

**SURVEILANS ROTAVIRUS:
TEMUAN BERBASIS BUKTI UNTUK IMPLEMENTASI
VAKSIN ROTAVIRUS DI INDONESIA**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Mikrobiologi
pada Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
pada tanggal 11 Mei 2023
di Yogyakarta**

**oleh:
Prof. Dr. dr. Hera Nirwati, M.Kes, Sp.MK**

Bismillahirrahmaanirrahim
Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh
Salam sehat dan sejahtera untuk kita semua

Yang saya hormati,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat
Universitas Gadjah Mada,
Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas
Gadjah Mada,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas
Gadjah Mada,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah
Mada,
Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada,
Para Dekan, Wakil Dekan, Ketua dan Sekretaris Departemen di
lingkungan Universitas Gadjah Mada,
Segenap Sivitas Akademika Universitas Gadjah Mada,
Para tamu undangan, para dosen, teman sejawat, sanak keluarga,
dan hadirin sekalian yang berbahagia.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia bagi kita semua, sehingga pada pagi hari yang berbahagia ini kita dapat hadir baik luring di Balai Senat maupun daring melalui *You Tube* pada Upacara Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada dalam keadaan sehat wal'afiat.

Perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Rektor Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan kehormatan kepada saya untuk menyampaikan

pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam bidang Ilmu Mikrobiologi yang berjudul:

**Surveilans Rotavirus:
Temuan Berbasis Bukti untuk Implementasi Vaksin
Rotavirus di Indonesia**

Hadirin yang saya muliakan,

Judul ini saya pilih, karena rotavirus merupakan penyebab diare terbanyak pada anak umur di bawah lima tahun (balita), baik di negara maju maupun di negara berkembang. Infeksi rotavirus pada anak balita bisa berakibat fatal. Namun demikian, kejadian infeksi yang berat bisa dicegah dengan pemberian vaksin. Sebelum implementasi vaksin rotavirus, perlu surveilans untuk mengetahui beban penyakit akibat rotavirus dan mengidentifikasi genotipe rotavirus yang beredar. Surveilans juga harus tetap dilaksanakan setelah implementasi vaksin dalam program imunisasi nasional, untuk mengetahui efektivitas vaksin dan monitoring perubahan genotipe yang beredar.

Dalam pidato ini, izinkanlah saya memulai dengan mengenalkan rotavirus sebagai agen penyebab diare pada anak balita, kemudian memaparkan beban sakit akibat diare rotavirus, melaporkan genotipe rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia serta manfaat surveilans dalam implementasi vaksin rotavirus di Indonesia.

Hadirin yang saya hormati,

Rotavirus sebagai agen penyebab diare pada anak balita

Diare pada anak balita masih menjadi persoalan besar di bidang kesehatan. Dilaporkan bahwa diare merupakan penyebab

9,1% kematian pada anak balita di seluruh dunia (Perin *et al*, 2022). Di Indonesia, angka kematian akibat diare dilaporkan sebesar 9,8% pada kelompok anak di bawah satu tahun dan merupakan penyebab kematian kedua terbanyak. Pada kelompok umur 1-4 tahun, angka kematian akibat diare mencapai 4,5% dan merupakan penyebab kematian terbanyak ketiga (Kemenkes, 2021).

Diare mempunyai dampak merugikan dalam perkembangan anak. Diare berulang pada masa pertumbuhan menyebabkan anak berpotensi mengalami hambatan pertumbuhan tinggi badan, kebugaran yang kurang, serta kecerdasan yang tidak optimal (Niehaus *et al*, 2002). Oleh karena itu, sangat penting menghilangkan semua gangguan dalam masa pertumbuhan, karena anak adalah aset masa depan yang sangat berharga.

Rotavirus merupakan penyebab diare berat pada anak balita di negara maju dan negara berkembang. Rotavirus terkenal sebagai virus yang "demokratis" karena dapat menginfeksi semua anak, tanpa melihat status sosial ekonominya. Rotavirus terutama menginfeksi anak pada awal kehidupannya. Hampir semua anak pernah mengalami paling tidak sekali episode diare pada saat berumur 5 tahun. Sebanyak satu di antara lima akan membutuhkan pertolongan kesehatan, satu di antara 50 akan membutuhkan perawatan inap karena dehidrasi yang diakibatkannya, dan satu di antara 205 akan mengalami kematian. Dilaporkan bahwa terdapat 114 juta kasus diare rotavirus di dunia, dengan 24 juta di antaranya membutuhkan pertolongan kesehatan, 2,4 juta di antaranya membutuhkan rawat inap, dan menyebabkan 610.000 kematian setiap tahunnya (Parashar *et al*, 2006).

Rotavirus merupakan virus RNA yang termasuk anggota famili *Reoviridae*. Partikel virus utuh (virion) berdiameter

sekitar 70 nm, berbentuk bulat, dan dikelilingi oleh duri-duri pendek. Infeksi rotavirus pada manusia pertama kali ditemukan oleh Ruth Bishop pada tahun 1973 dengan menggunakan mikroskop elektron dari irisan tipis mukosa duodenum anak penderita diare. Dengan mikroskop elektron, rotavirus tampak seperti roda. Rotavirus berasal dari bahasa latin "rota" yang artinya roda sebagaimana bentuk virus tersebut di bawah mikroskop elektron (Greenberg & Estes, 2009).

