

MASA DEPAN VAKSIN ROTAVIRUS DI INDONESIA

THE FUTURE OF ROTAVIRUS VACCINE IN INDONESIA

Krisna Nur Andriana Pangesti*, Vivi Setiawaty,

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbangkes, Kemenkes RI,
Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta, Indonesia

*Korespondensi penulis: krisnanur@yahoo.com, vivisetiawaty@hotmail.com

Submitted: 25-03-2014; Revised: 15-09-2014; Accepted: 28-11-2014

Abstrak

Rotavirus adalah penyebab utama gastroenteritis pada anak-anak. Insiden diare yang disebabkan rotavirus di Indonesia terjadi sepanjang tahun dengan jumlah kematian mencapai sekitar 10.088 anak per tahun. Virus ini ditularkan melalui rute tinja-oral dengan tingkat transmisi tinggi. Lebih dari 50 kombinasi galur G - P yang dikenal sebagai galur yang menginfeksi manusia dengan serotipe dominan akan bervariasi antar wilayah dan tahun. Di Indonesia, berbagai penelitian rotavirus menunjukkan bahwa variasi tipe VP7 (G9) dan VP4 (P[8]) merupakan kombinasi genotipe paling sering muncul. Metode pencegahan yang paling mungkin dan sangat diperlukan untuk mengontrol transmisi dan mencegah penyakit yang disebabkan oleh virus ini adalah dengan vaksinasi. Berbagai macam jenis vaksin Rotavirus dikembangkan untuk memberikan kekebalan sebaik infeksi alamiah dan meminimalisasi efek samping yang terjadi. Untuk itu pengawasan yang baik pra dan pasca perizinan diperlukan untuk memantau efek samping dari vaksin yang ada. Infeksi Rotavirus menyebabkan beban penyakit dan ekonomi yang tinggi sehingga vaksin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu cara pencegahan yang baik.

Kata kunci : Rotavirus, vaksin, diare

Abstract

Rotaviruses are the leading cause of gastroenteritis in young children. The incidence of diarrhea due to rotavirus in Indonesia is evenly throughout the year with the mortality approximately of 10,088 children in a year. These viruses are transmitted by fecal-oral route with high rate of transmission. More than 50 combinations G-P known as strain that infect human with the predominant serotypes will vary between region and year. In Indonesia, rotavirus studies showed that a variety of VP7 type (G9) and VP4 type (P[8]) were the genotype combinations most frequently encountered. The most likely methods of prevention and control of transmission for the disease caused by this virus are vaccination. Various types of rotavirus vaccine were developed to provide the best immunity as the natural infection and minimize the side effects that might be occurred. For that oversight both pre and post licensing is required to monitor the side effects of the existing vaccine. Since the rotavirus infections cause high disease and economic burden, the vaccine can be considered as one of the better ways of prevention.

Keywords : Rotavirus, vaccine, diarrhea

Pendahuluan

Rotavirus, anggota keluarga *Reoviridae*, adalah virus RNA tanpa selubung yang beruntai ganda dengan 11 segmen genom untuk menyandi enam protein struktural dan non struktural.^{1,2} Rotavirus adalah penyebab utama gastroenteritis pada anak-anak, yang bertanggung jawab pada sekitar 114 juta kejadian diare dan dua juta anak dirawat inap.¹⁻³ Pada tahun 2008, estimasi WHO menyatakan bahwa rotavirus menyebabkan sekitar 453 000 kematian anak berusia kurang dari 5 tahun, atau sekitar 37 % dari seluruh kematian

akibat diare dan 5 % dari seluruh kematian semua umur. Proporsi kasus rotavirus yang dapat dideteksi pada kasus rawat inap di negara maju lebih tinggi, namun angka mortalitas tertinggi berada di negara berkembang di Afrika dan di Asia.⁴ di Amerika Serikat, rotavirus bertanggung jawab pada 2,7 juta kasus gastroenteritis pada anak-anak di bawah umur 5 tahun, 60.000 rawat inap, 500.000 klinik kunjungan setiap tahunnya dengan perkiraan biaya tahunan melebihi \$ 1 milyar.³

