

LITERATURE REVIEW: PERBANDINGAN METODE DIAGNOSTIK

Streptococcus pneumoniae PADA SAMPEL NASOPHARYNGEAL SWAB PADA POPULASI DEWASA

Hana Salamah Zalfa^{1*}, Rosantia Sarassari², Dwi Hilda Putri¹

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Bar., Kec. Padang Utara, Kota Padang, Sumatera Barat 25171,
Indonesia

² Pusat Penelitian Biologi Molekuler Eijkman, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)
Jl. Raya Jakarta - Bogor KM 46, Cibinong Jawa Barat 16911, Indonesia
e-mail: hanazalfa02@gmail.com

Abstract

Streptococcus pneumoniae is a major pathogen responsible for community-acquired pneumonia in adults, with nasopharyngeal colonization representing the initial stage of pathogenesis. Diagnostic detection of this bacterium using nasopharyngeal swab (NPS) specimens plays an important role in clinical diagnosis and surveillance; however, its diagnostic performance varies depending on the method employed. This literature review aimed to compare diagnostic methods for *Streptococcus pneumoniae* using NPS specimens in adult populations, with a particular focus on sensitivity, specificity, and clinical implications. The review included articles published between 2015 and 2026 involving adult participants (≥ 18 years) and utilizing NPS as the primary or comparative specimen. The findings indicate that Polymerase Chain Reaction (PCR)-based methods, particularly quantitative PCR (qPCR) targeting the *lytA* and *piaB* genes, exhibit higher sensitivity than conventional culture methods, which generally detect lower rates of colonization. Nevertheless, the sensitivity of NPS in adults remains limited compared with other specimen types, such as sputum and oropharyngeal swabs, especially in cases with low bacterial density. The use of multiplex PCR and molecular diagnostic panels enhances diagnostic yield and enables the simultaneous detection of multiple respiratory pathogens. In addition to the diagnostic method, factors such as age, colonization site, and specimen type also influence diagnostic outcomes. In conclusion, PCR is a more sensitive method than conventional culture for the detection of *Streptococcus pneumoniae* in adult NPS specimens. However, the biological limitations of NPS should be taken into account, and combining diagnostic methods with multiple specimen types may improve overall diagnostic accuracy.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; nasopharyngeal swab; quantitative PCR (qPCR); bacterial culture; diagnostic methods

Abstrak

Streptococcus pneumoniae merupakan patogen utama penyebab pneumonia komunitas pada populasi dewasa, dengan kolonisasi nasofaring sebagai tahap awal patogenesis. Diagnostik bakteri ini menggunakan sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) memiliki peran penting dalam diagnosis dan surveilans, namun performa DIAGNOSTIKnya bervariasi tergantung metode

yang digunakan. *Literature review* ini bertujuan untuk membandingkan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada sampel NPS pada populasi dewasa, dengan fokus pada sensitivitas, spesifisitas, dan implikasi klinis. Kajian dilakukan terhadap artikel publikasi tahun 2015–2026 yang melibatkan populasi dewasa (≥ 18 tahun) dan menggunakan NPS sebagai spesimen utama atau pembanding. Hasil menunjukkan bahwa metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR), khususnya quantitative PCR (qPCR) dengan target gen *lytA* dan *piaB*, memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan kultur konvensional yang cenderung kolonisasi lebih rendah. Namun, sensitivitas NPS pada dewasa tetap terbatas dibandingkan spesimen lain seperti sputum dan orofaring, terutama pada kasus dengan densitas bakteri rendah. Penggunaan *multiplex* PCR dan panel molekuler meningkatkan *diagnostic yield* serta memungkinkan diagnostik simultan berbagai patogen pernapasan. Selain metode, faktor usia, lokasi kolonisasi, dan jenis sampel turut memengaruhi hasil diagnostik. Dapat disimpulkan bahwa PCR merupakan metode yang lebih sensitif dibandingkan kultur dalam diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada NPS dewasa, namun keterbatasan biologis NPS perlu dipertimbangkan sehingga kombinasi metode dan sampel dapat meningkatkan akurasi diagnosis.

Kata kunci: *Streptococcus pneumoniae*; usap nasofaring; *quantitative PCR* (qPCR); kultur bakteri; metode diagnostik

1. PENDAHULUAN

Streptococcus pneumoniae (pneumokokus) merupakan salah satu patogen utama penyebab infeksi saluran pernapasan, khususnya pneumonia komunitas (community-acquired pneumonia/CAP), yang masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas tinggi (Sa'adah & Hadi, 2026), pada populasi dewasa. Studi menunjukkan bahwa *Streptococcus pneumoniae* merupakan etiologi bakteri yang paling sering ditemukan pada pasien CAP dewasa (Holter *et al.*, 2015). Selain itu, kolonisasi pneumokokus pada saluran pernapasan atas, termasuk nasofaring, diketahui berhubungan dengan kejadian pneumonia, sehingga diagnostik carriage menjadi penting dalam memahami hubungan antara kolonisasi dan infeksi (Lansbury, 2024).

Metode konvensional berupa kultur masih sering digunakan sebagai standar dalam mendiagnostik *Streptococcus pneumoniae*, namun berbagai penelitian menunjukkan bahwa metode ini memiliki keterbatasan sensitivitas, khususnya pada populasi dewasa. Hal ini berkaitan dengan kecenderungan rendahnya densitas kolonisasi pneumokokus pada kelompok usia yang lebih tua, sehingga banyak kasus kolonisasi dengan densitas rendah tidak terdiagnostik dengan metode kultur (Grant *et al.*, 2025; Sutcliffe *et al.*,

2019). Selain itu, studi pada populasi lansia menunjukkan bahwa penggunaan kultur saja dapat secara signifikan meremehkan prevalensi kolonisasi, yang meningkat secara nyata ketika menggunakan metode molekuler seperti qPCR (van Deursen *et al.*, 2016; Erizal *et al.*, 2026). Akibatnya, prevalensi kolonisasi pada dewasa berpotensi mengalami *underestimation* apabila hanya mengandalkan metode konvensional.

