



Gastroenteritis Norovirus dan Perkembangan Vaksin Norovirus

I Kadek Aribowo, Ade Sithanaya Miyardi
Dokter Umum, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Gastroenteritis akibat virus menyebabkan jutaan kasus diare setiap tahun. Saat ini, norovirus dilaporkan menjadi penyebab utama kedua diare akut di seluruh dunia setelah rotavirus pada semua kelompok umur pasien anak, baik di negara maju maupun berkembang. Norovirus merupakan virus RNA beruntai tunggal dari famili *Caliciviridae*. Strain manusia terbesar berasal dari *genogroup II*, genotipe 4 (II.4). Penularan norovirus umumnya ditularkan melalui jalur fekal-oral dengan manusia sebagai inang utama; virus ini memiliki dosis infeksi sangat rendah, mampu bertahan pada beragam suhu dan permukaan, serta dapat diekresikan sebelum munculnya gejala, sehingga memfasilitasi penyebaran yang cepat. Manifestasi klinis infeksi norovirus meliputi mual, muntah, kram perut, dan diare; risiko dehidrasi meningkat pada balita, lansia, dan individu imunokompromais. Hingga saat ini pengembangan vaksin norovirus masih menemui sejumlah kesulitan, antara lain karena faktor sifat kompleks norovirus, respons kekebalan tubuh manusia, kultur virus, dan keterbatasan model hewan untuk uji vaksin. Saat ini, beberapa vaksin masih dalam tahap pra-klinis. Pengembangan vaksin perlu dipercepat sekaligus memaksimalkan pencegahan infeksi norovirus.

Kata Kunci: Gastroenteritis, norovirus, vaksin.

ABSTRACT

Viral gastroenteritis is responsible for millions of diarrhoea cases annually. Norovirus is currently reported to be the second leading cause of acute diarrhoea worldwide, after rotavirus, in all paediatric age groups in both developed and developing countries. Norovirus is a single-stranded RNA virus belonging to the *Caliciviridae* family. The largest human strain belongs to *genogroup II*, genotype 4 (II.4). Transmission is primarily faecal-oral with humans as the principal host; the virus itself has a very low infectious dose, persists across diverse temperatures and surfaces, and can be shed pre-symptomatically, enabling rapid spread. Clinical features include nausea, vomiting, abdominal cramps, and diarrhea, with heightened dehydration risk among young children, older adults, and immunocompromised individuals. To date, norovirus vaccine development still encountered difficulties, including the complex nature of norovirus, human immune response, virus culture, and limited animal models for vaccine testing. Currently, several vaccines are still in the pre-clinical stage. Vaccine development needs to be accelerated while maximizing prevention of norovirus infection. **I Kadek Aribowo, Ade Sithanaya Miyardi. Norovirus Gastroenteritis and Development of Norovirus Vaccine.**

Keywords: Gastroenteritis, norovirus, vaccine.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Gastroenteritis akut didefinisikan sebagai penyakit diare yang timbul secara cepat, dengan atau tanpa nyeri perut, mual, muntah, dan demam yang tidak berhubungan dengan kondisi kronis. Gastroenteritis akut terjadi terutama pada anak berusia di bawah 5 tahun (balita); 75%-90% kasus disebabkan virus, 20% kasus oleh bakteri, sedangkan parasit menyumbang kurang dari 5% kasus.¹

Gastroenteritis akibat virus menyebabkan jutaan kasus diare setiap tahunnya. Di seluruh dunia, gastroenteritis akibat virus akut

menyebabkan lebih dari 200.000 kematian anak per tahun, terutama di negara-negara berkembang. Patogen virus yang paling umum adalah norovirus dan rotavirus.² Wabah gastroenteritis akibat virus dapat terjadi di rumah tangga, tempat penitipan anak, sekolah, atau tempat orang berkelompok.³ Karakteristik klinis infeksi norovirus dan rotavirus serupa sehingga tidak mudah dibedakan.⁴