Rotavirus tidak mempunyai selubung (*envelope*), tetapi mempunyai kapsid berbentuk ikosahedral yang tersusun tiga lapis. Lapisan terluar (*outer layer*) tersusun dari dua protein struktural VP4 dan VP7 yang berperan penting dalam proses perlekatan dan penetrasi. Lapisan tengah (*middle layer*) tersusun dari protein VP6 yang merupakan protein terbesar penyusun virion serta berfungsi untuk interaksi dan stabilisasi lapisan luar dan lapisan dalam. Lapisan dalam (*inner layer*) tersusun dari protein VP2. Virion lengkap disebut *triple-layered particles* (TLPs). Partikel yang kehilangan lapisan terluar disebut *double layered particles* (DLPs) dan bersifat non-infeksius. Partikel yang kehilangan lapisan tengah dan terluarnya disebut *single layered particles* (SLPs) (Dennehy, 2008).

Rotavirus merupakan virus RNA dengan genom terdiri dari sebelas segmen RNA untai ganda (dsRNA). Segmennya berukuran antara 0,6-3,3 *kilobase pair* (kbp), dengan total genom sekitar 18 kbp. Sebelas segmen tersebut mengandung gen yang mengkode enam protein struktural penyusun kapsid (VP1- VP4 dan VP6-VP7) dan enam protein non-struktural (NSP1- NSP6) yang berfungsi dalam replikasi genom, perakitan komponen virus, pengaturan respon terhadap hospes, dan stimulasi ekspresi gen virus (Greenberg & Estes, 2009).

Rotavirus dapat diklasifikasikan dengan *dual classification* berdasarkan dua protein terluar, yaitu VP4 dan

VP7. *Typing* atau penentuan tipe yang didasarkan pada protein VP7 (suatu *glycoprotein* = G) dikenal dengan *G-serotyping*, sedangkan yang didasarkan pada protein VP4 (*protease-sensitive* = P) disebut *P-serotyping*. *Typing* dapat dikerjakan dengan *neutralisation assay* (dikenal sebagai *serotyping*) maupun dengan *polymerase chain reaction* (PCR) atau sekuensing (dikenal sebagai *genotyping*). Terdapat kesesuaian hasil antara *serotyping* dan *genotyping* terhadap protein VP7, sehingga dalam penulisannya tidak dibedakan. Sedangkan terhadap protein VP4, tidak semua hasil *serotyping* sesuai dengan *genotyping*, sehingga dibuat penulisan yang berbeda. Hasil *P-serotyping* ditulis dengan angka tanpa tanda kurung, sedangkan *P-genotyping* ditulis dengan angka di dalam tanda kurung. Sebagai contoh, strain P1[8] adalah rotavirus dengan *P-serotyping* 1 dan *P-genotyping* 8 (Greenberg & Estes, 2009). Sampai saat ini, paling tidak dikenal ada 36 tipe G dan 51 tipe P yang menginfeksi manusia dan hewan.

Dengan berkembangnya teknologi *next-generation sequencing* (NGS), sejak April 2008 sistem *typing* rotavirus mengikuti aturan yang disepakati oleh *Rotavirus Classification Working Group* (RCWG). Rotavirus yang telah diketahui urutan nukleotidanya secara utuh ditulis dengan susunan Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx yang secara berturut-turut menunjukkan gen *VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5/6*. Huruf x merupakan nomor Arab yang dimulai dari nomor 1 (Matthijssens *et al.*, 2011). Klasifikasi ini lebih memudahkan untuk karakterisasi konstelasi genom rotavirus secara lebih akurat dan informatif dibandingkan dengan hanya G- dan P-*typing* saja.

Penulisan isolat rotavirus mengikuti aturan sebagai berikut: *group RV/species of origin/country of identification/common name/year of identification/G&P type*.

Sebagai contoh RVA/Human-tc/ITA/260-97/1997/G3P[3] adalah sebuah isolat rotavirus A, yang diisolasi dari manusia, dibiakkan pada kultur jaringan, berasal dari Italia, merupakan isolat nomor 260-97, diisolasi pada tahun 1997, tipe G-nya adalah G3 dan tipe P-nya adalah P[3]. Urutan lengkap seluruh genom isolat tersebut telah diketahui dan disebutkan dengan: G3-P[3]-I[3]-R[3]-C[3]-M[3]-A15-N2-T3-E3-H6 yang menunjukkan bahwa isolat tersebut VP7-nya adalah G3, VP4-nya termasuk P[3], VP6-nya termasuk I3, VP1-nya termasuk R3, VP2-nya termasuk C3, VP3-nya termasuk M3, NSP1-nya termasuk A15, NSP2-nya termasuk N2, NSP3-nya termasuk T3, NSP4-nya termasuk E3, dan NSP5-nya termasuk H6 (Matthijnssens *et al.*, 2011).

Hadirin yang saya hormati,

Surveilans Rotavirus di Indonesia

Surveilans kesehatan adalah kegiatan pengamatan yang sistematis dan terus-menerus terhadap data dan informasi tentang kejadian penyakit atau masalah kesehatan dan kondisi yang mempengaruhi terjadinya peningkatan dan penularan penyakit atau masalah kesehatan untuk memperoleh dan memberikan informasi guna mengarahkan tindakan pengendalian dan penanggulangan secara efektif dan efisien (Permenkes RI, 2014). Surveilans kesehatan diselenggarakan agar dapat dilakukan tindakan penanggulangan secara efektif dan efisien melalui proses pengumpulan data, pengolahan data, analisis data, dan diseminasi kepada pihak-pihak terkait yang membutuhkan.