Perkembangan metode diagnostik berbasis molekuler, seperti *polymerase chain reaction* (PCR), khususnya *quantitative PCR* (qPCR) yang menargetkan gen spesifik seperti *lytA* dan *piaB*, telah meningkatkan sensitivitas diagnostik *Streptococcus pneumoniae* dibandingkan metode kultur pada berbagai studi. Penggunaan qPCR terbukti mampu mendiagnostik tambahan kasus kolonisasi, terutama pada kondisi dengan densitas bakteri rendah (Almeida *et al.*, 2020; Sutcliffe *et al.*, 2019). Selain itu, metode ini memungkinkan pengukuran beban bakteri secara kuantitatif, yang memberikan informasi tambahan dalam interpretasi hasil diagnostik (Saukkoriipi *et al.*, 2018; Shabrina *et al.*, 2025). Lebih lanjut, penggunaan teknologi *multiplex* PCR dan panel molekuler memungkinkan diagnostik simultan berbagai patogen pernapasan, sehingga meningkatkan nilai diagnostik, terutama pada kasus infeksi campuran (*coinfection*) (Zacharioudakis *et al.*, 2021; Demars *et al.*, 2022).

Meskipun demikian, penggunaan sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) sebagai spesimen utama dalam diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada dewasa masih memiliki keterbatasan. Beberapa studi menunjukkan bahwa lokasi kolonisasi pneumokokus pada dewasa tidak hanya terbatas pada nasofaring, tetapi juga melibatkan orofaring, yang dapat memengaruhi sensitivitas diagnostik berbasis NPS (Holter, 2015; Grant, 2025). Selain itu, pada kasus pneumonia, diagnostik menggunakan NPS cenderung lebih rendah dibandingkan spesimen dari saluran napas bawah seperti *sputum*, yang menunjukkan bahwa lokasi pengambilan sampel berperan penting dalam hasil diagnostik (Saukkoriipi *et al.*, 2018).

Variasi dalam metode diagnostik, jenis spesimen, serta karakteristik populasi dewasa menyebabkan heterogenitas hasil diagnostik yang cukup tinggi antar studi. Hal ini menunjukkan bahwa belum terdapat metode tunggal yang secara konsisten optimal

untuk mendiagnostik *Streptococcus pneumoniae* menggunakan sampel NPS pada populasi dewasa. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi komprehensif terhadap berbagai metode diagnostik yang digunakan. Berdasarkan latar belakang tersebut, *literature review* ini bertujuan untuk membandingkan berbagai metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada sampel *nasopharyngeal swab* pada populasi dewasa, dengan fokus pada sensitivitas, spesifisitas, serta implikasi klinis dari masing-masing metode yang digunakan.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Strategi Pencarian dan Kriteria Literatur

Artikel review ini disusun menggunakan pendekatan *literature review* dengan fokus pada perbandingan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* menggunakan sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) pada populasi dewasa. Kajian ini bertujuan untuk menganalisis berbagai metode diagnostik yang digunakan dalam diagnostik *Streptococcus pneumoniae*, termasuk metode molekuler berbasis *polymerase chain reaction* (PCR), kultur bakteri, serta metode diagnostik lainnya sebagai pembanding. Rentang waktu publikasi yang digunakan adalah tahun 2015 hingga 2026. Pencarian literatur dilakukan menggunakan *Boolean search* dengan kata kunci: *nasopharyngeal swab AND Streptococcus pneumoniae OR pneumococcal AND carriage AND detection*.

Kriteria inklusi dalam kajian ini meliputi artikel penelitian yang melibatkan populasi dewasa (≥ 18 tahun), menggunakan sampel *nasopharyngeal swab* sebagai spesimen utama atau pembanding, serta melaporkan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* seperti PCR, kultur, atau metode diagnostik lainnya. Artikel yang dipilih merupakan publikasi berbahasa Inggris yang disertakan untuk menjaga konsistensi dalam interpretasi data dengan teks lengkap (*full-text*) yang dapat diakses

2.2 Proses Seleksi dan Analisis Data

Proses seleksi artikel dilakukan secara bertahap, dimulai dari penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan evaluasi teks lengkap

(full-text review) untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penelitian. Data yang diekstraksi dari setiap artikel meliputi judul penelitian, nama penulis, tahun publikasi, desain studi, karakteristik populasi, jenis sampel, metode diagnostik, serta hasil utama seperti sensitivitas, spesifisitas, dan *diagnostic yield*. Seluruh data kemudian disintesis secara deskriptif untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai perbandingan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada sampel NPS di populasi dewasa.

Selain artikel yang memenuhi kriteria inklusi utama, beberapa studi yang tidak sepenuhnya memenuhi kriteria studi eksklusi tetap digunakan sebagai referensi tambahan dalam pembahasan. Studi-studi ini umumnya berkaitan dengan variasi jenis sampel selain NPS, lokasi kolonisasi, atau perkembangan metode DIAGNOSTIK yang relevan dengan topik. Namun demikian, studi eksklusi tersebut tidak dimasukkan dalam analisis utama maupun tabel hasil, melainkan hanya digunakan untuk memperkuat interpretasi dan memberikan konteks yang lebih luas terhadap temuan penelitian.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran literatur yang telah dilakukan, diperoleh berbagai informasi dari sejumlah penelitian yang berkaitan dengan perbandingan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* menggunakan sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) pada populasi dewasa. Dalam bagian ini, akan dijelaskan temuan utama dari setiap sumber artikel yang telah dikaji, kemudian dianalisis secara menyeluruh untuk melihat kesamaan, perbedaan, serta kontribusi masing-masing penelitian dalam memberikan gambaran mengenai performa berbagai metode DIAGNOSTIK, khususnya metode berbasis PCR, kultur, dan metode diagnostik lainnya. Ringkasan hasil dari sepuluh jurnal atau karya ilmiah yang telah dikaji dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Hasil Pencarian Studi Literature