Sebelum adanya vaksinasi rotavirus rutin, rotavirus merupakan penyebab paling umum gastroenteritis pada kelompok usia anak.² Antibodi ibu dapat menjadi faktor protektif

bagi anak di awal kehidupannya selama masa menyusui. Pemberian vaksin rotavirus pada 6 bulan pertama kehidupan dapat mengurangi prevalensi diare rotavirus pada masa berikutnya.⁴

Saat ini, norovirus dilaporkan menjadi penyebab utama kedua diare akut di seluruh dunia setelah rotavirus pada semua kelompok umur anak, baik di negara maju maupun berkembang.⁵ Norovirus adalah virus RNA beruntai tunggal dari keluarga *Calicivirus*. Sekitar 90% gastroenteritis disebabkan oleh virus di Amerika dan kira-kira 50% kasus diare

Alamat Korespondensi email: aribowokdk@gmail.com



di dunia disebabkan oleh norovirus.⁶

Norovirus diklasifikasikan dalam 5 *genogroup*, sebagian besar infeksi pada manusia akibat *genogroup* GI dan GII. Lebih dari 80% infeksi norovirus pada manusia yang telah dikonfirmasi terkait dengan genotipe GII.4.⁷ Norovirus sangat menular, penularan dari orang ke orang mudah dan sulit dihentikan jika tidak ada tindakan pencegahan yang efektif. Anak-anak adalah sumber penularan infeksi yang paling diperhatikan dalam keluarga dan sekolah.⁸

Selain higienitas pribadi, vaksin sangat penting untuk mencegah penyebaran norovirus.³ Sejak tahun 2016, WHO telah menetapkan pengembangan vaksin norovirus sebagai prioritas utama. Pengembangan vaksin norovirus yang efektif secara luas masih sulit karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya norovirus beragam secara genetik dan antigenik. Vaksin ini masih memerlukan validasi untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya terhadap gastroenteritis norovirus.⁹ Beberapa vaksin norovirus saat ini sedang menjalani uji klinis. Adanya vaksin norovirus yang efektif diharapkan dapat mengurangi kejadian gastroenteritis akut.³

KARAKTERISTIK NOROVIRUS

Norovirus merupakan virus RNA beruntai tunggal termasuk famili *Caliciviridae*, yang

juga mencakup genera *Sapovirus*, *Lagovirus*, dan *Vesivirus*.⁷ Pada manusia, norovirus dibagi menjadi 3 *genogroup* (GI, GII, dan GIV) dengan banyak genotipe dan subkelompok. *Strain* manusia terbesar berasal dari *genogroup* II, genotipe 4 (II.4). Norovirus memiliki keragaman *strain* yang besar karena akumulasi mutasi titik dan rekombinasi antar virus terkait. Meskipun demikian, hanya beberapa *strain* yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus dan wabah dalam beberapa tahun terakhir.¹⁰

Struktur norovirus terdiri dari protein kapsid cangkang dan *domain* yang menonjol. Norovirus *genogroup* GII, terutama tipe GII.4, telah diidentifikasi sebagai yang paling umum di seluruh dunia dan memiliki pola evolusi selama 20 tahun terakhir. Pola evolusi ini didorong oleh akumulasi mutasi *domain* P2 dan interaksi karbohidrat-protein.¹⁰ *Strain* GII.4 baru muncul setiap 2-3 tahun dan menggantikan *strain* sebelumnya. Genotipe norovirus yang paling umum pada gastroenteritis anak adalah GII.4.¹¹ Genotipe lain, termasuk GII.3, GII.6, dan GII.12, telah dilaporkan sebagai genotipe paling umum kedua penyebab GEA norovirus pada anak-anak.¹²

Risiko norovirus lebih tinggi pada anak di bawah 5 tahun, terutama pada gabungan *strain* geno tipe kapsid dan RdRp. Prevalensi