Surveilans rotavirus dilaksanakan untuk menyediakan informasi terkait diare rotavirus di Indonesia agar bisa

dimanfaatkan oleh pengambil keputusan. Kegiatan surveilans dilakukan dengan pengamatan kepada anak balita penderita diare serta dilakukan pengambilan sampel feses untuk deteksi rotavirus.

Di Indonesia, rotavirus pertama kali dilaporkan oleh Soenarto *et al.* (1981) yang melakukan penelitian dan mengumpulkan sampel feses anak balita penderita gastroenteritis akut di Yogyakarta. Karena adanya keterbatasan alat diagnostik laboratorium pada masa itu, sampel feses tersebut dikirim ke Melbourne Australia. Dengan menggunakan mikroskop elektron, rotavirus ditemukan pada 126 dari 334 sampel feses (38%) yang dikumpulkan selama Juni 1978 – Juni 1979.

Subekti *et al.* (2002) yang melakukan pengambilan sampel feses penderita diare akut yang berobat ke satu rumah sakit dan tiga puskesmas di Jakarta, melaporkan bahwa rotavirus terdeteksi pada 170 dari 402 sampel feses yang berhasil dikumpulkan. Deteksi rotavirus dilakukan dengan *enzyme immunoassay* di Laboratorium NAMRU-2 Jakarta. Sementara itu, dengan teknik yang sama, Putnam *et al.* (2007) melaporkan bahwa 45,1% (748 dari 1660) anak balita menderita diare rotavirus.

Pada Januari – Desember 2006, Soenarto *et al.* (2009) melakukan penelitian terhadap pasien rawat inap dan pasien rawat jalan dengan diare cair akut di enam rumah sakit di Palembang, Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Bali, dan Mataram. Dari sejumlah 2240 sampel yang diperiksa, ditemukan sebanyak 1345 (60%) yang terinfeksi rotavirus.

Sejak tahun 2009, surveilans rotavirus dilakukan berdasarkan protokol Generik WHO. Pada surveilans yang dilakukan di RSUD Kota Yogyakarta terhadap 104 kasus diare

yang dirawat inap, didapatkan 54,8% (57 kasus) terinfeksi oleh rotavirus (Nirwati *et al*, 2017).

Mulyani *et al* (2018) yang melakukan surveilans selama periode 2010-2015 di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, RSUD Wates Yogyakarta, RSUP Hasan Sadikin Bandung, RSU Mataram, dan RSU Sanglah Denpasar melaporkan bahwa rotavirus merupakan penyebab 48,7% kasus diare pada anak balita yang dirawat inap. Angka insidensinya berubah-ubah, tetapi paling tinggi sebesar 53,7% pada tahun 2010 dan terendah sebesar 38,7% pada tahun 2014. Apabila dilihat dari kelompok umurnya, rotavirus paling sering menyerang kelompok umur 6-11 bulan dan 12-23 bulan. Kelompok yang paling jarang terinfeksi adalah anak umur 0-5 bulan. Selama lima tahun juga dilakukan pengamatan terkait dengan pola infeksi. Ternyata kasus diare rotavirus bisa dijumpai sepanjang tahun di Indonesia.

Selama tahun 2017-2018, surveilans dilakukan terbatas hanya di RSUP Dr Sardjito dan RSUD Wates. Bekerja sama dengan Laboratorium Regional WHO di Vellore (India), dilakukan identifikasi agen penyebab diare dari sampel feses yang dikumpulkan dalam tahun 2017-2018 dengan *TaqMan Array Card (TAC) assay*. Pada tahun 2017, dilaporkan 39% anak balita menderita diare rotavirus, sedangkan pada tahun 2018 dilaporkan sebesar 39%. Selain rotavirus, dilaporkan adanya Adenovirus 40/41, *Enteropathogenic E. coli* (EPEC), dan norovirus GII sebagai penyebab diare pada anak balita (Nirwati *et al*, inpress)

WHO telah merekomendasikan vaksin rotavirus untuk diberikan sebagai vaksin nasional di dunia sejak tahun 2009. Sampai Juli 2022, telah terdapat 114 negara di dunia yang mengimplementasikan vaksin rotavirus dalam program imunisasi nasional (View-Hub Report IVAC, 2022). Indonesia

telah mengumumkan rencana penggunaan vaksin rotavirus dalam imunisasi nasional. Di akhir tahun 2022 implementasi vaksin rotavirus telah dimulai di 21 kabupaten/kotamadya di Indonesia

Sebagai salah satu persiapan implementasi vaksin rotavirus dalam imunisasi nasional, sejak tahun 2019-2021 telah dilakukan surveilans untuk mendapatkan data dasar untuk implementasi vaksin rotavirus di Indonesia. Pada tahun 2019-2020, diketahui diare rotavirus sebesar 22,9%; di tahun 2021 sebesar 27,4%; dan di tahun 2022 sebesar 52,3% (*unpublished data*). Hasil ini menunjukkan bahwa infeksi rotavirus masih menjadi beban kesehatan yang besar dan perlu mendapatkan perhatian khusus untuk penanganannya.

Hadirin yang saya hormati,

Genotipe dan serotipe yang bersirkulasi di Indonesia

Strain rotavirus yang beredar di populasi manusia menunjukkan keragaman genetik yang signifikan. Genom rotavirus yang tersegmentasi memfasilitasi *reassortment* antara strain yang bersirkulasi, sehingga memungkinkan terjadinya *reassortment* intra- dan antar-genogroup. *Reassortment* terjadi saat dua strain virus berbeda menginfeksi inang yang sama sehingga dihasilkan anakan virus baru yang mengandung genetik dari kedua strain induknya. Mutasi titik (*point mutation*) dan transmisi zoonosis strain hewan baru juga meningkatkan keragaman genetik strain rotavirus yang beredar dan menyebabkan infeksi pada manusia.