Judul Artikel	Penulis & Tahun	Desain Studi	Populasi	Sampel	Metode Diagnostik	Luaran Utama	Hasil Penelitian
<i>Assessing the diagnostic accuracy of PCR-based detection of Streptococcus pneumoniae from nasopharyngeal swabs collected for viral studies in Canadian adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research (CIRN) study.</i>	Gillis <i>et al.</i> , 2017	Studi akurasi DIAGNOSTIK	Dewasa ≥18 tahun rawat inap CAP	<i>Nasopharyngeal swab</i>	qPCR (lytA, cpsA), kultur, UAD	Akurasi PCR NPS	Sensitivitas rendah (34–35%), spesifisitas sangat tinggi (97–99%)
<i>lytA Quantitative PCR on Sputum and Nasopharyngeal swab Samples for Detection of Pneumococcal Pneumonia among the Elderly.</i>	Saukkoriipi <i>et al.</i> , 2016	Studi DIAGNOSTIK komparatif	Dewasa ≥65 tahun CAP	Sputum + <i>Nasopharyngeal swab</i>	lytA qPCR	Perbandingan load & sensitivitas	NPS lebih rendah (44%) dibanding sputum (94%)
<i>Association of Laboratory Methods, Colonization Density, and Age With Detection of Streptococcus pneumoniae in the Nasopharynx</i>	Sutcliffe <i>et al.</i> , 2019	Cross-sectional	Dewasa sehat ≥18 tahun	<i>Nasopharyngeal swab</i>	Kultur vs lytA qPCR	Perbandingan metode diagnostik	qPCR menambah diagnostik 27% dibanding kultur
<i>Persistence of Vaccine Serotype Carriage and Differences in Pneumococcal Carriage by Laboratory</i>	Grant <i>et al.</i> , 2025	Cross-sectional observasional	Dewasa ≥18 tahun	<i>Nasopharyngeal + oropharyngeal swab</i>	lytA/piaB qPCR, kultur	Diagnostik carriage	PCR meningkatkan diagnostik 7.9% → 18.5%

Judul Artikel	Penulis & Tahun	Desain Studi	Populasi	Sampel	Metode Diagnostik	Luaran Utama	Hasil Penelitian
<i>Method and Sample Type in Indigenous Individuals in the Southwest United States.</i>							
<i>Carriage of Streptococcus pneumoniae in adults hospitalised with community-acquired pneumonia</i>	Lansbury et al., 2024	Kohort prospektif	Dewasa rawat inap CAP	<i>Nasopharyngeal swab</i>	qPCR (lytA, piaB), kultur	Hubungan carriage & CAP	NPS positif 33% pada pneumococcal CAP
<i>Utility of Polymerase Chain Reaction in Nasopharyngeal Swabs for Identifying Respiratory Bacteria Causing Community-Acquired Pneumonia</i>	Demars et al., 2022	Studi akurasi DIAGNOSTIK	Dewasa LRTI CAP	<i>Nasopharyngeal swab</i>	FilmArray PCR panel	Kesesuaian NP vs LRT	Sensitivitas 57–68%, spesifisitas tinggi
<i>Evaluation of a Multiplex PCR Panel for the Microbiological Diagnosis of Pneumonia in Hospitalized Patients: Experience from an Academic Medical Center</i>	Zacharioudakis et al., 2021	Studi prospektif observasional	Dewasa pneumonia rawat inap	Sputum + <i>Nasopharyngeal swab</i>	Multiplex PCR	Peningkatan diagnosis	Diagnosis meningkat 29 → 59 kasus
<i>Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway</i>	Holter et al., 2015	Kohort prospektif	Dewasa CAP (≥18 tahun)	<i>Nasopharyngeal + oropharyngeal swab</i>	qPCR kultur &	Yield DIAGNOSTIK	PCR meningkatkan diagnosis 15%; OP > NP
<i>Re-evaluation of Streptococcus pneumoniae carriage in Portuguese</i>	Almeida et al., 2020	Cross-sectional	Dewasa ≥60 tahun	<i>Nasopharyngeal +</i>	qPCR (lytA, piaB)	Diagnostik carriage	qPCR meningkatkan

Judul Artikel	Penulis & Tahun	Desain Studi	Populasi	Sampel	Metode Diagnostik	Luaran Utama	Hasil Penelitian
<i>elderly by qPCR increases carriage estimates and unveils an expanded pool of serotypes</i>				<i>oropharyngeal swab</i>			diagnostik 5–10%
<i>Carriage of Streptococcus pneumoniae in asymptomatic, community-dwelling elderly in the Netherlands</i>	van Deursen et al., 2016	Cross-sectional	Dewasa ≥65 tahun	<i>Nasopharyngeal swab</i>	Kultur qPCR vs	Underdiagnosis kultur	qPCR meningkatkan carriage 8% → 22%

3.1 Perbandingan Metode Diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada Nasopharyngeal swab Dewasa

DIAGNOSTIK *Streptococcus pneumoniae* pada sampel nasopharyngeal swab (NPS) pada populasi dewasa menunjukkan variasi performa yang signifikan tergantung pada metode yang digunakan, dengan tiga pendekatan utama yaitu kultur konvensional, *polymerase chain reaction* (PCR) termasuk *quantitative PCR* (qPCR), serta metode molekuler berbasis *multiplex*. Kultur konvensional, meskipun secara historis dianggap sebagai *gold standard*, memiliki keterbatasan sensitivitas terutama pada dewasa akibat rendahnya densitas kolonisasi dan kompetisi dengan flora normal, sehingga banyak kasus tidak terdeteksi (Holter, 2015; Lansbury, 2024). Sebaliknya, metode berbasis PCR yang menargetkan gen spesifik seperti *lytA* dan *piaB* mampu meningkatkan deteksi secara signifikan karena sensitivitas analitik yang tinggi serta kemampuan mendeteksi DNA bakteri meskipun dalam jumlah rendah (Lansbury, 2024) (Grant *et al.*, 2025; Sutcliffe *et al.*, 2019; Saukkoriipi *et al.*, 2018).