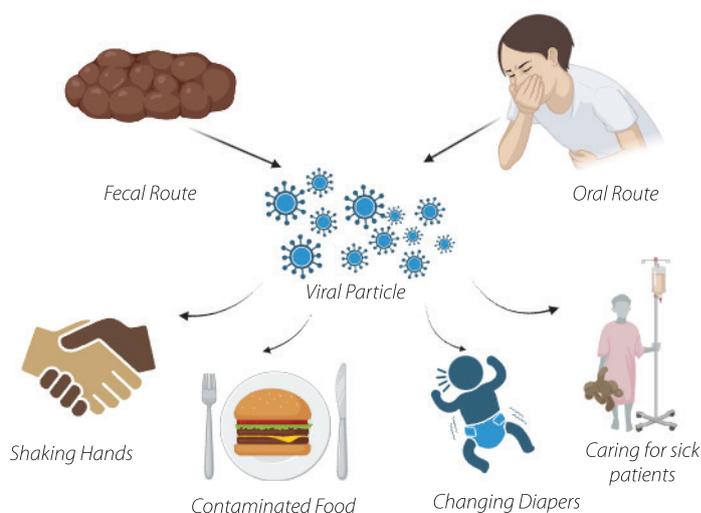
tertinggi *strain* NoV di Sabah, Malaysia, dari tahun 2018 hingga 2019 adalah GII.3, diikuti GII.6 dan GII.17.¹³ Norovirus *strain* GII.17 dan GII.2 adalah salah satu penyebab paling umum gastroenteritis virus pada anak di bawah 5 tahun di Cina.¹³ Norovirus di Indonesia menunjukkan keragaman genetik serupa dengan yang diamati di Asia dan Eropa. Di Indonesia, norovirus GII dikaitkan dengan kondisi yang membutuhkan perawatan medis, sedangkan norovirus GI menyebabkan gejala sedang dan tidak memerlukan rawat inap.^{13,13}

TRANSMISI NOROVIRUS

Virus dapat bertahan dalam berbagai suhu dan pada berbagai permukaan, umumnya ditransmisikan melalui jalur fekal-oral, manusia diyakini sebagai satu-satunya inang. Virus ini menyebar melalui kontak dengan tinja terinfeksi, juga dapat melalui muntahan yang terinfeksi. Virus ini memiliki karakteristik khusus yang memudahkan penyebarannya, seperti dosis infeksi rendah (18 hingga 1000 partikel virus) dan pelepasan virus sebelum timbul gejala. Hal ini memungkinkan penularan virus melalui berbagai cara, termasuk *droplet*, kontak orang ke orang, dan kontaminasi lingkungan (**Gambar**).^{6,10}

Penularan dari orang ke orang tergantung jarak kontak. Satu studi observasional mendapatkan hubungan linier dengan kedekatan sumber muntahan.⁷ Norovirus umumnya terkait dengan wabah di lingkungan fasilitas kesehatan, mungkin karena status imunokompromi pasien dan kesulitan menjaga kebersihan karena kondisi sakitnya, seperti di ruang rawat inap. Wabah norovirus memengaruhi sebagian populasi yang mungkin tidak mewakili keseluruhan populasi; misalnya wabah di sebuah sekolah hanya akan memengaruhi kelompok usia tertentu.¹⁴

Cara penularan *strain* norovirus dapat berbeda. *Strain* genotipe GII.4 lebih sering dikaitkan dengan penularan melalui kontak orang ke orang, sedangkan genotipe lain, seperti GI.3, GI.6, GI.7, GII.3, GII.6, dan GII.12, lebih sering dikaitkan dengan penularan melalui makanan. *Strain genogroup* GI lebih sering dikaitkan dengan penularan melalui air, mungkin berkaitan dengan stabilitas dalam air yang lebih tinggi dibandingkan *strain* GII. *Strain* norovirus dapat beradaptasi dengan faktor



