



Hubungan ASI Eksklusif dan Riwayat ISPA Terhadap Kolonisasi *Streptococcus Pneumoniae* pada SWAB Nasofaring Anak Bawah Dua Tahun

Indri Permata Rani¹, Finny Fitry Yan²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Indonesia

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

ABSTRACT

Latar Belakang. *Pneumonia* merupakan penyebab kematian utama pada anak di dunia. *Streptococcus Pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) sebagai bakteri terbanyak penyebab *pneumonia* dapat membentuk kolonisasi di nasofaring anak. Faktor yang mempengaruhi kolonisasi *S. Pneumoniae* ini diantaranya adalah pemberian air susu ibu (ASI) eksklusif dan infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) pada anak.

Objektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian ASI eksklusif dan riwayat ISPA terhadap kolonisasi *S. Pneumoniae* pada swab nasofaring anak usia bawah dua tahun.

Metode. Penelitian ini merupakan studi analitik dengan metode *cross sectional* pada 30 orang anak usia bawah dua tahun. Data mengenai pemberian ASI eksklusif dan riwayat ISPA didapatkan dari hasil wawancara langsung pada saat pengambilan swab nasofaring anak. Analisis data menggunakan uji *chi square*.

Hasil. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 63,3% dari anak usia bawah dua tahun ditemukan adanya kolonisasi *S. Pneumoniae* dari hasil swab nasofaring. Hasil analisis data menggunakan *chi square* diperoleh nilai $p=0,637$ untuk hubungan pemberian ASI eksklusif terhadap kolonisasi *S. Pneumoniae*, dan hubungan riwayat ISPA terhadap kolonisasi *S. Pneumoniae* nilai $p=0,245$.

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian ASI eksklusif dan riwayat ISPA terhadap kolonisasi *S. Pnuemoniae* pada swab nasofaring anak usia bawah dua tahun.

Kata kunci: ASI Eksklusif, ISPA, Kolonisasi, *S. Pneumoniae*

Background. *Pneumonia* is a main caused of mortality among children under five years old in the world. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) as a major cause of *pneumonia* is common bacteria in nasopharyngeal colonization. Exclusive breastfeeding and respiratory tract infection affect the *S. pneumoniae* colonization in nasopharynx, especially among 2 years old children, could be drive to *pneumonia* infection.

Objective. The aim of this research to determine the correlation between exclusive breastfeeding and history of acute respiratory tract infection with *S. pneumoniae* colonization among under 2 years old children.

Method. This research was a cross sectional study among 30 healthy children. We collected data about demographic indicator and risk factor of children has been taken by interview during nasopharyngeal swab colection. *Streptococcus pneumoniae* culture have been done related to core studies.

Data were analyzed by chi square test. The results showed that 63,3% among children under two years old had *S. pneumoniae* colonization in nasopharynx. Chi square analytical.

Result. Result showed that *p* value of correlation between exclusive breastfeeding and *S. pneumoniae* colonization were 0,637 and *p* value of correlation between respiratory tract infection and *S. pneumoniae* colonization were 0,245.

Conclusion. Based on this research there is no significant corelation between exclusive breastfeeding and history of acute respiratory tract infections to *Streptococcus pneumoniae* colonization in nasopharynx of under 2 years old children.

Keywords: Exclusive ASI, ISPA, Colonization, *S. Pneumoniae*

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

- ASI memberikan protektif pada epitel nasofaring dengan mempengaruhi mikrobiota di nasofaring dan meningkatkan kadar IgA pada anak usia menyusui.
- Infeksi saluran pernafasan akut yang disebabkan oleh virus dapat mempengaruhi kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

- Penelitian ini membahas tentang hubungan ASI eksklusif dan riwayat ISPA dalam 3 bulan terakhir terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* pada swab nasofaring anak usia bawah dua tahun

CORRESPONDING AUTHOR

Name: Indri Permata Rani

Phone: +6282171503537

E-mail: ipermatarani@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: September 23rd, 2020

Revised: October 15th, 2020

Available online: October 31st, 2020

Pendahuluan

Pneumonia adalah infeksi pada jaringan interstitial paru yang menyebabkan terjadinya konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas.¹ Menurut data *World Health Organization* (WHO), pneumonia dan diare merupakan penyebab kematian terbanyak pada anak di dunia.² Pada tahun 2019 sekitar 0.9 juta kematian tiap tahunnya pada anak usia bawah lima tahun disebabkan oleh pneumonia.³ Sementara itu, menurut data Kementerian Kesehatan Indonesia ditemukan sebanyak 4% kasus pneumonia pada anak tahun 2018.⁴ *Streptococcus pneumoniae* merupakan bakteri gram positif yang dapat menyebabkan beberapa penyakit seperti pneumonia, meningitis, dan otitis media.⁵