Hasil studi menunjukkan bahwa PCR pada NPS dewasa tetap terbatas; Gillis *et al.* melaporkan sensitivitas sekitar 34–35% dengan spesifisitas sangat tinggi (hingga 99%), yang menunjukkan bahwa PCR sangat baik untuk konfirmasi tetapi kurang optimal untuk skrining kolonisasi (Gillis *et al.*, 2017). Peningkatan deteksi menggunakan pendekatan molekuler dibanding kultur juga dilaporkan oleh Sutcliffe *et al.*, di mana tambahan kasus positif ditemukan melalui qPCR terutama pada individu dengan densitas kolonisasi rendah (Saukkoriipi *et al.*, 2018). Selain itu, distribusi kolonisasi yang tidak homogen pada saluran pernapasan atas menyebabkan keterbatasan NPS sebagai satu-satunya spesimen; studi menunjukkan bahwa metode alternatif seperti swab orofaring, saliva, atau kombinasi sampel dapat meningkatkan sensitivitas DIAGNOSTIK secara signifikan (Nikolaou *et al.*, 2021; Wyllie *et al.*, 2023). Temuan ini diperkuat oleh studi komparatif yang menunjukkan bahwa metode molekuler mampu mendeteksi kolonisasi lebih tinggi dibanding kultur, termasuk pada lokasi sampling yang berbeda (Demars, *et al.*, 2022; Vuichard, 2016; Kim *et al.*, 2025). Menurut Zacharioudakis *et al.* (2021), penggunaan *multiplex PCR* dan panel molekuler

memberikan keunggulan tambahan berupa peningkatan *diagnostic yield* serta kemampuan mendeteksi koinfeksi patogen respiratori, yang sangat penting dalam kasus pneumonia komunitas dengan etiologi kompleks (Hackman *et al.*, 2024).

3.2 Keterbatasan Nasopharyngeal swab pada Populasi Dewasa

NPS sebagai metode standar memiliki keterbatasan utama dalam populasi dewasa, terutama karena distribusi kolonisasi bakteri tidak hanya terbatas pada nasofaring, tetapi juga dapat berpindah ke orofaring atau saluran napas bawah. Beberapa studi menunjukkan bahwa NPS memiliki keterbatasan dalam mendiagnostik kolonisasi pneumokokus pada dewasa. Saukkoriipi *et al.* (2018) menyatakan bahwa pada pasien pneumonia komunitas, diagnostik pneumokokus pada NPS hanya 44%, jauh lebih rendah dibanding sputum (94%). Hal ini menunjukkan bahwa kolonisasi di nasofaring pada dewasa mungkin memiliki beban bakteri yang lebih rendah atau distribusi yang tidak merata (Velikova *et al.*, 2025).

Studi Holter *et al.* (2015) menunjukkan bahwa PCR pada orofaring dapat memberikan hasil positif lebih tinggi dibandingkan nasofaring pada beberapa kasus dewasa. Selain itu, studi tambahan dari Nikolaou *et al.* (2021) menemukan bahwa nasal wash memberikan tingkat diagnostik tertinggi dibandingkan orofaring dan saliva pada dewasa, yang mengindikasikan bahwa lokasi anatomi sangat memengaruhi hasil diagnostik. Pada populasi lansia, studi tambahan dari Yasuda *et al.* (2020) menunjukkan bahwa tidak ada kasus yang terdiagnostik dengan kultur, namun PCR berhasil mengidentifikasi 4,4% kasus positif. Hal ini menunjukkan bahwa NPS memiliki keterbatasan besar dalam mendiagnostik kolonisasi pada dewasa dengan densitas bakteri rendah, terutama pada kelompok usia lanjut. Selain itu, studi tambahan Yasuda *et al.* (2020) meskipun pada anak menunjukkan bahwa bahkan pada populasi dengan kolonisasi tinggi, NPS tetap tidak selalu menangkap semua carrier, sehingga mendukung konsep bahwa NPS memiliki keterbatasan sensitivitas biologis.

3.3 Peran PCR dalam Meningkatkan Diagnostik Kolonisasi

Metode PCR, khususnya qPCR yang menargetkan gen *lytA*, terbukti secara konsisten meningkatkan sensitivitas diagnostik *Streptococcus pneumoniae*

dibandingkan metode kultur konvensional. Peningkatan ini terlihat baik pada populasi dewasa sehat maupun lansia. Sutcliffe (2019) menunjukkan bahwa penggunaan qPCR meningkatkan diagnostik kolonisasi hingga 27% dibandingkan kultur pada individu dewasa sehat. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Grant *et al.* (2025), di mana metode PCR mampu mendiagnostik tambahan kasus kolonisasi yang tidak teridentifikasi oleh kultur, bahkan meningkat hingga dua kali lipat ketika dikombinasikan dengan sampel nasofaring dan orofaring (Sutcliffe *et al.*, 2019).

Pada populasi lansia, peningkatan sensitivitas PCR juga sangat signifikan. Almeida *et al.* (2020b) menunjukkan bahwa prevalensi diagnostik meningkat dari sekitar 5% menjadi 10% dengan penggunaan qPCR, sementara van Deursen *et al.* (2016) melaporkan peningkatan dari 8% (kultur) menjadi 22% (qPCR). Studi tambahan lain juga menunjukkan peningkatan serupa, seperti Almeida *et al.* (2025) yang melaporkan peningkatan diagnostik hingga 10,4% dibandingkan metode kultur yang hanya 0,3%. Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa PCR sangat efektif dalam mendiagnostik kolonisasi dengan beban bakteri rendah (*low-density carriage*), yang sering tidak terdiagnostik oleh metode kultur (Almeida, 2020).

Selain meningkatkan sensitivitas, PCR juga memberikan keunggulan dalam aspek kuantitatif. Saukkoriipi *et al.* (2016) menunjukkan bahwa meskipun sensitivitas PCR pada sampel nasofaring lebih rendah dibandingkan sputum pada kasus pneumonia, hasil kuantitatif PCR tetap mampu memberikan informasi penting dalam mengidentifikasi etiologi pneumokokus secara lebih akurat dibandingkan metode konvensional. Dengan demikian, PCR tidak hanya meningkatkan diagnostik kolonisasi, tetapi juga berperan dalam interpretasi klinis antara kolonisasi dan infeksi aktif.