Berdasarkan hasil Riskesdas 2013,

insiden diare pada semua kelompok umur adalah 2,5 persen, sedangkan pada kelompok balita adalah 10,2 persen. Insiden diare tertinggi terjadi pada balita yaitu pada umur 12-23 bulan yaitu 7,6 %.⁵ Berdasarkan penelitian dari Virdayanti tahun 2002, insiden diare yang disebabkan rotavirus di Indonesia terjadi sepanjang tahun sementara tingkat insiden diare yang disebabkan oleh selain Rotavirus tergantung pada perubahan cuaca.⁶ Kematian anak-anak di Indonesia mencapai sekitar 240.000 anak per tahun. Angka kematian anak karena diare adalah 50.400.⁷ Berdasarkan estimasi WHO tahun 2008, di Indonesia angka kematian akibat rotavirus adalah 50-100 kematian per 100.000 anak usia kurang dari 5 tahun.⁴

Virus ini ditularkan melalui rute tinjoral dengan tingkat transmisi tinggi karena virus yang terdapat dalam tinja mempunyai konsentrasi sangat tinggi dan dapat menular serta menimbulkan penyakit hanya dengan dosis rendah (10-100 virus).⁸ Virus ini bertahan di lingkungan beberapa hari sampai beberapa minggu, sehingga dapat menyebabkan benda benda yang berada di lingkungan (*fomite*) sebagai sumber penularan.⁹ Kebersihan dan sanitasi yang baik, termasuk ketersediaan pasokan air bersih, hanya menimbulkan sedikit efek dalam upaya mencegah penularan rotavirus.^{1,8} Karena itu, vaksinasi merupakan metode pencegahan yang paling efektif dan sangat diperlukan untuk mengontrol transmisi dan mencegah penyakit yang disebabkan oleh virus ini.

Strategi Pengembangan Vaksin Rotavirus.

Rotavirus dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok/grup berdasarkan protein VP6 dan pembagian serotipe berdasarkan protein VP7 (glikoprotein atau G) dan VP4 (protease atau P). Grup A merupakan grup yang paling sering ditemukan. Pemisahan segmen gen yang menyandikan protein G dan P terjadi secara independen dan hingga saat ini telah diketahui lebih dari 50 kombinasi galur G - P yang menginfeksi manusia. Sebagian besar galur virus yang menginfeksi manusia terdiri dari 5 protein G; G1, G2, G3, G4, G9, dan 3 protein P; P [8], P [4], P [6], dengan G1P[8] sebagai galur yang paling umum. Serotipe yang dominan akan bervariasi antar wilayah dan tahun.^{1-3,10}

Tujuan pemberian vaksin rotavirus adalah untuk memberikan tingkat perlindungan yang sama dengan perlindungan dari infeksi alami. Infeksi alamiah tidak memberikan kekebalan seumur hidup terhadap infeksi rotavirus dan

penyakitnya ringan, tetapi mencegah timbulnya infeksi rotavirus yang berat berikutnya.¹⁻² Studi di Meksiko menunjukkan bahwa derajat perlindungan penuh untuk mencegah kasus sedang-berat diare akibat rotavirus memerlukan dua kali infeksi rotavirus alami, baik asimtomatis ataupun dengan gejala klinis.¹¹ Kekebalan humoral bertanggung jawab untuk memberikan perlindungan terhadap infeksi berikutnya, sementara meningkatkan imunitas selular membantu untuk membatasi lamanya infeksi.² Vaksin hidup yang dilemahkan melalui rute oral dianggap sebagai cara untuk menyerupai infeksi alami, sehingga dijadikan sebagai strategi utama pengembangan vaksin rotavirus. Sampai saat ini mekanisme bagaimana infeksi alami menimbulkan perlindungan masih dalam penelitian.

Terdapat dua strategi yang berbeda dalam pengembangan vaksin rotavirus hidup yang diinaktivasi; vaksin “beberapa galur” dan “galur tunggal”. Strategi vaksin dengan menggunakan beberapa galur bergantung pada imunitas spesifik serotipe untuk memberikan kekebalan yang tinggi, sementara strategi vaksin galur tunggal dianggap dapat menginduksi kekebalan dengan menggunakan salah satu serotipe yang dapat melindungi seluruh serotipe (kekebalan heterotipik).^{2,3,12}

Generasi Vaksin Rotavirus

Generasi pertama vaksin rotavirus adalah vaksin hewan galur tunggal (dari sapi dan rhesus) dengan harapan bahwa penggunaan galur dari hewan akan direspon secara alami oleh manusia (pendekatan “Jennerian”). Uji lapangan vaksin tipe ini di beberapa negara menunjukkan variabel hasil yang berbeda-beda sehingga vaksin galur tunggal yang berasal dari hewan saat ini tidak digunakan lagi, kecuali di Cina yang menggunakan vaksin dari galur domba.^{3,12}