Bakteri ini pada umumnya dapat membentuk kolonisasi di nasofaring anak yang bersifat asimtomatis dan menjadi sebuah penyakit apabila mencapai jaringan tubuh lain seperti paru, sawar darah di otak serta telinga tengah.⁶ Penelitian oleh Gili Regev-Yochay (2002) di ibu kota Israel sebanyak 43% anak usia 40 bulan ditemukan kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring, sementara itu penelitian oleh Azilzal Rasini di Semarang (2010) sebanyak 43,2% anak usia 6-60 ditemukan adanya kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring.^{7,8}

Berbeda halnya dengan penelitian di Cina oleh Chaoshan, 79,6% anak ditemukan kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring.⁹ Hal ini menunjukkan bahwa sekitar kurang lebih setengah dari anak sehat usia dibawah 5 tahun menjadi karier pneumonia yang berisiko terkena pneumonia pada suatu waktu.

Terbentuknya kolonisasi bakteri patogen di nasofaring merupakan hasil interaksi dari faktor host, agen dan lingkungan dalam satu waktu. Faktor host antara lain usia, ada tidaknya pemberian air susu ibu (ASI) secara eksklusif, imunisasi dan infeksi pada saluran nafas atas. Faktor lingkungan antara lain paparan asap rokok pasif, kepadatan hunian dan sosio-ekonomi^{10,11}

Puncak dari kolonisasi *S. pneumoniae* sebanyak 55% pada usia 3 tahun. Sedangkan pada usia lebih dari 10 tahun rata-rata karier pneumoni stabil hanya sekitar 8%. Kolonisasi pada nasofaring ini berawal di tahun pertama kehidupan yang meningkat sebelum usia 2 tahun, kemudian terus berkurang hingga usia remaja¹².

Berdasarkan pada beberapa penelitian sebelumnya, pemberian ASI eksklusif dapat mempengaruhi mikrobiota di nasofaring dan meningkatkan kadar IgA pada anak usia menyusui. Kedua manfaat ini berperan dalam pertahanan tubuh terhadap adanya kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring anak sehingga dapat menurunkan risiko kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring. Penelitian Duffy *et al* memperlihatkan adanya penurunan dari jumlah kolonisasi *S.pneumoniae* pada usia 6 bulan¹³ pada bayi yang mendapat ASI eksklusif meskipun dari beberapa penelitian lain sebelumnya tidak ditemukan adanya hubungan terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring anak^{14,15}.

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Indonesia di tahun 2018 prevalensi dari kejadian infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) pada anak di Indonesia masih tinggi, yaitu sebanyak 4,4% anak terkena ISPA dengan kelompok terbanyak dari usia 1-4 tahun.⁴ ISPA pada anak lebih banyak disebabkan oleh virus daripada bakteri, seperti rhinovirus, influenza virus, dan adenovirus. Beberapa penelitian yang ada sebelumnya menerangkan bahwa infeksi virus ini mempunyai reaksi terhadap epitel dari nasofaring serta mempengaruhi kolonisasi dari *S. pneumoniae*.^{6,17}

Oleh karena itu, melalui penelitian ini penulis ingin mengetahui hubungan antara ASI eksklusif dan riwayat ISPA sebagai faktor risiko intrinsik dari anak terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* yang terdapat di nasofaring.

Metode

Jenis penelitian ini adalah studi analitik dengan rancangan *cross sectional*, dengan variabel independennya adalah pemberian ASI eksklusif dan riwayat ISPA dalam 3 bulan terakhir dan variabel kolonisasi *S. pneumoniae* sebagai variabel dependen. Penelitian dilaksanakan pada Agustus-Desember 2019. Populasi penelitian ini adalah anak usia bawah lima tahun yang datang ke puskesmas pada hari pengambilan swab nasofaring. Puskesmas yang menjadi tempat penelitian adalah Puskesmas Pegambiran, Puskesmas Pauh dan Puskesmas Andalas, sementara itu untuk kultur hasil swab nasofaring dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi RSUP M Djamil dan Laboratorium Mikrobiologi Eijckmen Institute Jakarta.

Sampel penelitian yang dipilih adalah anak usia bawah dua tahun yang datang pada saat pengambilan sampel swab nasofaring yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Kriteria inklusi subjek: anak sehat usia bawah dua tahun yang bersedia diikutkan dalam penelitian setelah diberi informed consent kepada orang tua dan tidak sedang mengkonsumsi antibiotik. Kriteria eksklusi subjek: anak tidak kooperatif untuk diambil sampel.