3.4 Pengaruh Populasi Dewasa Terhadap Hasil Diagnostik

Metode *polymerase chain reaction* (PCR), khususnya *quantitative PCR* (qPCR) yang menargetkan gen spesifik seperti *lytA* dan *piaB*, secara konsisten terbukti meningkatkan sensitivitas DIAGNOSTIK *Streptococcus pneumoniae* dibandingkan metode kultur konvensional pada berbagai kelompok populasi. Keunggulan PCR

dibandingkan kultur konvensional terutama terletak pada kemampuannya mendeteksi DNA *Streptococcus pneumoniae* dalam jumlah yang sangat rendah, sehingga lebih sensitif dalam mengidentifikasi kolonisasi berdensitas rendah (*low-density carriage*) yang umum ditemukan pada populasi dewasa (Greiner *et al.*, 2001).

Berbeda dengan kultur yang memerlukan bakteri hidup dan jumlah yang cukup untuk menghasilkan pertumbuhan koloni, PCR tetap dapat mendeteksi keberadaan bakteri meskipun jumlahnya sedikit atau viabilitasnya telah menurun akibat faktor seperti penggunaan antibiotik, penyimpanan sampel, atau proses transportasi. Sensitivitas yang lebih tinggi ini memungkinkan identifikasi kasus kolonisasi yang sebelumnya tidak terdeteksi oleh kultur, sehingga memberikan estimasi prevalensi kolonisasi yang lebih akurat dan meningkatkan nilai diagnostik serta surveilans epidemiologi *Streptococcus pneumoniae*. Namun, karena PCR mendeteksi DNA bakteri tanpa membedakan bakteri hidup dan mati, hasil pemeriksaan tetap perlu diinterpretasikan bersama informasi klinis dan pemeriksaan pendukung lainnya (Greiner *et al.*, 2001; Abadio *et al.*, 2015; Miellet *et al.*, 2023). Pada populasi dewasa sehat, Sutcliffe *et al.* (2019) menunjukkan bahwa penggunaan qPCR meningkatkan deteksi kolonisasi hingga sekitar 27% dibandingkan kultur, sementara studi lain juga melaporkan bahwa pendekatan molekuler mampu mengidentifikasi carrier secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metode konvensional (Turner & Turner, 2011; Wyllie *et al.*, 2023; Krone *et al.*, 2020). Temuan ini diperkuat oleh Grant *et al.* (2025), yang menunjukkan bahwa PCR tidak hanya meningkatkan deteksi kasus kolonisasi yang tidak teridentifikasi oleh kultur, tetapi juga dapat meningkatkan sensitivitas hingga dua kali lipat ketika dikombinasikan dengan berbagai jenis sampel seperti nasofaring dan orofaring, sehingga menegaskan pentingnya pendekatan multi-sampel dalam meningkatkan akurasi DIAGNOSTIK.

Pada populasi lansia, peningkatan sensitivitas PCR menjadi lebih signifikan karena karakteristik kolonisasi yang cenderung memiliki densitas bakteri rendah. Almeida *et al.* (2020b) melaporkan bahwa prevalensi kolonisasi meningkat dari sekitar 5% menjadi 10% dengan penggunaan qPCR, sedangkan van Deursen *et al.* (2016)

menunjukkan peningkatan dari 8% menggunakan kultur menjadi sekitar 22% dengan qPCR. Studi terbaru oleh Almeida *et al.* (2025a) juga mengonfirmasi tren ini dengan menunjukkan peningkatan deteksi hingga lebih dari 10% menggunakan metode molekuler, dibandingkan hampir tidak terdeteksi menggunakan kultur konvensional. Hasil-hasil tersebut mengindikasikan bahwa metode PCR sangat unggul dalam mendeteksi kolonisasi laten atau dengan densitas rendah yang umum terjadi pada populasi dewasa dan lansia, serta menegaskan keterbatasan kultur sebagai metode tunggal dalam surveilans pneumokokus (Bogaert *et al.*, 2004; O'Brien *et al.*, 2009).

Selain meningkatkan sensitivitas, PCR juga menawarkan keunggulan dalam aspek kuantitatif yang tidak dimiliki oleh metode kultur. qPCR memungkinkan pengukuran beban bakteri secara relatif melalui nilai *cycle threshold* (Ct), sehingga memberikan informasi tambahan yang penting dalam membedakan antara kolonisasi asimtomatik dan infeksi aktif. Saukkoriipi *et al.* (2018) menunjukkan bahwa meskipun sensitivitas PCR pada sampel nasofaring lebih rendah dibandingkan sputum pada kasus pneumonia, pendekatan kuantitatif tetap memberikan kontribusi penting dalam interpretasi etiologi pneumokokus secara klinis. Hal ini sejalan dengan temuan Demars *et al.* (2022) & Zacharioudakis *et al.* (2021), yang menunjukkan bahwa metode molekuler tidak hanya meningkatkan *diagnostic yield*, tetapi juga memungkinkan deteksi simultan patogen respiratori lain serta memberikan konteks klinis yang lebih komprehensif. qPCR tidak hanya meningkatkan deteksi kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*, tetapi juga berperan penting dalam meningkatkan akurasi interpretasi klinis antara kolonisasi dan infeksi, sehingga menjadi metode yang lebih unggul dibandingkan kultur dalam praktik DIAGNOSTIK modern.