Berbagai usaha dilakukan untuk mendapatkan vaksin dengan efikasi yang lebih baik melalui proses pembuatan vaksin *reassortant* dari beberapa galur virus yang menginfeksi manusia dan hewan. Strategi dasarnya adalah membuat galur *reassortant* dengan galur induk rotavirus hewan yang memiliki gen kapsid bagian luar VP7 dan VP4 rotavirus manusia yang memiliki sifat menetralkan rotavirus manusia. Selanjutnya beberapa galur *reassortant* digabungkan dalam vaksin yang sama untuk memberikan perlindungan spesifik galur dari serotipe rotavirus yang umumnya beredar.² Vaksin

rotavirus pertama yang berlisensi, RotaShield, dibuat berdasarkan strategi tersebut dengan menggabungkan galur rotavirus dari rhesus dan manusia. Vaksin ini mengandung empat galur virus yang mengekspresikan tipe G yang umumnya beredar, G1 - G4. Setelah satu tahun pasca lisensi, vaksin ini ditarik berkaitan dengan munculnya efek samping yang tidak umum terjadi yaitu intususepsi.^{2,3,12} Saat ini salah satu vaksin berlisensi, RotaTeq, juga menggunakan strategi multivalen (beberapa galur). RotaTeq adalah vaksin menggunakan virus hidup yang diinaktivasi dan diberikan secara oral, yang berisi beberapa *reassortant* virus dari galur rotavirus sapi dan manusia. Rota Teq mengandung lima galur gabungan Rotavirus sapi dan manusia (WC3), empat diantaranya mengekspresikan serotipe G1 sampai G4 rotavirus manusia dan yang kelima mengekspresikan P1[8] dari galur rotavirus manusia.^{3,13}

Vaksin Rotavirus berlisensi lainnya mengandung satu galur rotavirus manusia, Rotarix, yang berasal dari isolat klinis rotavirus yang menginfeksi manusia manusia (89-12) yang dilemahkan dalam beberapa pasase kultur sel. Vaksin Rotarix ini mengandung galur G1P [8] dari rotavirus manusia dan mewakili antigen VP7 dan VP4 galur virus yang menginfeksi manusia yang paling umum.¹⁴ Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya, vaksin dengan galur tunggal tergantung pada kekebalan heterotipik untuk merangsang perlindungan. Galur rotavirus manusia diketahui dapat memberikan perlindungan yang lebih baik karena memiliki kesamaan antigen dengan galur virus yang menyebabkan infeksi alami.^{1,14}

Pendekatan terbaru dalam pengembangan vaksin rotavirus hidup yang diinaktivasi adalah dengan menggunakan galur rotavirus dari neonatal yang asimtomatik. Alasan penggunaan galur rotavirus adalah ini karena neonatus dengan infeksi asimtomatik rotavirus terlindung dari keparahan penyakit yang disebabkan oleh infeksi rotavirus berikutnya. Terdapat dua strategi yang berbeda dalam mengembangkan vaksin rotavirus manusia yang berasal dari neonatus, pertama, dengan menggunakan galur vaksin tunggal dari neonatus (galur vaksin RV3, Australia) yang mempunyai serotype G3P[6] dan kedua, dengan menciptakan vaksin sapi-manusia reassortant gen tunggal (galur vaksin 116E dan I321, India).^{1,3,15}

Selain dengan strategi vaksin menggunakan virus hidup yang diinaktivasi, banyak penelitian dilakukan untuk mengembangkan vaksin dengan

pendekatan yang berbeda dari vaksin rotavirus sebelumnya, seperti vaksin DNA, vaksin sub unit, dan vaksin menggunakan partikel serupa virus (VLPs).⁸

Intususepsi dan Vaksin Rotavirus

Vaksin rotavirus menghadapi beberapa tantangan, di antaranya untuk memastikan keamanan vaksin yaitu efek samping dari vaksin, termasuk intususepsi. Intususepsi adalah kondisi dimana usus kecil masuk ke bagian lain dari usus. Intususepsi sebenarnya adalah efek samping yang jarang terjadi pada penggunaan vaksinasi oral tetapi dapat menyebabkan manifestasi serius.¹⁶⁻¹⁷ Beberapa studi menunjukkan patogenesis yang mengkaitkan Rotashield dan intususepsi masih belum jelas.¹⁻² Setelah vaksin Rotashield ditarik dari umum, semua calon vaksin baru harus dievaluasi berkaitan dengan efek samping intususepsi.^{3,18} Persyaratan untuk mengidentifikasi risiko terjadinya intususepsi pada 1 dari 10.000 penerima vaksin membawa konsekuensi untuk menyertakan lebih banyak responden dalam uji klinis.²

