

Hubungan antara Imunisasi Rotavirus dengan Kejadian Diare pada Balita

Reisyah Dinda Syahfira¹, Shinta Nareswari², Khairunnisa Berawi³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diare adalah kondisi Buang Air Besar (BAB) lebih dari 3 kali sehari disertai perubahan konsistensi tinja menjadi cair dengan atau tanpa lendir dan darah yang berlangsung kurang dari satu minggu. Diare mengakibatkan kehilangan cairan dan elektrolit, terutama natrium dan kalium, dalam jumlah besar, kehilangan cairan yang terus berlangsung dan tidak diimbangi dengan penggantian yang cukup akan berakhir menjadi dehidrasi. Risiko dehidrasi pada balita lebih besar karena ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan cairan sendiri sedangkan komposisi cairan tubuhnya besar. Dehidrasi yang dibiarkan terus menerus akan mengakibatkan sejumlah komplikasi bahkan kematian. Oleh karena itu, diare termasuk salah satu penyakit yang menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada balita. Salah satu pencegahan untuk terkena diare adalah imunisasi rotavirus. Imunisasi rotavirus merupakan suatu upaya untuk menimbulkan/meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit sehingga bila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare pada balita. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan sumber data dari *National Center for Biotechnology Information*, *Google Scholar*, dan *Science* dengan rentang tahun penelitian artikel adalah 2018 hingga 2021 serta artikel yang dilakukan *literature* menggunakan bahasa inggris dan indonesia. Hasil *literature review* ini dari 6 artikel yang di analisis menyatakan bahwa terdapat hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare pada balita.

Kata Kunci: Diare, imunisasi rotavirus, balita

Relationship between Rotavirus Immunization and Incidence of Diarrhea in Toddlers

Abstract

Diarrhea is a condition of defecating more than 3 times a day accompanied by a change in the consistency of the stool to liquid with or without mucus and blood that lasts less than one week. Diarrhea results in a loss of fluids and electrolytes, especially sodium and potassium, in large amounts. Fluid loss that continues and is not balanced with adequate replacement will result in dehydration. The risk of dehydration in toddlers is greater due to the inability to meet their fluid needs while their body fluid composition is large. Dehydration that is allowed to continue will result in several complications and even death. Therefore, diarrhea is one of the diseases that is the main cause of morbidity and death in children under five. One prevention of diarrhea is rotavirus immunization. Rotavirus immunization is an effort to actively create/increase a person's immunity against a disease so that if one day they are exposed to the disease they will not get sick or will only experience mild illness. This research was conducted to determine the relationship between rotavirus immunization and the incidence of diarrhea in toddlers. This research uses a literature review method with data sources from the National Center for Biotechnology Information, Google Scholar, and Science. The research year range of articles is 2018 to 2021 and articles conducted in English and Indonesian literature. The results of this literature review from the 6 articles analyzed stated that there was a relationship between rotavirus immunization and the incidence of diarrhea in toddlers.

Keywords: Diarrhea, rotavirus immunization, toddlers

Korespondensi: Reisyah Dinda Syahfira | Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Bandar Lampung | HP 085731731415
e-mail: reisyahrey@gmail.com

Pendahuluan

Diare masih menjadi masalah kesehatan masyarakat, angka mortalitas diare di dunia mencapai 11% dengan kelompok paling berisiko adalah balita sehingga diare menjadi penyebab kematian kedua terbanyak pada anak-anak.¹ Diare adalah buang air besar pada bayi atau anak lebih dari 3 kali sehari, disertai perubahan konsistensi tinja mejadi cair dengan atau tanpa lendir dan darah yang berlangsung

kurang dari satu minggu. Di dunia, sebanyak 6 juta anak meninggal tiap tahunnya karena diare dan sebagian besar kejadian tersebut terjadi di negara berkembang.¹