Serotipe rotavirus penyebab infeksi di Indonesia pertama kali dilaporkan oleh Bishop *et al.* (1989). Sampel feses dikumpulkan di Yogyakarta selama Juni 1978 – Agustus 1979 dan kemudian dikirim ke Melbourne untuk deteksi serotipe

dengan *double-sandwich serotyping enzyme immunoassay* (EIA). Didapatkan serotipe G1, G2, G3, dan G4 sebagai penyebab diare di Yogyakarta dan hasil ini sesuai dengan serotipe yang dominan di dunia.

Dengan berkembangnya teknik molekuler, maka genotiping secara molekuler lebih dipilih. WHO mempublikasikan pedoman surveilans rotavirus dan menyebutkan banyak pilihan primer untuk identifikasi strain rotavirus dengan RT-PCR (WHO, 2008). Pemilihan primer yang tepat sangat penting agar genotiping bisa berjalan dengan baik. Sebagaimana virus RNA lainnya, rotavirus bisa berubah karena adanya mutasi titik, sehingga perlu adanya pemantauan yang ketat terkait primer yang akan digunakan (Nirwati *et al.*, 2013).

Genotiping yang kami lakukan terhadap sampel anak balita penderita diare di empat rumah sakit yang berbeda menunjukkan bahwa genotipe yang bersirkulasi berubah-ubah dari tahun ke tahun dan berbeda dari satu tempat ke tempat yang lain. Pada tahun 2006, genotipe yang dominan adalah G1P[6] (21 %) dan G9P[8] (21 %), diikuti oleh G9P[6] (13 %) dan G2P[4] (10 %). Pada tahun 2009, genotipe yang dominan adalah G1P[6] (16 %), G1P[4] (16 %), G1P[8] (15 %), dan G2P[4] (14 %). Pada tahun 2010, G1P[8] menjadi strain yang paling banyak ditemukan (64%) dan lainnya terdiri dari G1P[6] (11%), G2P[4] (7%), dan G1P[4] (3 %) (Nirwati *et al.*, 2016).

Beberapa peneliti lain melaporkan bahwa G1P[8], G1P[6], dan G2P[4] merupakan strain yang banyak bersirkulasi di Indonesia sebagaimana dengan strain yang bersirkulasi secara global. Secara umum telah terjadi perubahan dominasi genotipe yang beredar. Pada tahun 2004 telah terjadi perubahan dari G1-G4 ke G9 yang berhubungan dengan P[8]. Pada tahun 2006, genotipe yang dominan adalah G9P[8]. Pada tahun 2010-2012, G1P[8] kembali menjadi genotipe dominan. Dominasi ini

berubah menjadi G3P[8] di tahun 2013-2015, G1P[8] di tahun 2017-2018 dan G9P[4] di tahun 2019-2020. Pada tahun 2022, G1P[8] kembali menjadi dominan (Soenarto *et al*, 2009; Nirwati *et al*, 2016; Nirwati *et al*, 2017, Mulyani *et al*, 2018)

Dinamika perubahan genotipe rotavirus perlu diwaspadai mengingat rotavirus merupakan virus RNA yang sangat mudah mengalami perubahan genetik. Perubahan genetik rotavirus dapat terjadi akibat: (1) akumulasi dari mutasi titik (*point mutation/ genetic drift*) yang menyebabkan perubahan antigenik, (2) *reassortment* yang menyebabkan terjadinya karakteristik antigenik dan genetik yang baru sebagai akibat pertukaran antara dua macam strain manusia, atau antara strain manusia dan binatang, (3) transmisi langsung dari strain binatang kepada manusia (transmisi zoonosis), dan (4) *gene-rearrangement* (contoh: delesi, duplikasi dan insersi) khususnya pada gen-gen non-struktural (Kirkwood *et al*, 2010). Hal ini mendorong dilakukannya surveilans di berbagai negara untuk mengetahui genotipe rotavirus yang beredar dan memonitor perubahannya.

Hadirin yang saya hormati,

Analisis filogenetik dan imunoinformatik gen VP4, VP7, dan NSP4 dari strain rotavirus isolat Indonesia

Memahami keragaman genetik dan bagian antigenik yang *conserved* (lestari) penting untuk menilai potensi efikasi vaksin rotavirus. Berbagai publikasi sekuen rotavirus dari berbagai negara menunjukkan banyaknya keragaman rotavirus akibat sifat genom rotavirus yang bersegmen dan sangat mudah berubah. Analisis filogenetik dilakukan untuk melihat hubungan antara strain isolat Indonesia dengan strain yang beredar secara global.