Pada proses perizinan Rotateq, uji klinik fase III dilakukan sebanyak tiga kali dengan merekrut sekitar 70.000 bayi dari Amerika Serikat dan Eropa, dan untuk perizinan Rotarix, uji klinik terbesar (ROTA 023) dilakukan dengan merekrut bayi lebih dari 63.000 bayi dari negara-negara di Amerika Latin dan Finlandia.^{3,19} Uji klinik untuk dua vaksin rotavirus yang baru menunjukkan bahwa baik Rotateq atau Rotarix aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Selain itu, risiko intususepsi tidak lebih besar antara responden yang diberi vaksin dari placebo.^{3,18} Namun, perlu diperhatikan bahwa dalam penilaian ini besaran jumlah subyek dalam uji klinik harus diperhitungkan secara statistik untuk memperkirakan efek samping yang jarang dari vaksin rotavirus, termasuk intususepsi. Selain itu, pengawasan setelah pemasaran masih diperlukan untuk memantau efek samping dari vaksin dengan perhatian khusus untuk kasus-kasus intususepsi. Pengawasan, baik pra dan pasca perizinan, akan menyediakan data yang membuktikan bahwa tidak ada hubungan sebab akibat antara vaksin rotavirus dan intususepsi.¹⁸

Tantangan dalam Program Vaksinasi Rotavirus di Indonesia, sebagaimana negara berkembang lainnya, menghadapi berbagai tantangan dalam introduksi vaksin rotavirus dalam program imunisasi nasional. Berdasarkan pengalaman India, tantangan terbesar adalah

kurangnya data mengenai beban penyakit termasuk estimasi kematian dan angka rawat inap penyakit yang disebabkan oleh rotavirus serta harga dari vaksin rotavirus itu sendiri.²⁰ Beberapa studi telah dilakukan di Indonesia dan hasilnya menyatakan bahwa beban penyakit rotavirus di Indonesia cukup tinggi, namun apakah sampel dari studi tersebut merepresentasikan data nasional menjadi perdebatan. Beban penyakit diare akibat rotavirus di Indonesia cukup tinggi, hal ini ditunjukkan oleh penelitian-penelitian yang telah dilakukan, Kasus positif Rotavirus secara bervariasi ditemukan sekitar 45-61% dari kasus diare pada anak di bawah 5 tahun.²¹⁻²⁵

Studi epidemiologi yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara negara maju dan berkembang dalam status epidemiologi (seperti usia pertama kali terinfeksi), siklus musiman, prevalensi galur rotavirus dan akibat infeksi rotavirus.³ Perbedaan-perbedaan ini memiliki implikasi penting dalam penentuan strategi vaksinasi rotavirus. Oleh karena itu, studi lebih mendalam untuk menentukan waktu yang tepat untuk pemberian vaksinasi dan untuk memilih galur yang akan memberikan perlindungan yang efektif untuk suatu daerah akan membantu pengembangan vaksin rotavirus.

Berbagai studi di Indonesia menunjukkan bahwa anak berusia kurang dari 3 bulan sedikit kemungkinan akan menderita diare yang disebabkan oleh rotavirus. Kelompok umur yang paling banyak menderita diare akibat rotavirus adalah usia 12-24 bulan.²¹⁻²⁵

Di Indonesia, berbagai penelitian rotavirus di berbagai sentinel dan tahun yang berbeda menunjukkan bahwa beredarnya berbagai jenis VP7 (G1, G2, G3, G4, G8, G9) dan VP4 (P[4], P[6], P[8], P[9], P[10], P[11]), dengan variasi dari kombinasi genotipe yang paling sering muncul.²² Variasi genotype di Indonesia ini tergantung pada lokasi dan periode waktu

dilaksanakannya penelitian. Mengingat bahwa data penelitian masih terbatas pada rumah sakit di kota besar, maka data dari rumah sakit di daerah rural di Indonesia masih dibutuhkan. Tabel 1 di bawah ini menunjukkan variasi genotipe yang ditemukan dari penelitian di Indonesia.