Diare mengakibatkan kehilangan cairan dan elektrolit, terutama natrium dan kalium, dalam jumlah besar, kehilangan cairan yang terus berlangsung dan tidak diimbangi dengan penggantian yang cukup akan berakhir menjadi dehidrasi. Risiko dehidrasi pada balita lebih

besar karena ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan cairan sendiri sedangkan komposisi cairan tubuhnya besar. Pada 70% penderita, kehilangan air dan natrium sebanding sehingga terjadi dehidrasi isonatremi, namun terdapat juga penderita yang mengalami dehidrasi hiponatremi dan hipernatremi. Dehidrasi hiponatremi dijumpai 10-15% penderita diare dan terjadi ketika sejumlah elektrolit terutama natrium hilang dari tinja melebihi kehilangan cairan yang biasanya terjadi pada disentri basilar atau kolera. Penderita dengan dehidrasi hiponatremi akan mengalami gejala lebih berat apabila diberikan sejumlah besar masukan cairan rendah atau bebas elektrolit peroral.²

Dehidrasi hipernatremi dijumpai pada 15-20% penderita diare dan terjadi ketika banyaknya air yang hilang dibandingkan elektrolit. Dehidrasi hipernatremi bisa terjadi karena diberikan larutan elektrolit rumah tangga dengan konsentrasi tinggi selama diare atau bayi yang diberikan susu skim mendidih sehingga menimbulkan beban solut yang tinggi kepada ginjal dan peningkatan kehilangan air urin. Risiko terkena dehidrasi hipernatremi dapat meningkat apabila terdapat demam, suhu lingkungan yang tinggi, dan hiperventilasi. Faktor risiko tersebut dapat meningkatkan kehilangan air melalui penguapan atau evaporasi secara signifikan.²

Dehidrasi yang berlangsung terus akan mengakibatkan dehidrasi berat bahkan kematian. Cara terbaik untuk menentukan derajat dehidrasi diare dengan melihat presentase kehilangan volume cairan dengan melakukan perhitungan selisih berat badan balita, yaitu berat badan sebelum sakit dikurangi berat badan saat sakit dibagi dengan berat badan sebelum sakit. Namun, data berat badan sebelum sakit masih sulit diperoleh terutama di negara-negara berkembang termasuk Indonesia.³

Penentuan derajat dehidrasi penting dilakukan untuk mengetahui penanganan yang perlu dilakukan sesuai dengan derajat dehidrasinya, namun sulitnya menghitung penurunan berat badan selama dehidrasi menjadi permasalahan saat itu. Maka dari itu, *World Health Organization* (WHO) telah membuat penilaian derajat dehidrasi diare berdasarkan parameter penilaian gejala klinis,

yaitu keadaan umum, mata, rasa haus, dan penilaian turgor kulit. Penentuan derajat dehidrasi diare ini juga sangat mudah dipahami orang awam sehingga diharapkan masyarakat mempunyai kesadaran untuk terlebih dahulu berobat sebelum derajat dehidrasinya lebih berat dan dapat mengurangi risiko terjadinya komplikasi.⁴

Prevalensi diare menurut jenis kelamin, yaitu laki-laki dan perempuan hampir sama, yaitu 8,9% pada laki-laki dan 9,1% pada perempuan. Diare cenderung lebih tinggi pada kelompok pendidikan rendah dan bekerja sebagai petani/nelayan dan buruh. Berdasarkan pola penyebab kematian semua umur, diare merupakan penyebab kematian peringkat ke-13 dengan proporsi 3,5%. Sedangkan berdasarkan penyakit menular, diare merupakan penyebab kematian peringkat ke-3 setelah TB dan Pneumonia.⁶

Menurut Dinas Kesehatan Bandar Lampung, angka kejadian diare pada tahun 2014 sebesar 17,66 dari 1000 penduduk. Sedangkan, pada tahun 2015 terjadi peningkatan sebanyak 21,4 per 1000 penduduk dan kasus terbanyak ada di Bandar Lampung. Pada tahun 2015, kota Bandar Lampung diperkirakan memiliki kasus diare sebanyak 20.957. Diantara 31 puskesmas yang terdapat di Bandar Lampung, Puskesmas Simpur menjadi 5 tertinggi dengan jumlah balita diare yang telah dilayani di Puskesmas.⁷