3.5 Peran Multiplex PCR dan Metode Panel Molekuler

Metode *polymerase chain reaction* (PCR), khususnya *quantitative PCR* (qPCR) yang menargetkan gen spesifik seperti *lytA* dan *piaB*, secara konsisten terbukti meningkatkan sensitivitas DIAGNOSTIK *Streptococcus pneumoniae* dibandingkan metode kultur konvensional pada berbagai kelompok populasi. Keunggulan ini terutama disebabkan oleh kemampuan PCR dalam mendeteksi DNA bakteri dalam

jumlah sangat rendah, sehingga lebih efektif dalam mengidentifikasi kolonisasi dengan densitas rendah (*low-density carriage*) yang sering luput dari deteksi kultur (Carvalho *et al.*, 2007; Greiner *et al.*, 2001; Satzke *et al.*, 2013; Miellet *et al.*, 2023). Pada populasi dewasa sehat, Sutcliffe *et al.* (2019) menunjukkan bahwa penggunaan qPCR meningkatkan deteksi kolonisasi hingga sekitar 27% dibandingkan kultur, sementara studi lain juga melaporkan bahwa pendekatan molekuler mampu mengidentifikasi carrier secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metode konvensional (Turner *et al.*, 2011; Wyllie *et al.*, 2014; Krone *et al.*, 2020). Temuan ini diperkuat oleh Grant *et al.* (2025), yang menunjukkan bahwa PCR tidak hanya meningkatkan deteksi kasus kolonisasi yang tidak teridentifikasi oleh kultur, tetapi juga dapat meningkatkan sensitivitas hingga dua kali lipat ketika dikombinasikan dengan berbagai jenis sampel seperti nasofaring dan orofaring, sehingga menegaskan pentingnya pendekatan multi-sampel dalam meningkatkan akurasi DIAGNOSTIK.

Pada populasi lansia, peningkatan sensitivitas PCR menjadi lebih signifikan karena karakteristik kolonisasi yang cenderung memiliki densitas bakteri rendah. Almeida *et al.* (2020) melaporkan bahwa prevalensi kolonisasi meningkat dari sekitar 5% menjadi 10% dengan penggunaan qPCR, sedangkan van Deursen *et al.* (2016) menunjukkan peningkatan dari 8% menggunakan kultur menjadi sekitar 22% dengan qPCR. Studi terbaru oleh Almeida *et al.* (2025) juga mengonfirmasi tren ini dengan menunjukkan peningkatan deteksi hingga lebih dari 10% menggunakan metode molekuler, dibandingkan hampir tidak terdeteksi menggunakan kultur konvensional. Hasil-hasil tersebut mengindikasikan bahwa metode PCR sangat unggul dalam mendeteksi kolonisasi laten atau dengan densitas rendah yang umum terjadi pada populasi dewasa dan lansia, serta menegaskan keterbatasan kultur sebagai metode tunggal dalam surveilans pneumokokus (Bogaert *et al.*, 2004; O'Brien *et al.*, 2009; Gladstone *et al.*, 2012).

Selain meningkatkan sensitivitas, PCR juga menawarkan keunggulan dalam aspek kuantitatif yang tidak dimiliki oleh metode kultur. qPCR memungkinkan pengukuran beban bakteri secara relatif melalui nilai *cycle threshold* (Ct), sehingga memberikan

informasi tambahan yang penting dalam membedakan antara kolonisasi asimtomatik dan infeksi aktif. Saukkoriipi *et al.* (2018) menunjukkan bahwa meskipun sensitivitas PCR pada sampel nasofaring lebih rendah dibandingkan sputum pada kasus pneumonia, pendekatan kuantitatif tetap memberikan kontribusi penting dalam interpretasi etiologi pneumokokus secara klinis. Hal ini sejalan dengan temuan Demars *et al.* (2022) dan Zacharioudakis *et al.* (2021), yang menunjukkan bahwa metode molekuler tidak hanya meningkatkan *diagnostic yield*, tetapi juga memungkinkan deteksi simultan patogen respiratori lain serta memberikan konteks klinis yang lebih komprehensif. Dengan demikian, PCR—terutama qPCR—tidak hanya meningkatkan deteksi kolonisasi *Streptococcus pneumoniae*, tetapi juga berperan penting dalam meningkatkan akurasi interpretasi klinis antara kolonisasi dan infeksi, sehingga menjadi metode yang lebih unggul dibandingkan kultur dalam praktik DIAGNOSTIK modern.

3.6 Keterkaitan Sampel Alternatif

Beberapa studi tambahan menunjukkan bahwa NPS bukan satu-satunya sampel optimal pada dewasa. Wyllie *et al.* (2023) menunjukkan bahwa saliva dapat mendiagnostik tambahan 15% kasus kolonisasi yang tidak terdiagnostik oleh NPS, meskipun NPS tetap lebih sensitif secara keseluruhan. Beberapa studi tambahan di luar kriteria utama, misalnya Nikolaou *et al.* (2021) juga menunjukkan bahwa nasal wash lebih unggul dibandingkan sampel orofaring dan saliva dalam mendiagnostik kolonisasi eksperimental. Studi tambahan yaitu menurut Kim *et al.* (2025) menunjukkan bahwa kombinasi sputum dan NPS memberikan sensitivitas tertinggi (hingga 86%), lebih baik dibandingkan NPS saja. Hal ini memperkuat bahwa penggunaan sampel tunggal (NPS) memiliki keterbatasan pada dewasa.

3.7 Implikasi klinis pada Pneumonia Dewasa

Secara klinis, diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) memiliki implikasi penting dalam diagnosis pneumonia komunitas (CAP) dan pengambilan keputusan terapi antibiotik. Kombinasi antara metode molekuler dan jenis sampel menjadi faktor kunci dalam meningkatkan akurasi diagnosis pada pasien

dewasa. Metode PCR terbukti meningkatkan diagnostik kolonisasi yang berkaitan dengan pneumonia, sebagaimana ditunjukkan oleh Holter *et al.* (2015) dan Lansbury *et al.* (2024), di mana kolonisasi pada NPS berhubungan signifikan dengan pneumonia pneumokokus. Selain itu, Gillis *et al.* (2017) menunjukkan bahwa meskipun sensitivitas PCR relatif terbatas, spesifisitasnya yang sangat tinggi memungkinkan penggunaannya sebagai alat konfirmasi etiologi infeksi pneumokokus.