Analisis seluruh genom (*whole genome*) telah dilakukan terhadap dua rotavirus G3P[8] isolat Indonesia. Isolat G3P[8] dipilih karena merupakan genotipe yang dominan ditemui sebagai penyebab diare selama uji klinik vaksin RV3-BB. Satu isolat rotavirus G3P[8] diisolasi dari Klaten pada tahun 2014 dan diberi nama RVA/Human-wt/IDN/D006389b/2014/G3P[8], dan isolat kedua diambil tahun 2015 di Kabupaten Sleman dan diberi nama RVA/Humanwt/IDN/D009617g/2015/G3P[8]. Kedua isolat ini menunjukkan identitas nukleotida yang tinggi untuk semua segmen gen (99,1–99,9%), dengan konstelasi genom G3-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2. Berdasarkan hasil analisis filogenetik, strain tersebut merupakan hasil *reasortant intergenogroup* dari *equine-like* G3 VP7, P[8] VP4 dan sebuah *genogroup 2* dengan konstelasi genom I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2. Sekuensnya mirip dengan G3P[8] yang bersirkulasi di Hungaria dan Spanyol (Cowley *et al*, 2018). Sekuens kedua isolat tersebut telah disimpan di GenBank.

Selain dua isolat yang berhasil disekuensing secara penuh, beberapa isolat asal Indonesia telah disekuensing secara parsial, khususnya terhadap Gen *VP4*, *VP7* dan *NSP4*. Sebanyak 20 isolat, yang terdiri dari dua isolat G1P[6], empat isolat G1P[8], lima isolat G2P[4], dan sembilan isolat G9P[8] yang dikumpulkan dalam surveilans rotavirus dilakukan sekuensing dan 37 sekuensnya disimpan di GenBank dengan nomor akses JQ837877-JQ837884, JQ837886-JQ837888, dan MK814541-MK814567 (Nirwati *et al*, 2019).

Analisis filogenetik gen *VP4* dari tiga strain G1P[8] dan sembilan strain G9P[8] isolat Indonesia telah dilakukan dengan dibandingkan beberapa strain yang bersirkulasi di dunia. Ketiga strain G1P[8] diambil dari Jakarta dan Palembang pada tahun 2006 serta satu isolat dari Yogyakarta yang diambil tahun 2009. Kesembilan strain G9P[8], diambil dari Mataram pada

tahun 2006 (tiga isolat), Bali tahun 2006 (tiga isolat), Palembang tahun 2006 (dua isolat) dan Jakarta di tahun 2006 (satu isolat). Setelah dilakukan analisis filogenetik dan dibandingkan dengan berbagai isolat di dunia, ternyata terdapat kesamaan nukleotida sebesar 87,2% -100% dan kesamaan asam amino sebesar 87,8% - 100% dengan isolat yang bersirkulasi di dunia yang digunakan sebagai *reference sequence* (Nirwati *et al.*, 2019).

Analisis filogenetik gen *VP4* dilakukan terhadap sekuens empat isolat G2P[4] yang diambil dari Bali (dua isolat diambil tahun 2006), Yogyakarta (satu isolat diambil tahun 2009) dan Mataram (satu isolat diambil tahun 2009). Hasil analisis filogenetik menunjukkan adanya kesamaan nukleotida sebesar 97,3%-99,6% dan kesamaan asam amino sebesar 97,9%-100%. (Nirwati *et al.*, 2019).

Analisis filogenetik terhadap gen *VP7* dilakukan terhadap empat isolat G1P[8] dan dua isolat G1P[6]. Hasil analisis filogenetik keenam strain menunjukkan adanya kesamaan nukleotida sebesar 97,7%-100% dan kesamaan asam amino 98,4%-100% (Nirwati *et al.*, 2019).

Gen *NSP4* disekuens dari satu isolat G1P[8] dan dua isolat G2P[4]. Isolat G1P[8] yang diambil dari Yogyakarta pada tahun 2009 (RVA/Human-wt/IDN/YKRVY36/2009/G1P[8]) termasuk E1 yang mirip dengan strain dari Amerika Serikat dan India. Sementara itu, dua isolat yang diambil dari Mataram tahun 2009 (RVA/Human-wt/IDN/MT-RVM113/2009/G2P[4]) dan diambil dari Bali tahun 2006 (RVA/Human-wt/IDN/BL-5210/2006/G2P[4]) mengelompok dalam garis keturunan E2 yang terkait erat dengan strain dari India, Korea, dan Italia. Dua gen E2 menunjukkan adanya kesamaan nukleotida sebesar 98,3% dan kesamaan asam amino sebesar 98,7% (Nirwati *et al.*, 2019).

Selain analisis filogenetik, sekuens isolat Indonesia juga dianalisis imunoinformatiknya dan dibandingkan dengan dua vaksin rotavirus yang telah digunakan yaitu Rotarix dan Rotateq. Hasil analisis perbandingan sekuens vaksin dengan isolat Indonesia menunjukkan adanya perbedaan beberapa asam amino pada daerah antigenik VP4, VP7, dan NSP4. Namun, terdapat banyak epitop yang *conserved* dengan antigenisitas yang lebih tinggi yang diamati pada vaksin dan strain Indonesia. Hal ini menunjukkan potensi vaksin rotavirus untuk digunakan di Indonesia (Nirwati *et al*, 2019).

Hadirin yang saya hormati,

Pemanfaatan surveilans dalam implementasi vaksin di Indonesia.

Diare rotavirus merupakan salah satu penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin. Vaksin rotavirus yang tersedia saat ini adalah *live, oral, attenuated rotavirus human strains* yang dapat bereplikasi di usus manusia untuk memperoleh respons imun. Burnett *et al* (2020) yang melakukan review terhadap 105 publikasi dari 49 negara yang mengimplementasikan vaksin rotavirus menyebutkan bahwa pada anak-anak balita, terjadi pengurangan 59% kasus anak yang dirawat karena rotavirus, pengurangan 36% kasus anak yang dirawat karena gastroenteritis akut, dan pengurangan angka kematian sebesar 36% pada anak yang dirawat karena gastroenteritis akut. Hasil ini seharusnya mendorong negara-negara untuk segera mengaplikasikan vaksin rotavirus dalam program imunisasi nasional.