Salah satu faktor yang mencegah terjadinya diare adalah imunisasi rotavirus. Imunisasi merupakan suatu upaya untuk menimbulkan/meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit sehingga bila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan.⁹ Sebelum imunisasi rotavirus ditemukan, pada tahun 2006 rotavirus menginfeksi hampir setiap bayi usia 3-5 tahun ditambah pada anak-anak usia tersebut tidak terlihat gejala. Secara global, rotavirus merupakan salah satu terbanyak penyebab dari kasus rawat inap di rumah sakit dan mengakibatkan 500.000 kematian di dunia tiap tahunnya, biasanya diare akibat rotavirus derat keparahannya diatas rerata diare pada umumnya dan menyebabkan dehidrasi. Vaksin rotavirus yang tersedia saat ini adalah penggunaan oral yang berasal dari virus hidup

yang dilemahkan dan diberikan ke manusia dan/atau hewan sehingga bereplikasi di usus manusia untuk menimbulkan respons kekebalan. WHO sudah menjamin kualitas, keamanan, dan kemanjuran vaksin rotavirus hidup yang dilemahkan telah tersedia.⁸

Saat era imunisasi rotavirus pada saat ini, rotavirus terus menyebabkan kesakitan dan kematian yang besar, meskipun begitu kematian yang disebabkan diare secara keseluruhan telah menurun. Pada tahun 2013, kematian akibat rotavirus menyumbang 3,4% dari keseluruhan anak dan memiliki angka kematian spesifik sebesar 33 kematian per 100.000 anak berusia <5 tahun. Sepuluh negara menyumbang hampir dua pertiga dari seluruh kematian yang diakibatkan oleh rotavirus dengan angka kematian sebesar >100 per 100.000 anak usia <5 tahun terutama berlokasi di Afrika Sub-Sahara. Sedangkan 4 negara, yaitu Republik Demokratik Kongo, India, Nigeria, dan Pakistan menyumbang setengahnya.¹⁰ Berdasarkan Global Burden of Disease, antara tahun 2013 hingga 2017 diperkirakan terjadi 122.000-215.000 kematian anak akibat rotavirus setiap tahunnya yang menunjukkan penurunan sebesar 59%-77%.¹¹

Di negara berkembang kuman patogen penyebab paling penting diare akut pada anak-anak yaitu Rotavirus. Mekanisme terjadinya diare yang disebabkan virus, yaitu virus yang menyebabkan diare pada manusia secara selektif menginfeksi dan menghancurkan sel-sel ujung-ujung villus pada usus halus. Biopsi usus halus menunjukkan berbagai tingkat penumpukan villus dan infiltrasi sel bundar pada lamina propria. Perubahan-perubahan patologis yang diamati tidak berkorelasi dengan keparahan gejala-gejala klinis dan biasanya sembuh sebelum penyembuhan diare. Mukosa lambung tidak terkena walaupun biasanya digunakan istilah "gastroenteritis".⁵

Perlindungan terhadap infeksi rotavirus dimediasi oleh komponen humoral dan seluler dari sistem kekebalan tubuh. Setelah infeksi pertama, terdapat respons serologis terhadap serotipe virus tertentu, yaitu respons hemotipik, sedangkan respons antibodi heterotipik yang lebih luas muncul setelah penderita mengalami infeksi rotavirus lebih dari satu kali.¹² Penelitian yang dilakukan di Meksiko, dari 200 bayi dengan usia sejak lahir hingga 2 tahun, menunjukkan

bahwa anak-anak yang pernah mengalami infeksi rotavirus sebelumnya akan memiliki risiko dan tingkat keparahan yang lebih rendah pada infeksi rotavirus selanjutnya dibandingkan dengan anak-anak yang tidak pernah mengalami infeksi rotavirus sebelumnya.

Penelitian yang dilakukan Velazquez di England menunjukkan penderita yang satu kali terinfeksi rotavirus sebelumnya memberikan perlindungan 87% terhadap penyakit rotavirus dari sedang hingga berat, penderita yang dua kali terinfeksi rotavirus sebelumnya memberikan perlindungan 100%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa perlindungan terhadap diare rotavirus dengan tingkat keparahan apapun setelah 1, 2, dan 3 kali terinfeksi masing-masing adalah 77%, 83%, dan 92%.¹³

Penelitian yang dilakukan Gladstone di India dengan melakukan pengamatan pada bayi hingga usia 3 tahun menunjukkan bahwa bayi yang telah terinfeksi rotavirus sebanyak 3 kali sebelumnya akan memberikan perlindungan 79% terhadap infeksi rotavirus dengan tingkat keparahan dari sedang hingga berat.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Mohan dengan menggunakan kohort di multinegara menunjukkan bahwa penderita yang telah 3 kali terinfeksi rotavirus sebelumnya memberikan 74% perlindungan terhadap infeksi berikutnya.¹⁵