Gambar. Transmisi norovirus.^{6,10}



inang yang berbeda-beda sesuai populasi yang terinfeksi, seperti usia, kesehatan, dan kekebalan.¹⁵

Wabah di sekolah berisiko menular lebih rendah dibandingkan dengan wabah di fasilitas kesehatan dan tempat tinggal. Wabah pada musim dingin berisiko menular lebih tinggi dibandingkan wabah pada musim panas.¹⁶

Partikel norovirus mudah menyebar karena individu terinfeksi mampu mengeluarkan miliaran partikel virus melalui tinja atau muntahan, yang dapat mencemari makanan, air, dan permukaan. Penyakit ini sangat menular karena dosis infeksiya rendah, yaitu hanya 18 partikel virus.¹⁶

Norovirus dianggap penyakit musiman, yang menyebar lebih mudah selama musim dingin.¹⁷ Kecenderungan penyebarannya di musim dingin diperkirakan disebabkan oleh hujan yang membantu mencemari air, serta kemampuannya untuk tumbuh baik di suhu yang lebih dingin. Ada dugaan bahwa norovirus mampu menginfeksi tiram yang berada di air terkontaminasi karena tiram menyimpan struktur mirip HBGA (*human norovirus histo-blood group antigen*) di jaringannya.¹⁸ Memakan tiram yang terkontaminasi dianggap sebagai salah satu cara penularan norovirus dan dilaporkan sebagai sumber wabah di AS. Kontak langsung dengan orang terinfeksi atau benda terkontaminasi hampir selalu menularkan norovirus.¹⁸

Infeksi *strain* norovirus hewan pada manusia belum dilaporkan, namun terdapat beberapa bukti penularan norovirus antar spesies inang yang berbeda.¹⁵ Norovirus manusia telah terdeteksi dalam tinja babi, sapi dan anjing dapat terinfeksi secara eksperimental dengan *strain* GII.4 manusia.¹⁵ Selain itu, seroprevalensi anjing terhadap genotipe norovirus manusia mirip dengan seroprevalensi pada populasi manusia, dan antibodi serum terhadap norovirus sapi dan norovirus anjing telah terdeteksi pada manusia, lebih tinggi pada dokter hewan dibandingkan pada populasi umum.¹⁵

MANIFESTASI KLINIS

Gastroenteritis akibat virus biasanya didiagnosis berdasarkan gejala.³ Karakteristik

gastroenteritis akibat norovirus *onset*-nya cepat dengan masa inkubasi 12-72 jam. Gejala berupa mual, muntah, kram perut, dan diare. Muntah lebih umum pada anak, sedangkan orang dewasa lebih sering diare.¹⁷ Dehidrasi ditandai dengan lelah, pusing, mulut atau lidah kering, atau buang air kecil lebih sedikit dari biasanya. Dehidrasi lebih sering pada lanjut usia dan wanita hamil.^{17,19} Gejala penyerta seperti nyeri kepala, demam, menggigil, dan mialgia juga umum dirasakan. Karakteristik tinja adalah cair, tanpa darah, lendir, dan tidak ditemukan leukosit pada pemeriksaan tinja.¹⁷ Gejala biasanya selama 1 hingga 3 hari, bisa lebih lama. Umumnya penyakit ini sembuh sendiri tanpa gejala sisa.¹⁷ Pasien norovirus menunjukkan diare yang lebih parah, virus ini dapat berakibat fatal, terutama pada pasien anak-anak, geriatri, dan pasien dengan sistem kekebalan tubuh lemah.⁵

WAKSIN NOROVIRUS

Kerugian akibat norovirus disebabkan oleh hilangnya produktivitas. Peningkatan kebersihan dan sanitasi saja mungkin tidak sepenuhnya efektif untuk mengendalikan norovirus.²⁰