Data penelitian terdiri dari data primer dan data sekunder. Data primer dari penelitian ini adalah kuisioner hasil wawancara penilaian faktor risiko host terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* dan data sekunder adalah hasil kultur swab nasofaring pada anak tersebut.

Data dianalisis secara statistik berdasarkan variabel yang dinilai menggunakan sistem komputerisasi yaitu bivariat menggunakan uji *chi square*. Hubungan bermakna apabila didapatkan nilai $p < 0,05$.

Hasil

Penelitian ini dilakukan terhadap 30 anak usia bawah dua tahun dari 3 wilayah kerja Puskesmas berbeda, didapatkan 5 orang anak dari Puskesmas Pegambiran, 6 orang anak dari Puskesmas Pauh dan 19 anak dari Puskesmas Andalas.

1. Gambaran Kolonisasi *S. Pneumoniae* pada Swab Nasofaring Anak Usia Bawah Dua Tahun di Kota Padang

Tabel 1. Gambaran Kolonisasi *S. Pneumoniae* pada Swab Nasofaring Anak Usia Bawah Dua Tahun Menurut Kelompok Umur dan Jenis Kelamin

Karakteristik sampel	Kolonisasi <i>S. Pneumoniae</i> pada Swab Nasofaring			
	(+)		(-)	
	n	%	n	%
Jenis Kelamin				
Perempuan	8	61,5%	5	38,5%
Laki-laki	11	64,7%	6	35,3%
Umur				
<6 bulan	3	60%	2	40%
6-12 bulan	3	100%	0	0%
13-18 bulan	6	60%	4	40%
>18 bulan	7	58,3%	5	41,7%
Total		63,3%		36,7%

Hasil penelitian yang disajikan pada tabel 1 memperlihatkan bahwa sebanyak 63,3% anak usia bawah dua tahun ditemukan adanya

kolonisasi *S. Pneumoniae*, berdasarkan jenis kelamin lebih banyak terdapat pada anak laki-laki (64,7%) dibandingkan perempuan (61,5%) sedangkan menurut kelompok umur anak kolonisasi *S. pneumoniae* banyak pada anak usia 6-12 bulan.

2. Hubungan Riwayat ISPA terhadap Kolonisasi *S. Pneumoniae* pada Swab Nasofaring Anak Usia Bawah Dua Tahun di Kota Padang

Tabel 2. Hubungan Riwayat Infeksi Saluran Pernafasan Atas dengan Kolonisasi *S. Pneumoniae* di Nasofaring Anak Usia Bawah Dua di Kota Padang

Faktor Risiko	Hasil Kultur				Total	OR	p	
	+		-					
	n	%	n	%	n	%	95% CI	Value
Riwayat ISPA								
Ada	17	68,0	8	32,0	25	100,0	3,188	0,245
Tidak Ada	2	40,0	3	60,0	5	100,0	0,442-23,010	

Data yang terdapat pada tabel 5.4 dapat diketahui bahwa 17 (68%) dari anak yang mempunyai riwayat infeksi saluran pernapasan akut dalam 3 bulan terakhir terdapat kolonisasi *S. pneumoniae* dan 2 (40%) dari anak yang tidak mempunyai riwayat infeksi saluran pernapasan akut ditemukan adanya kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring. Nilai *odds ratio* dari tabel 5.4 diatas memperlihatkan bahwa risiko anak yang mempunyai riwayat infeksi saluran pernafasan akut dalam 3 bulan terakhir sebesar 3,18 kali dibandingkan anak yang tidak mempunyai riwayat ISPA dalam 3 bulan terakhir. Berdasarkan hasil uji statistik diperoleh nilai $p = 0,245$ menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat ISPA dalam 3 bulan terakhir terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* pada swab nasofaring anak usia bawah dua tahun di Kota Padang.

Pembahasan

Dari penelitian ini didapatkan prevalensi anak yang ditemukan kolonisasi *S. pneumoniae* adalah 63,3%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh C Murrad *et al.* pada tahun 2014-2015 di Bandung bahwa pada bayi usia 12 bulan sebanyak 68,4% ditemukan kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring dan penelitian Dunne *et al.* juga memperlihatkan prevalensi *S. pneumoniae* pada anak usia 12-24 bulan di Bandung pada