Hubungan imun terhadap perlindungan terhadap infeksi rotavirus belum diketahui secara lengkap, namun respons imun terhadap protein virus terbukti penting. Respons serum anti rotavirus antibodi IgA telah digunakan menyeluruh sebagai ukuran imunogenisitas untuk semua vaksin rotavirus hidup yang dilemahkan.¹⁶ Pemberian imunisasi RV di Indonesia dilaksanakan secara bertahap dimulai pada tahun 2022 di 21 kab/kota risiko tinggi di 18 provinsi dan tahun ini diperluas ke seluruh provinsi dan kabupaten/kota.⁹

Imunisasi rotavirus yang tersedia saat ini adalah jenis rotavirus hidup yang dilemahkan untuk menimbulkan respon imun. Virus yang dilemahkan ini berasal dari virus yang berkembang di manusia dan/atau hewan yang masuk ke pencernaan manusia dan bereplikasi di usus manusia.¹⁷ Vaksin rotavirus yang diresmikan pertama kali oleh WHO adalah bermerk Rotateq27 (*Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA*) pada tahun 2008

dan Rotarix (*GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia*) pada tahun 2009. Pada tahun 2018 terdapat 2 vaksin tambahan telah diresmikan oleh WHO adalah Rotavac (*Bharat Biotech International Ltd, India*) dan Rotasiil (*Serum Institute of India, India*).¹

Rotarix dan Rotavac merupakan vaksin monovalen, sedangkan Rotateq dan Rotasiil merupakan vaksin pentavalen. Vaksin monovalen hanya berisi satu jenis rotavirus, diberikan sebanyak 2 kali, dosis pertama diberikan ketika usia 6-14 minggu, dan dosis kedua diberikan dalam jangka waktu 4 minggu setelah vaksin dosis pertama, dosis kedua juga dapat diberikan ketika anak berusia 16 minggu hingga selambat-lambatnya usia 24 minggu. Vaksin rotavirus monovalen diberikan secara oral atau melalui mulut dengan dosis yang diberikan dalam sekali pemberian adalah 1,5 ml.¹

Vaksin pentavalen berisi lima jenis (strain) rotavirus, diberikan sebanyak 3 kali, dosis pertama pada saat anak berusia 6-14 minggu, dosis kedua dan ketiga diberikan dengan jarak 4-8 minggu setelah vaksin sebelumnya hingga batas akhir pemberian dosis ketiga adalah ketika usia anak mencapai 32 minggu. Vaksin rotavirus pentavalen juga diberikan melalui mulut dengan dosis yang diberikan dalam sekali pemberian adalah 2 ml.¹

Dalam keefektifitasan imunisasi rotavirus terhadap kejadian diare, perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk membahas hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare. Oleh karena itu, *literature review* ini akan membahas mengenai hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare.

Metode

Jenis penelitian ini adalah *literature review*. *Literature review* merupakan analisis terintegrasi tulisan ilmiah yang terkait langsung dengan pertanyaan penelitian. *Literature review* merupakan uraian tentang teori, temuan dan artikel penelitian lainnya yang diperoleh dari bahasa acuan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian.¹⁸

Hasil

Penelitian yang ditemukan adalah bayi dibawah 5 tahun. Jumlah responden dalam artikel bervariasi, jumlah responden terbanyak

sebesar 200 responden dan paling sedikit 72 responden.

Pembahasan

Dari hasil penelitian dengan menggunakan *literature review* dari 6 jurnal penelitian terdahulu yang berhasil didapatkan dan dianalisis oleh peneliti, maka peneliti menemukan hasil penelitiannya ialah terdapat pengaruh imunisasi rotavirus dengan kejadian diare pada balita.