Norovirus beragam secara genetik dan antigenik, kekebalan yang didapat memiliki durasi terbatas terhadap *strain* homotipe, terdapat beberapa tingkat perlindungan terhadap virus *genogroup* yang sama, namun sedikit atau tidak ada perlindungan heterotipik di seluruh *genogroup*. Oleh karena itu, vaksin norovirus mungkin harus setidaknya bersifat bivalen untuk perlindungan terhadap virus GI dan GII.¹²

Kandidat vaksin menggunakan partikel mirip virus (VLP) telah menunjukkan proteksi dalam 2 studi efikasi pada manusia dan saat ini sedang menjalani uji klinis fase II besar.¹⁵ Vaksin tersebut dikembangkan sebagai vaksin bivalen untuk melawan GI.1 dan GII.4 diberikan secara intramuskular. Tantangannya adalah mengatasi keragaman antigenik dan genetik dengan memberikan perlindungan luas terhadap galur virus yang tidak tercakup oleh vaksin ini.²¹

Jenis Vaksin Norovirus

Beberapa vaksin norovirus sedang dalam tahap pengembangan pra-klinis, 2 vaksin sedang dalam uji klinis, dan 2 vaksin disetujui untuk uji klinis.²²

A) Vaksin dalam Uji Pra-Klinis

1. Vaksin Norovirus Berbasis Partikel Mirip Virus (VLP)

Sejumlah vaksin norovirus dalam uji pra-klinis dirancang sebagai vaksin multivalen untuk melindungi tidak hanya dari norovirus, tetapi juga virus lain, seperti rotavirus, enterovirus, virus hepatitis E, atau astrovirus.²³

a. Kombinasi dengan RV

Untuk mencegah gastroenteritis akut (GEA) yang disebabkan oleh norovirus dan rotavirus, penelitian dilakukan dengan kombinasi vaksin mengandung imunogen norovirus dan rotavirus. VP6 kapsid tengah dari rotavirus dipilih karena fitur konservatifnya tinggi di antara rotavirus grup A dan imunogenisitas serta efek adjuvannya baik. VLP Norovirus GII.4 pada awalnya dipilih dalam vaksin gabungan. Namun, vaksin gabungan gagal menginduksi antibodi terhadap genotipe norovirus heterolog. Vaksin trivalen mengandung VLP norovirus GII.4-1999 dan GI.3 serta RV VP6 oligomer telah dikembangkan.²³

b. Kombinasi dengan EV71

Vaksin kombinasi partikel mirip virus norovirus GII.4 dan enterovirus 71 (EV71) telah dirancang, dan imunogenisitasnya pada tikus lebih baik dibandingkan dengan imunogenisitas GII.4 dan EV71 monovalen.²⁴ Studi tersebut menunjukkan bahwa vaksin bivalen menghasilkan respons antibodi yang tahan lama terhadap norovirus GII.4 dan enterovirus 71, dan titer antibodi sebanding dengan yang diinduksi oleh vaksin monovalen, menunjukkan tidak ada gangguan antara kedua imunogen dalam vaksin kombinasi. Serum tikus yang diimunisasi dengan vaksin bivalen dapat secara efisien menetralkan infeksi EV71 dan memblokir pengikatan VLP GII.4 ke musin.²³

c. Vaksin VP6 Trivalen

Vaksin VP6 trivalen terdiri dari VLP GII.4 dan GI.3 serta protein kapsid rotavirus VP6. Penelitian menilai efek penambahan VLP CVB1 untuk melindungi dari *coxsackievirus B* (CVB) serotipe CVB1-6. CVB1 VLP tidak menyebabkan gangguan respons antibodi spesifik norovirus dan rotavirus, mendukung penambahan antigen ini ke dalam kandidat vaksin. Temuan ini juga mendukung bukti bahwa protein VP6 rotavirus bertindak sebagai adjuvan yang efisien, meningkatkan respons imun.²²