Keterbatasan tetap ada, terutama pada interpretasi hasil negatif. Demars *et al.* (2022) menegaskan bahwa hasil negatif PCR pada NPS tidak cukup kuat untuk menyingkirkan infeksi, sehingga tidak dapat digunakan sebagai dasar untuk menahan pemberian antibiotik. Oleh karena itu, pendekatan diagnostik yang optimal pada dewasa tidak hanya mengandalkan NPS, tetapi perlu dikombinasikan dengan sampel lain seperti sputum, orofaring, atau saliva, serta penggunaan teknologi multiplex PCR untuk meningkatkan sensitivitas dan cakupan diagnostik patogen.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil *literature review* mengenai perbandingan metode diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada sampel NPS pada populasi dewasa, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara metode kultur konvensional dan metode molekuler dalam mendiagnostik kolonisasi pneumokokus. Metode PCR, khususnya qPCR, terbukti memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan kultur, sehingga lebih mampu mendiagnostik kolonisasi, terutama pada kasus dengan densitas bakteri rendah. Meskipun demikian, penggunaan *nasopharyngeal swab* pada populasi dewasa memiliki keterbatasan, terutama pada kelompok usia lanjut dan kondisi kolonisasi dengan beban bakteri rendah, yang berpotensi menyebabkan underestimasi prevalensi. Selain itu, karakteristik populasi dewasa, seperti usia, status kesehatan, dan lokasi kolonisasi, turut memengaruhi keberhasilan diagnostik bakteri. Penggunaan metode PCR dengan target gen spesifik seperti *lytA* dan *piaB*, serta pengembangan teknologi multiplex PCR dan panel molekuler, terbukti meningkatkan *hasil diagnosis*

dan memberikan gambaran yang lebih komprehensif terhadap patogen penyebab infeksi. Secara klinis, hasil diagnostik *Streptococcus pneumoniae* pada NPS memiliki implikasi penting dalam diagnosis pneumonia komunitas, surveilans epidemiologi, serta sebagai dasar pertimbangan dalam terapi antibiotik dan evaluasi program vaksinasi.

4.2 Saran

Berdasarkan hasil literature review ini, disarankan agar penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan desain prospektif yang membandingkan secara langsung berbagai metode diagnostik pada populasi dewasa dengan standar referensi yang seragam, sehingga diperoleh data sensitivitas dan spesifisitas yang lebih akurat. Dalam praktik klinis, penggunaan metode PCR, khususnya multiplex PCR, dapat dipertimbangkan sebagai metode DIAGNOSTIK tambahan dalam mendiagnostik *Streptococcus pneumoniae*, terutama pada kasus pneumonia komunitas dengan hasil kultur negatif. Dari sisi kebijakan kesehatan, diperlukan evaluasi lebih lanjut mengenai penggunaan kombinasi jenis sampel, seperti nasopharyngeal dan oropharyngeal swab, dalam surveilans pneumokokus pada populasi dewasa guna meningkatkan akurasi data epidemiologi. Selain itu, pengembangan metode DIAGNOSTIK yang lebih sensitif, praktis, dan sesuai untuk populasi dewasa juga perlu dilakukan, mengingat keterbatasan nasopharyngeal swab dalam mendiagnostik kolonisasi dengan densitas bakteri rendah.

5. REFERENSI

- Abadio, A. K. R., Kioshima, E. S., Martins, N. F., Maigret, B., Felipe, M. S. S., Freitas, S. M., Maigret, B., Felipe, M. S. S., Abagyan, R. A., Kufareva, I., Totrov, M., Abbasi, M., Sadeghi-Aliabadi, H., Hassanzadeh, F., Amanlou, M., Abdelmonsef, A. H., Dulapalli, R., Dasari, T., Padmarao, L. S., ... Olson, A. J. A. J. (2015). A pharmacophore-based virtual screening approach for the discovery of Trypanosoma cruzi GAPDH inhibitors (vol 5, pg 2019, 2013). *J Chem Inf Model*. https://doi.org/Book_Do10.1002/9783527633326
- Almeida, S. T. (2020). qPCR increases pneumococcal detection. *Scientific Reports*, 10, 8373. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65156-2>

- Almeida, S. T., Paulo, A. C., Simões, A. S., Ferreira, B., & Sá-Leão, R. (2025a). Streptococcus pneumoniae carriage in adults during the COVID-19 pandemic in Portugal: dominance of serotypes included in broader PCVs and of serotype 3. *MSphere*, 10(7), e00082-25.
- Almeida, S. T., Paulo, A. C., Simões, A. S., Ferreira, B., & Sá-Leão, R. (2025b). Streptococcus pneumoniae carriage in adults during the COVID-19 pandemic in Portugal. *MSphere*, 10(7), e00082-25. <https://doi.org/10.1128/msphere.00082-25>
- Almeida, S. T., Pedro, T., Paulo, C., de Lencastre, H., & Sá-Leão, R. (2020a). Re-evaluation of Streptococcus pneumoniae carriage in Portuguese elderly by qPCR. *Scientific Reports*, 10, 8373. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65156-2>
- Almeida, S. T., Pedro, T., Paulo, C., de Lencastre, H., & Sá-Leão, R. (2020b). Re-evaluation of Streptococcus pneumoniae carriage in Portuguese elderly by qPCR increases carriage estimates and unveils an expanded pool of serotypes. *Scientific Reports*, 10, 8373.
- Bogaert, D., De Groot, R., & Hermans, P. W. (2004). Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(3), 144–154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- Demars, Y., Brahier, T., & Rotzinger, D. C. (2022). Utility of polymerase chain reaction in nasopharyngeal swabs. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e00379-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00379-22>
- Demars, Y., Brahier, T., Rotzinger, D. C., Brouillet, R., Jaton, K., & Opota, O. (2022). Utility of polymerase chain reaction in nasopharyngeal swabs for identifying respiratory bacteria. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e00379-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00379-22>
- Demars, Y., Brahier, T., Rotzinger, D. C., Brouillet, R., Jaton, K., Opota, O., & Boillat-Blanco, N. (2022). Utility of polymerase chain reaction in nasopharyngeal swabs for identifying respiratory bacteria causing community-acquired pneumonia. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e00379-22.
- Erizal, Y. D., Farikh, M., Tiranissa, V., & Sari, W. Y. (2026). Desain Primer MMP-8 dan IL-6 untuk Analisis Ekspresi Gen Jaringan Gusi Rattus norvegicus dengan qRT-PCR. *Jurnal Biosense*, 9(1), 243–249. <https://doi.org/https://doi.org/10.36526/biosense.v9i1.7222>
- Gillis, H. D., Lang, A. L., ElSherif, M., Martin, I., Hatchette, T. F., McNeil, S. A., & LeBlanc, J. J. (2017). Assessing the diagnostic accuracy of PCR-based detection of Streptococcus pneumoniae from nasopharyngeal swabs collected for viral studies in Canadian adults hospitalised with community-acquired pneumonia. *BMJ Open*, 7(6), e015008.