Surveilans rotavirus di Indonesia sudah dilakukan sejak lama dan hasilnya menunjukkan tingginya beban kesakitan dan

kematian akibat diare rotavirus. Dengan menggunakan data surveilans, Wilopo *et al* (2009) memprediksi adanya 4,8 juta kejadian diare, dengan 697.924 di antaranya perlu pertolongan medis, 209.970 kasus membutuhkan rawat inap dan menyebabkan 10.651 kematian anak balita akibat rotavirus. Berdasarkan hasil analisis beban biaya, diperkirakan infeksi rotavirus menghabiskan total biaya langsung (baik medis maupun non-medis) dan biaya tidak langsung (kehilangan pendapatan) sebesar US\$ 19,527 juta per tahun atau sebesar US\$ 4,65 per anak.

Sebelum implementasi vaksin, perlu dilakukan studi untuk melihat penerimaan masyarakat terhadap vaksin. Sitaresmi *et al.* (2022) telah melakukan studi kualitatif di Yogyakarta, untuk mengeksplorasi pengetahuan dan sikap terhadap diare rotavirus serta menelusuri hambatan penerimaan vaksin pada bayi. Berdasarkan hasil diskusi mendalam terhadap 26 ibu hamil dan ibu menyusui, ternyata kesadaran terhadap beban diare karena rotavirus masih rendah. Demikian juga pemahaman terkait keamanan, kemanjuran, dan keraguan terhadap kehalalan vaksin rotavirus masih merupakan hambatan penerimaan vaksin. Oleh karena itu perlu diberikan penjelasan dan edukasi lebih lanjut oleh petugas kesehatan terkait manfaat vaksin rotavirus ini.

Berbagai publikasi melaporkan bahwa penggunaan vaksin oral, termasuk vaksin rotavirus yang telah dilisensi, menunjukkan efikasi yang lebih rendah apabila diterapkan di negara berkembang. Transfer antibodi via plasenta dan pemberian ASI diduga mempunyai pengaruh terhadap penurunan efikasi vaksin. Di Yogyakarta telah dilakukan penelitian terhadap seratus ibu melahirkan di RSUP Dr Sardjito, kemudian diambil sampel berupa darah ibu, darah tali pusat, kolostrum (air susu ibu (ASI) yang dihasilkan pada 1-3 hari

setelah melahirkan) dan ASI transisi (yang dikeluarkan pada 4-7 hari). Semua sampel serum darah ibu dan darah tali pusat terbukti mengandung IgG spesifik terhadap rotavirus dan terdapat korelasi erat antara kadar IgG pada serum ibu dengan antibodi yang ditransfer lewat plasenta kepada bayinya. Sebanyak 78% kolostrum dan 67% ASI mengandung IgA yang spesifik terhadap rotavirus (Chan *et al*, 2011).

Saat ini telah tersedia empat vaksin yang sudah diprakualifikasi oleh WHO dan tersedia di pasaran. Keempat vaksin tersebut adalah (1) Rotarix™ yang diproduksi oleh GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, di Belgia; (2) RotaTeq™ yang diproduksi oleh Merck & Co. Inc., West Point, PA, di Amerika; (3) Rotavac™ yang diproduksi oleh Bharat Biotech International di India, dan (4) Rotasiil™ yang diproduksi oleh Serum Institute of India. Di Indonesia, saat ini sedang dikembangkan vaksin rotavirus RV3 dan uji kliniknya sedang dilakukan oleh peneliti di UGM. Vaksin RV3 ini dikembangkan oleh Murdoch Children's Research Institute (MCRI) Australia, PT Bio farma, dan UGM. Saat ini vaksin RV3 telah memasuki uji klinik fase 3. Dalam waktu yang tidak terlalu lama, RV3 diperkirakan bisa diproduksi massal oleh PT Bio farma dan ditargetkan bisa digunakan untuk Imunisasi Nasional bagi anak-anak di Indonesia.

Dalam uji klinik vaksin Rotavirus RV3-BB fase 2b, telah dilakukan pengujian untuk mengetahui pengaruh antibodi ibu plasenta atau ASI terhadap efektivitas vaksin. Pada bayi Indonesia tidak didapatkan hubungan antara IgA pada kolostrum atau ASI dengan vaksin yang diberikan peroral. Antibodi rotavirus ibu dalam ASI tampaknya memiliki dampak minimal pada pemberian vaksin RV3-BB apabila diberikan dengan penundaan singkat dalam menyusui (Danchin *et al*, 2020).

Vaksin rotavirus bisa diberikan bersama dengan vaksin lainnya. Dalam uji klinik vaksin rotavirus RV-BB, Cowley *et al*, (2018) terbukti bahwa pemberian vaksin RV3-BB bersama vaksin polio secara oral tidak mengurangi imunogenisitas kedua vaksin. Temuan ini mendukung untuk penggunaan vaksin RV3-BB bersama dengan *oral polio vaccine* (OVP) atau *inactivated polio vaccine* (IPV) sesuai jadwal rutin.