2. Vaksin Norovirus VP1 Berbasis Bakteri Asam Laktat (BAL) (Universitas Negeri Ohio).

Bakteri asam laktat (BAL) digunakan sebagai vektor untuk mengekspresikan gen VP1 kapsid utama dari galur norovirus GII.4. Kandidat vaksin ini diuji imunogenitasnya dengan menginokulasi anak babi gnotobiotik secara oral, menunjukkan respons imun spesifik norovirus yang diinduksi.²²

B) Vaksin dalam Uji Klinis

1. Vaksin Monovalen GI.1

Uji klinis vaksin VLP norovirus GI.1 monovalen yang dilengkapi dengan monofosforil lipid A (MPL) menunjukkan bahwa vaksin ini dapat menginduksi antibodi serum spesifik norovirus pada sebagian besar penerima vaksinasi intranasal. Selain itu, risiko infeksi norovirus dan perkembangan GEA berkurang signifikan pada penerima vaksin.²³ Respons imun pada orang dewasa tergantung dosis vaksin. Namun, mengingat keragaman genetik dan evolusi yang sering terjadi pada norovirus yang bersirkulasi, penelitian lebih lanjut terutama berfokus pada vaksin kombinasi genotipe norovirus berbeda.²³

2. Vaksin Bivalen GI.1/GII.4

Vaksin yang pengembangannya paling lanjut adalah vaksin bivalen GI.1/GII.4. Vaksin

ini pertama kali dikembangkan sebagai vaksin partikel mirip virus yang diberikan secara intranasal, dengan genotipe GI.1 dan monofosforil lipid A serta kitosan sebagai bahan pembantu. VLP terdiri dari 90 dimer protein kapsid VP1 norovirus yang ketika diekspresikan dalam sel eukariotik, secara spontan merakit diri sendiri menjadi partikel mirip virus tidak menular yang secara antigenik mirip virus hidup. Uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa vaksin monovalen intranasal ini dapat ditoleransi baik dan mengurangi GEA terkait norovirus. Kemudian vaksin ini diformulasikan ulang menjadi vaksin VLP GI.1/GII.4 bivalen dengan komponen GII.4 yang berasal dari konsensus asam amino dari *strain* varian GII.4 Houston, Yerseke, dan Den Haag. Uji klinis pada manusia pada tahun 2012-2013 menemukan bahwa vaksin ini bersifat imunogenik, dapat ditoleransi dengan baik, dan mengurangi tingkat keparahan, tetapi tidak mengurangi kejadian penyakit yang berhubungan dengan norovirus.²²

3. Vaxart Oral Vaccine (Vaksin Oral Monovalen GI.1)

Formulasi ini memiliki keuntungan karena stabil pada suhu lingkungan dan tidak memerlukan 'rantai dingin' untuk menjaga kualitas produk. Vaksin ini pada awalnya

dirancang sebagai vaksin monovalen menggunakan vektor adenovirus 5 yang tidak bereplikasi untuk mengekspresikan gen VP1 dari galur norovirus GI.1 dan RNA beruntai ganda sebagai bahan pembantu. Platform vektor adenovirus 5 non-replikasi yang sama ini dikembangkan untuk vaksin influenza oral, telah berhasil pada penelitian fase I pada manusia. Keamanan dan imunogenitas dari uji klinis fase 1 ini menunjukkan bahwa vaksin ini aman, dapat ditoleransi baik, dan menghasilkan antibodi sistemik, mukosa, dan memori IgA/IgG.²²

Selain itu, terdapat 3 kandidat vaksin platform berbasis VLP dan satu platform berbasis vektor adenovirus yang telah menjalani studi klinis. Kandidat yang paling maju telah menghasilkan beberapa publikasi, mulai dari tahap awal yaitu *Ligocyte* dan tahap selanjutnya termasuk uji coba fase I dan II. Vaksin ini merupakan satu-satunya kandidat yang melaporkan kemanjuran klinis hingga saat ini, dan akan dilanjutkan ke uji coba fase III pada dewasa dan anak-anak dari usia 5 bulan. Dua kandidat VLP lain dari produsen China masih pada tahap awal, dan hasil uji coba fase I belum dilaporkan. Vaksin GI.1 vektor adenovirus berupa tablet oral dilaporkan aman (menggunakan beberapa parameter