Kalangit pada Jurnal Ilmiah Kesehatan tahun 2018 melakukan penelitian mengenai hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare rotavirus di ruang anak RS Panti Waluya Sawahan Malang. Penelitian ini merupakan penelitian korelasi dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel dari penelitian ini sejumlah 100 anak dengan total sampling dan accidental sampling dengan menggunakan uji statistik *Chi square*. menunjukkan bahwa ada hubungan antara vaksinasi rotavirus dengan kejadian diare rotavirus diperoleh nilai signifikansi (*p value*) 0,009 dengan tingkat kepercayaan 0,05, dan nilai *odds ratio* 6,768. Artinya ada hubungan yang bermakna antara imunisasi rotavirus dengan kejadian diare rotavirus.¹⁹

Rahajamanana melakukan penelitian di Madagaskar dengan pengamatan buku catatan klinis pada 19.619 anak-anak usia kurang dari 5 tahun yang mengalami diare dan dirawat inap dari Januari 2010 hingga Desember 2016. Hasil penelitian tersebut menunjukkan balita diare yang dirawat inap menurun setelah pengenalan vaksin rotavirus. Proporsi rata-rata rawat inap tahunan karena diare adalah 26% sebelum pengenalan vaksin; 25% pada tahun pengenalan vaksin, 17% pada 2015 dan 16% pada 2016. Rotavirus positif sejajar dengan pola yang diamati pada diare. Sebelum pengenalan vaksin, 56% spesimen tinja dinyatakan positif rotavirus; persentase positif adalah 13% pada 2015, 12% pada 2016 yang dapat ditarik kesimpulan bahwa setelah pengenalan vaksin rotavirus, semua penyebab diare dan rawat inap khusus rotavirus menurun secara dramatis.²⁰

Penelitian oleh Troeger tahun 2018 menunjukkan hasil bahwa infeksi rotavirus bertanggung jawab atas sekitar 128.500 kematian (interval ketidakpastian 95%) pada anak-anak di bawah 5 tahun di seluruh dunia

pada tahun 2016, dengan 104.733 kematian terjadi di Afrika sub-Sahara. Infeksi rotavirus bertanggung jawab atas lebih dari 258 juta episode diare di antara anak-anak di bawah 5 tahun pada tahun 2016, insiden 0,42 kasus per anak-tahun. Penggunaan vaksin diperkirakan telah mencegah lebih dari 28.000 kematian pada anak-anak di bawah 5 tahun. Selain itu, perluasan penggunaan vaksin rotavirus, khususnya di sub-Sahara Afrika dapat mencegah sekitar 20% dari semua kematian yang disebabkan oleh diare pada anak-anak di bawah 5 tahun.²¹

Abdallah pada *International Journal of Infectious Diseases* tahun 2019 melakukan penelitian mengenai *Efficiency of immunization in protection of different serotypes of Rotavirus among immunized children with acute diarrhea in Khartoum state*. Penelitian ini menggunakan desain horizontal dengan sampel acak dari 150 anak yang divaksinasi dan 50 anak yang tidak divaksinasi dan menggunakan uji dua dimensi. Hasil dari penelitian ini menunjukkan hasil bahwa infeksi rotavirus sering terjadi pada anak usia 2 bulan sampai 1 tahun, dengan *p-value* 0,006 ($< 0,05$). Artinya ada hubungan antara status vaksinasi dan frekuensi diare.²²

Lai dkk pada *BMC Infectious Diseases* tahun 2020 melakukan penelitian mengenai *Temporal decline in diarrhea episodes and mortality in Kiribati children two years following rotavirus vaccine introduction, despite high malnutrition rates: a retrospective review*. Penelitian ini menggunakan retrospective review dengan sampel semua anak berusia dibawah 5 tahun yang terkena diare dan dirawat di rumah sakit serta menggunakan uji *chi square*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa diare akut yang dilakukan rawat inap yang awalnya sejumlah 12,8% berkurang secara signifikan menjadi 7,2% setelah dilakukan vaksinasi rotavirus dengan *p value* $< 0,001$. Ada hubungan antara vaksinasi rotavirus dan penurunan kejadian diare.²³

Penelitian oleh Vinandyanata dalam *Aesculapius Medical Journal* tahun 2021 menggunakan observasional analitik dengan pendekatan case control, sampel yang digunakan berjumlah 72 anak usia 24-36 bulan secara *consecutive sampling*, dan menggunakan uji *chi square* dan *regresi logistik*. enunjukkan bahwa kelompok yang tidak mengalami

kejadian diare sebagian besar mendapatkan vaksin rotavirus pentavalent (66,7%). Pada uji *chi-square* diketahui bahwa adanya kaitan yang bermakna antara vaksinasi rotavirus pentavalent dengan kejadian diare dan vaksin rotavirus pentavalent mempunyai dampak protektif pada kasus diare anak (OR = 0,318, IK 95% = 0,121-0,843, dan nilai $p = 0,018$).²⁴