- Grant, L. R. (2025). Persistence of Vaccine Serotype Carriage. *Journal of Infectious Diseases*, 231(6), e1045–e1056. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad123>
- Grant, L. R., Sutcliffe, C. G., Littlepage, S., Alexander-Parrish, R., Becenti, L., Isturiz, R. E., & Hammitt, L. L. (2025). Persistence of Vaccine Serotype Carriage and Differences in Pneumococcal Carriage by Laboratory Method and Sample Type in Indigenous Individuals in the Southwest United States. *Journal of Infectious Diseases*, 231(6), e1045–e1056.
- Greiner, O., Day, P. J., Altwegg, M., & Nadal, D. (2001). Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA by real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(9), 3129–3134. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3129-3134.2001>
- Hackman, J., Hibberd, M. L., Swarthout, T. D., Hinds, J., Ashall, J., Sheppard, C., & Hué, S. (2024). Evaluating methods for identifying and quantifying *Streptococcus pneumoniae* co-colonization using next-generation sequencing data. *Microbiology Spectrum*, 12(12), e03643-23.
- Holter, J. C. (2015). Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*, 15, 64. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0803-5>
- Holter, J. C., Müller, F., Bjørang, O., Samdal, H. H., Marthinsen, J. B., Jennum, P. A., & Heggelund, L. (2015). Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 64.
- Kim, K. J., Yun, S. G., Nam, M. H., Lee, C. K., & Cho, Y. (2025). Comparing sputum, nasopharyngeal swabs, and combined samples for respiratory bacterial detection using multiplex PCR. *Microbiology Spectrum*, 13(3), e02285-24.
- Krone, C. L., Wyllie, A. L., & van Beek, J. (2020). Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: challenges in detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(9), e01243-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01243-20>
- Lansbury, L. (2024). Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Journal of Infection*, 89(5), 106277. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106277>
- Miellet, W. R., Almeida, S. T., Trzciński, K., & Sá-Leão, R. (2023). *Streptococcus pneumoniae* carriage studies in adults: Importance, challenges, and key issues to consider when using quantitative PCR-based approaches. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1122276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1122276>
- Nikolaou, E., German, E. L., Blizard, A., Howard, A., Hitchins, L., Chen, T., & Ferreira, D. M. (2021). The nose is the best niche for detection of experimental pneumococcal colonisation in adults of all ages, using nasal wash. *Scientific Reports*, 11(1), 18279.
- O'Brien, K. L., Wolfson, L. J., & Watt, J. P. (2009). Burden of disease caused by

- Streptococcus pneumoniae*. *The Lancet*, 374(9693), 893–902.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
- Sa'adah, M., & Hadi, M. I. (2026). Deteksi Kontaminasi Bakteri *Escherichia coli* pada Alat Makan Di Beberapa Tempat Makan Di Kabupaten Gresik. *Jurnal Biosense*, 9(1), 43–54.
<https://doi.org/https://doi.org/10.36526/biosense.v9i1.6549>
- Saukkoriipi, A., Palmu, A. A., Pascal, T., Verlant, V., Hausdorff, W. P., & Jokinen, J. (2018). *lytA* quantitative PCR on sputum and nasopharyngeal swab samples for detection of pneumococcal pneumonia among the elderly. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(1), e01128.
- Shabrina, F., Maharani, B., Hariri, M. R., & Turhadi, T. (2025). *Optimasi Suhu Annealing Marka Molekuler Simple Sequence Repeat (SSR) untuk Studi Keragaman Genetik Aglaonema pictum (Roxb .) Kunth*. 8(4), 55–59.
<https://doi.org/https://doi.org/10.36526/biosense.v8i4.5695>
- Sutcliffe, C. G. (2019). Detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *American Journal of Epidemiology*, 188, 2110–2119.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwz191>
- Sutcliffe, C. G., Grant, L. R., Cloessner, E., Klugman, K. P., Vidal, J. E., Reid, R., & Hammitt, L. L. (2019). Association of laboratory methods, colonization density, and age with detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *American Journal of Epidemiology*, 188(12), 2110–2119.
- Turner, P., & Turner, C. (2011). Improved detection of pneumococcal colonization by PCR. *PLoS ONE*, 6(3), e24171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024171>
- van Deursen, A. M., van den Bergh, M. R., & Sanders, E. A. (2016). Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in asymptomatic, community-dwelling elderly in the Netherlands. *Vaccine*, 34(1), 4–6.
- Velikova, T., Ali, H., Tomov, L., & Velinov, T. (2025). Nasopharyngeal Colonization and Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Isolates in Children and Young Adults with Acute , Protracted , and Chronic Cough : A Cross-Sectional Bulgarian Study. *Acta Microbiologica Hellenica*, 70(1), 1–12.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/amh70010010>
- Vuichard, D. (2016). PCR detection in nasal vs nasopharyngeal. *Open Forum Infectious Diseases*, 3, ofw172. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.63>
- Wyllie, A. L., Rots, N. Y., Wijmenga-Monsuur, A. J., van Houten, M. A., Sanders, E. A., & Trzciński, K. (2023). Saliva as an alternative sample type for detection of pneumococcal carriage in young children. *Microbiology*, 169(10), 1394.
- Yasuda, I., Suzuki, M., Dhoubhadel, B. G., Terada, M., Satoh, A., Sando, E., & Morimoto, K. (2020). The low carriage prevalence of pneumococcus among community-dwelling older people: A cross-sectional study in Japan. *Vaccine*,

38(21), 3752–3758.

Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Dubrovskaya, Y., Inglima, K., See, B., & Agüero-Rosenfeld, M. (2021). Evaluation of a multiplex PCR panel for the microbiological diagnosis of pneumonia in hospitalized patients: experience from an academic medical center. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 354–360.