Tabel. Vaksin norovirus dalam tahap uji klinis.²¹

Kandidat Vaksin	Platform Antigen	Fase Perkembangan, Populasi, dan Lokasi	Jalur Administrasi
Bivalen GI.1 dan GII.4	VLP-Baculovirus	Klinis: Fase IIb pada dewasa di AS, maju ke uji coba fase 2b pada anak di bawah 5 tahun di AS, Kolombia, Republik Dominika, Meksiko, Panama, dan Peru	Intramuscular dibagi 2 dosis pada 28–57 hari
Bivalen GI.1 dan GII.4	VLP-Hansenula polymorpha	Klinis: Komplit fase I pada orang sehat usia 6 bulan sampai 59 tahun. Uji coba fase II sedang berlangsung pada orang sehat berusia 6 bulan hingga 59 tahun di Tiongkok.	Intramuscular dibagi 2–3 dosis pada 28 hari
Kuadrivalen GI.1, GII.3, GII.4, GII.17	VLP-Pichia pastoris	Fase I/IIa sedang berlangsung pada orang sehat usia 6 minggu hingga 59 tahun (menurun usia) di Tiongkok	Intramuscular, dosis masih dievaluasi
Monovalen GI.1 atau GII.4; atau bivalen GI.1 dan GII.4	Platform vaksin berbasis vektor adenovirus termasuk gen VP1; Ekspresi bersama dengan bahan pembantu RNA untai ganda	Klinis: Tahap I pada dewasa telah selesai (vaksin GI.1); maju ke uji coba tahap II di AS.	Oral, dosis masih dievaluasi



imunologi).²⁰

Penelitian lanjutan diperlukan untuk mempercepat pengembangan vaksin dan memaksimalkan potensinya. Melalui pemahaman lebih baik mengenai ekspresi gejala, pelepasan virus dan respons pasien, definisi standar dan skala keparahan dapat dikembangkan untuk digunakan dalam penelitian dan uji coba vaksin di masa depan. Dengan mengidentifikasi korelasi perlindungan terhadap penyakit norovirus,

durasi perlindungan oleh infeksi alami dan vaksinasi dapat dievaluasi lebih baik.²⁴

SIMPULAN

Norovirus merupakan salah satu penyebab gastroenteritis di negara-negara yang telah memperkenalkan vaksin rotavirus. Norovirus sangat mudah menular, meskipun sebagian besar kasus dapat sembuh sendiri, pada kelompok usia lanjut dan kelompok dengan gangguan kekebalan lebih mungkin mengalami gejala yang parah dan durasi