Berdasarkan hasil penelitian 6 jurnal tersebut, mayoritas balita yang imunisasi rotavirus tidak terkena diare. Dalam hal ini imunisasi rotavirus sangat berperan penting untuk mengurangi terjadinya kejadian diare. Berdasarkan hasil penelitian di dapatkan bahwa antara fakta dan teori tidak ada kesenjangan di mana faktor yang mencegah kejadian diare pada balita yaitu imunisasi rotavirus dan juga faktor lainnya yang memiliki kesamaan setiap jurnal ialah usia balita yang diteliti di bawah 5 tahun yang merupakan usia rentan terkena diare.

Simpulan

Hasil analisis literature dari 6 jurnal yang telah di review oleh peneliti pada bab sebelumnya sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan imunisasi rotavirus dengan kejadian diare pada balita.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). *Rotavirus Vaccines: WHO Position Paper*. 2017.
2. John F. Kenny. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st Edition. Philadelphia: Elsevier. 2019.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years*: London, UK: RCOG Press. 2009.
4. WHO. *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health worker*. Jenewa; Swiss. 2005.
5. IDAI. *Buku Ajar Gastroenterologi - Hepatologi*. Jilid 1 cetakan ketiga. Jakarta. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2012.
6. Kemenkes RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2016*, Kementerian Kesehatan Republik

- Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017.
7. Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung. Lampung: Pemerintah Provinsi Lampung. 2021.
 8. World Gastroenterology Organization (WGO). Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. World Gastroenterology Organization. 2017.
 9. World Health Organization (WHO). Pencanaan Nasional Perluasan Imunisasi Rotavirus (RV). 2023.
 10. Troeger C et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*; 2018. 172(10):958–965.
 11. Global Burden of Disease Study 2017. 2018. *Lancet*; 392:1736–88.
 12. Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*; 2012. 419–425.
 13. Velazquez FR et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New Engl J Med*; 1996. 335:1022–1028.
 14. Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New Engl J Med*; 2011. 365:337–346.
 15. Mohan VR et al. Rotavirus infection and disease in a multisite birth cohort: results from the MAL-ED study. *J Infect Dis*; 2017. 216(3):305–316.
 16. Patel M, et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis*; 2013. 208(2):284–94.
 17. WHO immunological basis for immunization series. Module 21: Rotavirus. Geneva, World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>
 18. Nursalam. Pedoman penyusunan *literatur review* dan *systematic review*. Diedit oleh D. Priyantini. Surabaya, Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga. 2020.
 19. Kalangit, Shinta Yosima. Jurnal Ilmiah Keperawatan: Hubungan Antara Pemberian Imunisasi Rotavirus dengan Kejadian Diare Rotavirus di Ruang Anak RS Panti Waluya Sawahan Malang. 2018. Vol. 3, No 2.
 20. Rahajamanana, dkk. HHS Public Access: Impact of rotavirus vaccine on all-cause diarrhea and rotavirus hospitalizations in Madagascar. 2018.
 21. Troeger, dkk. *Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years*. *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172(10): 958-965. doi: 10.1001/jamapediatrics
 22. Abdallah, M. H. M., & Kafi, S. K. Efficiency of immunization in protection of different serotypes of Rotavirus among immunized children with acute diarrhea in Khartoum state. *International Journal of Infectious Diseases*, 2019. 79(2019), 135. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.331>
 23. Lai, dkk. *Temporal decline in diarrhea episodes and mortality in Kiribati children two years following rotavirus vaccine introduction, despite high malnutrition rates: A retrospective review*. *BMC Infectious Diseases*, 2020. 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4874-6>
 24. Vinandyanata. *Aesculapius Medical Journal: Hubungan Vaksinasi Rotavirus Pentavalent dengan Kejadian Diare pada Anak Usia 6-24 Bulan di Denpasar*. 2021. Vol. 1 No.1, Hal 20-26