tahun 2016 adalah 64%.^{17,18} Berbeda dengan penelitian di beberapa negara maju, hanya sekitar 40-50% anak yang positif kolonisasi *S. pneumoniae*¹⁹⁻²⁰. Hal ini kemungkinan disebabkan karena di Indonesia masih belum umum penggunaan *Pneumococcal Conjugate Vaksin* (PCV) dibandingkan negara maju lainnya dan PCV ini sangat mempengaruhi terbentuknya kolonisasi *S. pneumoniae*. Dari hasil penelitian tingginya prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae* ini disebabkan karena dari ketiga lokasi penelitian prevalensi pneumonia termasuk kelompok daerah yang banyak menderita pneumonia,²¹ dan faktor umur juga berpengaruh terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* ini. berdasarkan hasil dari penelitian ini kelompok umur yang banyak ditemukan kolonisasi *S. pneumoniae* adalah usia 6-12 bulan, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Granat *et al.* pada anak usia bawah 1 tahun peningkatan kolonisasi *S. pneumoniae* dimulai saat usia 8 minggu kemudian meningkat drastis di usia 5 bulan yang dapat melebihi 50% anak positif kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring.²²

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara pemberian ASI eksklusif dengan adanya kolonisasi *S. pneumoniae* pada nasofaring anak usia bawah dua tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Maria G. Kouliuu *et al* dan Tefera.^{23,24} Kandungan IgA dalam ASI dapat memberikan proteksi terhadap protein permukaan *H. influenza* sehingga pada penelitian Harabuchi ditunjukkan bahwa pemberian ASI eksklusif dapat berpengaruh terhadap kolonisasi *H. influenza*,²⁵ tetapi hal ini tidak berlaku untuk *S. pneumoniae* karena pada protein permukaan *S. pneumoniae* terdapat *Choline-binding protein A* yang dapat berikatan dengan *polymeric Ig receptor* sehingga bakteri ini bebas dari respon imun host melalui IgA.^{12,26}

Riwayat ISPA dalam 3 bulan terakhir pada penelitian ini juga tidak terdapat hubungan yang bermakna terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* ($p=0,245$) tetapi pada anak yang mempunyai riwayat ISPA 3,18 kali berisiko mempunyai kolonisasi *S. pneumoniae*. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Camelo-castilo *et al.* bahwa riwayat ISPA sebelum pengambilan swab nasofaring pada anak dapat mempengaruhi kolonisasi *H. influenza* dan *Moraxela*. Kolonisasi *H. influenza* ini dapat menekan *S. pneumoniae* karena terjadinya interaksi yang antagonis antar kedua

bakteri ini.²⁷ Hal lain yang menyebabkan tidak ada pengaruh riwayat ISPA terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* karena pada saat pengambilan swab anak dalam keadaan sehat dan bebas dari tanda-tanda infeksi saluran pernafasan akut atas seperti flu, batuk dan demam. Penelitian yang dilakukan oleh Hendley *et al.* menunjukkan bahwa hasil dari swab nasofaring anak usia 1-9 tahun akan mengalami peningkatan kolonisasi saat anak mempunyai gejala infeksi saluran nafas seperti demam, flu, hidung tersumbat dan batuk sehingga terjadi peningkatan bakteri yang salah satu diantaranya adalah *S. pneumoniae*.²⁸ Begitu juga halnya dengan penelitian oleh Cappel *et al.* (2012) terhadap anak usia bawah lima tahun ditemukan adanya peningkatan kolonisasi bakteri *M. Chataralis* (22-36%), *H. Influenza* (17-38%), dan *S. pneumoniae* 12-32% pada anak yang ISPA akibat virus RSV.²⁹

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini sebanyak 63,3% anak usia bawah dua tahun di Kota Padang ditemukan adanya kolonisasi *S. pneumoniae* pada swab nasofaring dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian ASI eksklusif dan riwayat ISPA terhadap kolonisasi *S. pneumoniae* pada swab nasofaring anak. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya menilai faktor risiko lain yang kemungkinan dapat mempengaruhi kolonisasi *S. pneumoniae* seperti imunisasi, riwayat pemakaian antibiotik, status gizi serta perlu penilaian interaksi mikroorganisme lain yang ada di nasofaring yang dapat mempengaruhi kolonisasi *S. pneumoniae* ini.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Dinas Kesehatan Kota Padang, Puskesmas Andalas, Puskesmas Pauh, Puskesmas Pegambiran atas izin melakukan penelitian di daerah kerja puskesmas tersebut, sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar dan sesuai dengan yang direncanakan.