penyakit yang lebih lama. Pengembangan vaksin norovirus yang efektif secara luas masih sulit karena dipengaruhi oleh beberapa faktor. Beberapa produk vaksin didasarkan pada produksi partikel mirip virus (VLP). Penelitian pra-klinis dan klinis pada manusia telah menunjukkan keamanan dan imunogenisitas dengan menggunakan berbagai konsentrasi antigen monovalen, bivalen, atau multivalen, dengan dan tanpa bahan pembantu, dan dengan berbagai rute pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hartman S, Brown, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159-65. PMID: 30702253.
2. National Digestive Diseases Information. Viral gastroenteritis [Internet]. 2011. Available from: www.digestive.niddk.nih.gov.
3. Leung AKC, Hon KL. Pediatrics: how to manage functional constipation. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11-2. doi: 10.7573/dic.2020-11-2.
4. Nirwati H, Donato CM, Mawarti Y, Mulyani NS, Ikram A, Aman AT, et al. Norovirus and rotavirus infections in children less than five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. *Arch Virol*. 2019;164(6):1515–25. doi: 10.1007/s00705-019-04215-y.
5. Athiyah AF, Shigemura K, Kitagawa K, Agustina N, Darma A, Ranuh R, et al. Clinical manifestation of norovirus infection in children aged less than five years old admitted with acute diarrhea in Surabaya, Indonesia: a cross-sectional study. *F1000Res*. 2019;8:2130. doi: 10.12688/f1000research.21069.3.
6. 6.Stuempfig ND, Tobin EH, Seroy J. Viral gastroenteritis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085537/>.
7. MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK, Lee I, Kuntz G, Stevenson KB, et al. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):939-69. doi: 10.1086/662025.
8. Esposito S, Principi N. Norovirus vaccine: priorities for future research and development. *Front Immunol*. 2020;11:1383. doi: 10.3389/fimmu.2020.01383.
9. Tan, M. Norovirus vaccines: current clinical development and challenges. *Pathogens* 2021;10(12):1641. doi: 10.3390/pathogens10121641.
10. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18):1776-85. doi: 10.1056/NEJMra0804575.
11. Farahmand M, Moghoofoei M, Dorost A, Shoja Z, Ghorbani S, Kiani SJ, et al. Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: a meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020. *Rev Med Virol*. 2022; 32(1):e2237. <https://doi.org/10.1002/rmv.2237>.
12. Lopman B, Centers for Disease Control and Prevention. Global burden of norovirus and prospects for vaccine development [Internet]. Washington: CDC; 2015. Available from: <https://www.cdc.gov/norovirus/downloads/global-burden-report.pdf>.
13. Elizafanti AJS, Lusida MI, Miftahussurur M, Athiyah AF. Human norovirus molecular analysis and development of norovirus vaccine. *Indon J Trop Infect Dis*. 2022;10(1):8–17. <https://doi.org/10.20473/ijtid.v10i1.32699>.
14. Phattanawiboon B, Nonthabenjawan N, Boonyos P, Jetsukontorn C, Towayunanta W, Chuntrakool K, et al. Norovirus transmission mediated by asymptomatic family members in households. *PLoS One* 2020;15(7):e0236502. doi: 10.1371/journal.pone.0236502.
15. Graaf M, van Beek J, Koopmans MP. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(7):421-33. doi: 10.1038/nrmicro.2016.48.
16. Steele MK, Wikswo ME, Hall AJ, Koelle K, Handel A, Levy K, et al. Characterizing norovirus transmission from outbreak data, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(8):1818-25. doi: 10.3201/eid2608.191537.
17. Parashar UD, Glass RI. Viral gastroenteritis. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 20th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2018.
18. Winder N, Gohar S, Muthana M. Norovirus: an overview of virology and preventative measures. *Viruses* 2022;14(12):2811. doi: 10.3390/v14122811.
19. National Health Service UK. Diarrhoea and vomiting [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nhs.uk/symptoms/diarrhoea-and-vomiting/>.
20. Armah G, Lopman BA, Vinje J, O’Ryan M, Lanata CF, Groome M, et al. Vaccine value profile for norovirus. *Vaccine* 2023;41(Suppl 2):S134-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.034.
21. Riddle MS, Chen WH, Kirkwood CD, MacLennan. Update on vaccines for enteric pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(10):1039–45. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.023.



22. Cates JE, Vinje J, Parashar U, Hall AJ. Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2020;19(6):539–48. doi: 10.1080/14760584.2020.1777860.
23. Zhang M, Fu M, Hu Q. Advances in human norovirus vaccine research. *Vaccines* 2021;9(7):732. doi: 10.3390/vaccines9070732.
24. Hollowell BD, Parashar UD, Hall AJ. Epidemiologic challenges in norovirus vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1279-83 doi: 10.1080/21645515.2018.1553594.