Efikasi vaksin rotavirus di negara berkembang ditemukan lebih rendah dibandingkan di negara maju saat uji klinis dilakukan. Berbagai faktor diduga sebagai penyebabnya yaitu antara lain interferensi dengan antibody maternal, menyusui, infeksi virus dan bakteri di saluran pencernaan sebelumnya, dan malnutrisi.²⁶ Selain itu efikasi vaksin juga tergantung terhadap derajat proteksi yang diberikan oleh vaksin terhadap infeksi oleh galur rotavirus yang berbeda dengan vaksin (*cross protection*). Untuk itu perlu diperhatikan dan dievaluasi efikasi vaksin yang akan digunakan di Indonesia untuk mengetahui apakah dapat melindungi seluruh anak Indonesia terhadap galur rotavirus yang beredar di Indonesia. Hal ini perlu diperhatikan mengingat luasnya wilayah Indonesia dengan kemungkinan tingginya variasi rotavirus yang beredar.

Analisa ekonomi vaksin rotavirus di Indonesia telah dilakukan dalam jumlah yang masih terbatas. Walaupun hasil studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa program vaksinasi Rotavirus adalah "*cost-effective*", namun hasil di negara maju dan berkembang lain nya menunjukkan dengan harga vaksin yang tinggi, maka program ini tidak "*cost-effective*". Wilopo dkk, menyatakan bahwa bila harga vaksin dapat lebih rendah dari US\$ 2,70 per pemberian maka dapat dianggap hemat (*cost saving*) dari perspektif tenaga kesehatan.²⁷ Pertimbangan ekonomi sangat diperlukan untuk dapat menjamin sustainability dari suatu program vaksinasi. Industri manufaktur vaksin Indonesia sedang dalam proses untuk dapat memproduksi vaksin Rotavirus.²⁸ Dengan potensi ketersediaan vaksin dari produksi dalam negeri maka diharapkan

Tabel 1. Galur Genotipe Dominan di Indonesia

No	Penulis	Lokasi Penelitian	Waktu	Galur virus Rota virus dominan
1	Wilopo SA, <i>et al</i>	RS di Purworejo dan Yogyakarta	2001-2004	G1P[8]
2	Putnam SD, <i>et al</i>	4 RS rujukan	Februari 2004-2005	G9P[8]
3	Soenarto Y, <i>et al</i>	RS di Palembang, Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Denpasar, Mataram	2006	G1P[6], G9P[6]
4	Radji M, <i>et al</i>	RS di Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Makassar dan Mataram	Januari-April 2007	G1P[8]
5	Kadim M, <i>et al</i>	RS di Jakarta	Jan-Des 2007	G1P[6]

program vaksinasi rotavirus dapat menjadi lebih “cost-effective”

Kesimpulan

Beban penyakit yang disebabkan oleh rotavirus cukup tinggi di negara berkembang termasuk Indonesia. Vaksinasi rotavirus diharapkan dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian pada anak di bawah usia 5 tahun.

Saran

pertimbangan dan evaluasi atas vaksin rotavirus yang akan digunakan harus dilakukan untuk mengoptimalkan dampak vaksin ini terhadap kesehatan masyarakat. Survei galur virus yang beredar juga tetap harus dilakukan untuk memantau kemungkinan timbulnya galur baru yang akan mempengaruhi keberhasilan program vaksinasi rotavirus di masyarakat.