Daftar Pustaka

1. W. Sudoyo, Aru. Setiyohadi, Bambang. Alwi, Idrus. SK, Marcellius. Setiati, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi V. Jakarta Pusat : Internal Publishing, 2009.
2. WHO (2013). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea. UNICEF. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf?ua=1-diakses Juni 2019

3. Djodjoningrat D. Dispepsia fungsional. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. 6th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014a. hlm. 1805-10.
4. Kementerian kesehatan RI. Hasil utama riskesmas 2018. 2018;61
5. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9693):893-902. Tersedia pada: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
6. Howard LM, Grijalva CG. The central role of pneumococcal colonization in the pathogenesis and control of pneumococcal diseases. *Future Microbiol*. 2018;13(13):1453-6.
7. Regev-yochay G, Dagan R, Raz M. Association Between Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. *JAMA*. 2015;292(6):716-20.
8. Rasini azizal. Faktor risiko kolonisasi *Streptococcus pneumoniae* pada nasofaring anak. 2010. (Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro)
9. Pan H, Cui B, Huang Y, Yang J, Ba-Thein W. Nasal carriage of common bacterial pathogens among healthy kindergarten children in Chaoshan region, southern China: A cross-sectional study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):1-7. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0703-x>
10. Mccool TL, Cate TR, Moy G, Weiser JN. The Immune Response to Pneumococcal Proteins during Experimental Human Carriage. *J Exp Med*. 2002;195(3).
11. Cardozo M, Nascimento-carvalho CM, Andrade SS, Silvano-neto M, Daltro CHC, Branda S, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol*. 2008;57:185-9
12. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonization: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-54
13. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Pediatrics TW. Exclusive Breastfeeding Protects Against Bacterial Colonization and Day Care Exposure to Otitis Media Linda. 2018;100(4)
14. Kaleida PH, Nativio DG, Chao H, Cowden SN. Prevalence of Bacterial Respiratory Pathogens in the Nasopharynx in Breast-Fed versus Formula-Fed Infants. *Clin Microbiol J*. 1993;31(10):2674-8
15. Bakhshae M, Haghi MR, Naderi HR, Khomarian M, Ghazvini K. Breastfeeding, and nasopharyngeal colonization with common respiratory pathogens among children. *Shiraz E Med J*. 2015;16(8):1-4
16. Bartholomeusz A, Locarnini S. Respiratory Syncytial Virus, Adenoviruses, and Mixed Acute Lower Respiratory Infections in Children in a Developing Country Carlos. *Antivir Ther*. 2006;55(November 2005):52-5
17. 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. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.024>
18. Dunne EM, Murad C, Sudigdoadi S, Fadlyana E, Tarigan R, Indriyani SAK, et al. Carriage of *streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *staphylococcus aureus* in Indonesian children: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(4):1-12.
19. Navne JE, Børresen ML, Slotved HC, Andersson M. Nasopharyngeal bacterial carriage in young children in Greenland : a population at high risk of respiratory infections. *EpidemiolInfect*. 2016;144(May):3226-36.
20. Lee EK, Jun JK, Choi UY, Kwon HJ, Kim KH, Kang JH. Nasopharyngeal carriage rate and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial susceptibility in healthy Korean children younger than 5 years old: Focus on the influence of pneumococcal conjugate vaccination. *Infect Chemother*. 2013;45(1):76-84
21. Dinas Kesehatan Sumatera Barat. Profil Kesehatan Sumbar 2017. 2017;1-9. Tersedia pada: www.dinkes.sumbarprov.go.id
22. Granat SM, Mia Z, Ollgren J, Herva E, Das M, Piirainen L, et al. Longitudinal study on the pneumococcal carriage during the first year of life in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):319-24.
23. Koliou MG, et al. Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018;18(1):144. Tersedia pada: <http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr/%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=621806812>
24. Tefera FB. Prevalence and Risk factor of Pneumococcal Colonization of The Nasopharynx among Children Attending Kindergartens, Bahr dar, North West Ethiopia. Ababa University; 2015
25. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, Duffy L, Wolf J, Krystofik D. Human milk secretory IgA antibody to nontypeable *Haemophilus influenzae*: Possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J Pediatr*. 1994;124(2):193-8
26. Garcia-Rodriguez JA. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(90003):59-74.
27. Camelo-Castillo A, Henares D, Brotons P, Galiana A, Rodríguez JC, Mira A, et al. Nasopharyngeal microbiota in children with invasive pneumococcal disease: Identification of bacteria with potential disease-promoting and protective effects. *Front Microbiol*. 2019;10
28. Hendley JO, Hayden FG, Winther B, Jo H, Fg H, Weekly WB. Weekly point prevalence of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the upper airways of normal young children : effect of respiratory illness and season. *APMIS J*. 2005;113(4):213-20
29. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children : Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Emerg Infect Dis J*. 2002;8(5):479-84