Hasil surveilans nasional terhadap gastroenteritis rotavirus telah dilakukan selama bertahun-tahun dan membuktikan tingginya beban penyakit akibat rotavirus di Indonesia. Norovirus merupakan penyebab gastroenteritis akut lainnya, tetapi belum banyak mendapat perhatian di Indonesia. Norovirus diketahui dapat menyebabkan gastroenteritis sporadis dan epidemis secara global. Setelah implementasi vaksin rotavirus secara global, norovirus berpotensi muncul sebagai penyebab penyakit diare yang paling sering (Hakim *et al*, 2018). Hal ini perlu mendapatkan perhatian.

Dengan menggunakan sampel yang dikumpulkan dari surveilans diare, dilakukan deteksi norovirus dan diperoleh bahwa prevalensi norovirus pada anak-anak kurang dari lima tahun yang dirawat di rumah sakit dengan gastroenteritis akut di Indonesia sebesar 18,47%. Hal ini sesuai dengan temuan studi di seluruh dunia. Sebagaimana infeksi oleh rotavirus, umumnya norovirus mengenai usia antara 7-24 bulan. Di Indonesia, norovirus GII (92%) ditemukan jauh lebih banyak dibanding norovirus GI (8%) (Nirwati *et al*, 2019).

Hadirin yang saya hormati

Berbagai data yang saya paparkan tadi merupakan hasil kerja keras dengan dukungan dana dari banyak pihak serta dilakukan dalam waktu yang panjang. Informasi yang diperoleh dari kegiatan surveilans diare rotavirus tadi memberikan cukup

bukti yang tidak terbantahkan bahwa rotavirus merupakan ancaman pada anak balita. Tindakan pencegahan dengan vaksin harus segera dilaksanakan. Penerapan vaksin rotavirus dalam imunisasi nasional merupakan suatu keniscayaan agar anak-anak kita terlindungi. Sebelum, selama, dan sesudah program vaksinasi, surveilans tetap harus dijalankan agar bisa terus melakukan monitoring beban penyakit serta genotipe strain yang bersirkulasi.

Hadirin yang saya muliakan

Perkenankanlah pada akhir pidato pengukuhan ini saya memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas limpahan karunia-Nya sehingga saya diamanahi jabatan terhormat sebagai Guru Besar. Mohon doa restunya, agar jabatan ini menjadi penyemangat saya untuk terus berkarya dan mengabdikan, serta memberikan keberkahan bagi kami, institusi, dan masyarakat luas.

Atas jabatan Guru Besar ini, saya mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu pencapaian ini. Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan dan Kebudayaan, atas kepercayaan yang diberikan kepada saya dengan amanah jabatan Guru Besar dalam Ilmu Mikrobiologi di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Rektor UGM, Prof. dr. Ova Emilia M.Med.Ed., Ph.D, Sp.OG(K), kepada Ketua dan Sekretaris Senat Akademik, serta seluruh Anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada, yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Dekan FK KMK-UGM, dr. Yodi Mahendradhata, M.Sc, Ph.D, FRSPH; beserta para wakil dekan FK-KMK UGM, dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D; Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad (K); Dr. dr. Sudadi, Sp.An., KNA, KAR; Prof. dr. Gandes Retno Rahayu, M.Med.Ed, PhD; serta dr Mei Neni Sitaresmi, Sp.A(K), Ph.,D yang selalu memberikan dukungan dan menjadi teman kerja yang menyenangkan.

Ucapan terima kasih setulusnya saya ucapkan kepada kepada Ketua Senat FK-KMK UGM, Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D, SpMK(K), beserta seluruh Anggota Senat FK-KMK Universitas Gadjah Mada, yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Ungkapan terima kasih disertai penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada guru-guru saya di SD Puluhan 1 Bantul, SMP Negeri 5 Yogyakarta, SMA Negeri 1 Teladan Yogyakarta, serta kepada para dosen saya di Fakultas Kedokteran UGM yang telah membimbing dan mengantarkan saya mencapai jenjang akademik tertinggi ini.

Ucapan terima kasih setulusnya saya sampaikan kepada guru-guru saya dalam bidang ilmu Mikrobiologi: Alm. dr. Ilyas, Sp.MK(K); Alm. dr. Amin Romas, Sp.MK(K); Alm. dr. Ristanto, SpMK(K); Alm dr. Suparwoto Saleh, Sp.MK(K); Dr. Dra. Ning Rintiswati, M.Kes; Dra. Susi Iravati, Apt, Ph.D; dr Muchammad Mustafa, SU, Sp.MK(K); dr. Praseno, Sp.MK(K); dan dr. Abu Tholib Aman, MSc, Ph.D, Sp.MK(K).

Kepada sahabat dan kolega saya di Departemen Mikrobiologi, Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D, Sp.MK(K); Prof. dr. Titik Nuryastuti, M.Si, Ph.D, Sp.MK(K); dr. Nurohman, M.Si; dr. R. Ludhang Pradipta Rizki, M. Biotech, Sp.MK; dr. M. Saifudin Hakim M.Sc, Ph.D; dr. Domas Fitria, Sp.MK, dr. Marcellius Edwin Widyanto D, Ph.D Sp.MK; dr. Luthvia

Annisa, Sp.MK; dr. Nenes Prastiwi; dr Farida Nur Oktoviani; dan Ayu Rahayu. S. Si., M.Si; terima kasih untuk semua dukungannya terhadap pengusulan Guru Besar saya. Kepada semua tenaga kependidikan Departemen Mikrobiologi FK-KMK UGM, saya mengucapkan terima kasih atas semua dukungan dan kerjasama yang baik.