Daftar Pustaka

1. Dennehy PH., Rotavirus vaccines: an overview. Clin Microb Rev. 2008, 21(1):198-208.
2. Grimwood K. and Lambert SB. Review: Rotavirus Vaccines. Opportunities and Challenges. Human Vaccines. 2009. 5(2):57-69.
3. Bresee JS, Glass RI, Parastiar U, Gentsch J. Disease States and Vaccines: Selected Cases. Part.E. Rotavirus. In: Bloom BR and Lambert PH. Editors. “The Vaccine Book”.1st ed... San Diego, California. Academic Press. 2003. p:225-243
4. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Stee AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 Estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programs: a systematic review and meta analysis. Lancet Inf Dis.2012.12:136-141.
5. Badan Litbang Kesehatan, Riskesdas 2013. 2014:105-11.
6. Virdayanti. Perbandingan Manifestasi Klinis dan Pola Epidemiologi Infeksi Rotavirus dan Non Rotavirus pada Penderita Diare Akut. 2002. Tersedia pada <http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php?id=jpkpkbpbpk-gdl-res-2002-virdayati-1899-pola>. Dinduh 26 Februari 2011.
7. Rahardjo A. Rotavirus pada Penderita Diare pada usia Anak-anak. Cermin Dunia Kedokteran 1990. 62:5-10.
8. 8. Perez N. Rotavirus gastroenteritis: Why to back-up the development of new vaccines? Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 2008. 31:253-260.
9. Rice P. Viral Transmission Infection Acquired by All Other Routes (Respiratory,eye-Nose-Mouth, Inoculation and Faeco-Orally). In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffith PD, Mortimer P, editors. Principles and Practice of clinical virology. Sixth ed.,West Sussex. John-Wiley & Sons, 2009 p.43-68
10. Santos N and Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. In Review Medical Virology 2005.15(1):29-56.
11. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerron L, Morrow AL, Carter-Campbel S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent Infections. New Engl J Med.1996.335:1022-1028.
12. O’Ryan ML, Hermosilla G, Osorio G. Rotavirus vaccine for the developing world. Current Opinion in Infectious Diseases 2009. 22:483-489
13. Chandran A and Santhosa MM. RotateqTM: a three dose oral pentavalent reassortant rotavirus vaccine. Exp Rev Vaccines . 2008. 7(10):1475-1480.
14. Chevart B, Friedland LR, Abu-Elyazeed R, Han HH, Guerra Y, Verstraeten T. The human Rotavirus vaccine RIX4414 in infants. A review of safety and tolerability. The Pediatric Infect Dis J 2009. 28(3):225-232.
15. Danchin M, Kirkwood CD, Lee KJ, Bishop RF, Watts E, Justice FA, et al. Phase 1 trial of RV3-BB rotavirus vaccine:A human neonatal rotavirus vaccine. Vaccine.2013. 31(23):2610-2616
16. Peter G and Myers MM. Intussusception, Rotavirus and Oral Vaccine: Summary of the Workshop. Pediatrics 2002.110 (6):1-6.
17. Dennehy PH. Rotavirus vaccines-an update. Vaccine 2007. 25:3137-3141.
18. Reissinger KS and Block SL. Characteristic of an ideal Rotavirus vaccine. Clin Pediatrics 2008. 47(6):553-563.
19. Ruis-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazques FR, Abate H, Breuer T, Clemens SA,Chevart,B, et al. Safety and Efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. New Engl J Med. 2006. 354 (1):11-22.
20. Morris SK, Awasthi S, Khera A, Bassani DG, Parashar UD, et al. Rotavirus mortality in India: estimates based on a nationally representative survey of diarrheal deaths. Bull World Health Organ. 2012.90:720-7
21. Soenarto Y, Aman AT, Bakri A, Waluyo H, Firmansyah A, Kadim M. Burden of Severe Rotavirus Diarrhea in Indonesia. JID. 2009.200:S188-194.
22. Putnam SD, Sedyaningsih ER, Listiyaningsih E, Pulungsih SP, Komalarini S, Soenarto Y, et al. Group A rotavirus-associated diarrhea in children seeking treatment in Indonesia. J Clin Virol 2007.40:289-94.

23. Wilopo SA, Soenarto Y, Breese JS, Tholib A, Aminah S, Cahyono A, et al. Rotavirus Surveillance to determine disease burden and epidemiology in Java, Indonesia, August 2001 through April 2004. *Vaccine*. 2009.27:F61-66
24. Radji M, Putnam S, Malikeci A, Husrima R, Listyaningsih E. Molecular characterization of Human Group A Rotavirus from Stool Samples in Young Children with Diarrhea in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010. 41(2): 341-6.
25. Kadim M, Soenarto Y, Hegra B, and Firmansyah A. Epidemiology of Rotavirus diarrhea in children under five: A hospital-based surveillance in Jakarta. *Paediatr Indones*. 2011.51(3):138-143
26. Patel, MM and Parashar UD. Assessing the effectiveness and Public Health Impact of Rotavirus vaccines after introduction in immunization program. *JID*.2009.2008:S291-299.
27. Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, Soenarto Y, Aminah S, Cahyono A, et al. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. *Vaccine*.2009.27:F67-74.
28. Glass RI, Breese JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar DU, and Steele DA. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *JID*. 2005.192:S160-6