-prone age groups in Semarang, Java Island, Indonesia. *PLoS One.* 2014;9(1):16–8.
23. Kawaguchiya M, Urushibara N, Aung MS, Shinagawa M, Takahashi S, Kobayashi N. Serotype distribution, antimicrobial resistance and prevalence of Pilus Islets in pneumococci following the use of conjugate vaccines. *J Med Microbiol.* 2017;66(5):643–50.
24. Nisar MI, Nayani K, Akhund T, Riaz A, Irfan O, Shakoor S, et al. Correction to: nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under 5 years of age before introduction of pneumococcal vaccine (PCV10) in urban and rural districts in Pakistan (*BMC Infectious Diseases* (2018) 18 (672) DOI: 10.1186/s12879-0. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–8.