Rasa hormat dan terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Prof. dr. Yati Soenarto, Ph.D, Sp.A(K) yang telah mengenalkan rotavirus kepada saya serta memberikan dukungan tiada henti dalam kinerja saya dalam Tim Rotavirus.

Terima kasih yang tak terhingga juga saya ucapkan kepada para pembimbing skripsi (dr. Praseno, Sp.MK(K)), pembimbing tesis (Prof. Dr. dr. Sutaryo Sp.A(K) dan Prof. Dr. apt. Djoko Wahyono, SU) serta para pembimbing disertasi (Prof. dr. Yati Soenarto, Ph.D, Sp.A(K); dr. Abu Tholib Aman, M.Sc, Ph.D, Sp.MK(K) dan Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D, Sp.MK(K). Terima kasih telah menanamkan kecintaan kepada ilmu pengetahuan kepada saya.

Ucap terima kasih saya sampaikan kepada Prof. Julie Bines, Dr. Carl Kirkwood, Dr. Celeste Donato, Dr. Daniel Cowley serta Nada Bogdanovic-Sakran dari Murdoch Children's Research Institute, Australia yang telah memberikan training dan dukungan terhadap penelitian-penelitian saya.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada semua anggota Tim Peneliti dan Tim pendukung Penelitian Rotavirus dari Pusat Kajian Kesehatan Anak (PKKA-PRO) UGM yang dipimpin oleh Prof. dr. Yati Soenarto, Ph.D, Sp.A(K) dan dr. Jarir at Thobari D.Pharm, Ph.D serta semua anggota tim peneliti *Streptomyces sp* GMR22 yang dipimpin oleh Prof. Dr. Mustofa Apt. M.Kes; dan Dr. Ema Damayanti M. Biotech.

Terima kasih tak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Kuntaman, MS, Sp.MK(K) dari FK Universitas

Airlangga dan Prof. dr. Noorchamdani, AS, DMM, Sp.MK(K) dari Universitas Brawijaya yang berkenan memberikan rekomendasi dalam pengusulan Guru Besar saya.

Proses pengajuan guru besar ini tidak mungkin saya lakukan tanpa peran dan bantuan teman-teman SDM, Mbak Aris, Mbak Sischa, Mas Randy, Mbak Syahra, Pak Anton, dan Bu Kenok yang membantu dengan sepenuh hati terhadap semua proses yang harus dilalui, untuk itu saya mengucapkan terima kasih.

Kepada kedua orang tua saya – Bapak Drs. Nursisto dan Ibu Sumirah, saya ucapkan terima kasih tak terhingga atas kasih sayang yang berlimpah serta bimbingan yang tiada henti. Alhamdulillah, lantunan doa Ibu Bapak akhirnya terwujud – saya menjadi Guru Besar di UGM. Mohon doanya selalu agar saya diberi kesempatan dan kemampuan untuk berbuat yang terbaik dan bermanfaat bagi sesama.

Terima kasih saya ucapkan pada bapak-ibu mertua saya Alm. Bp. Sukanto dan Alm. Ibu Tujilah yang selalu memberikan dukungan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada kakak saya Drg. Rini Astuti, Sp. KGA dan Himawan SH – serta adik-adik saya – dr. Reni Fajarwati Sp.KK dan Ir. Rudianto Suryo Binantoro, MM –Tyas Ambarwati S.Pt dan Dwijoko Suprayitno ST – Ir. Niken Astuti MP dan Agus Sukoco S.Pt – Ari Astuti dan Sunaryo S.Pd serta Ririn Astuti S.P. dan Eko Karyono Cokro Bawono serta semua keponakan saya, yang selalu memberikan dukungan. Ucap terima kasih sebesar-besarnya kepada sahabat saya Prof. Dr. Med. Retno Danarti, SpKK(K) yang telah memotivasi dan selalu memberikan semangat untuk mengurus kenaikan jabatan.

Penghormatan, cinta yang tulus dan ungkapan terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada suami saya Drh. Haris Handono dan ananda Annisa Titi Rahmah Rahardyaning

yang sudah mendampingi dengan setia dan penuh pengertian serta memberikan support yang luar biasa.

Kepada Prof. dr. Tri Wibawa, PhD, Sp.MK(K) dan Prof. dr. Titik Nuryastuti, MSi, PhD, Sp.MK(K) yang menelaah dan mengoreksi naskah ini, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dr. M. Saifudin Hakim, MSc, PhD dan Dr. Asal Wahyuni Erlin Mulyadi, M.Sos, MPA yang ikut memberikan masukan dalam draft awal pidato saya.

Ingin rasanya, saya menyampaikan ucapan terima kasih dengan menyebut satu-persatu orang ataupun lembaga, tetapi waktu membatasi saya. Semoga hal ini tidak mengurangi rasa terima kasih, rasa hormat dan penghargaan saya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi pada kehidupan saya. Doa saya, semoga semua amalan kebaikan ibu, bapak, dan saudara sekalian akan dibalas dan dilipatgandakan oleh Allah SWT. Akhirnya, saya mohon maaf sebesar-besarnya apabila ada hal yang kurang berkenan.

Billahittaufiq wal hidayah,
Wassalaamu 'alaikum wa rahmatullaahi wa barakaatuh.

DAFTAR PUSTAKA

Bishop RF, Unicomb LE, Soenarto Y, Suwardji H, Ristanto & Barnes GL. 1989. Rotavirus serotypes causing acute diarrhoea in hospitalized children in Yogyakarta, Indonesia during 1978-1979. *Arch. Virol.* 107, 207-213.

Burnett E, Parashar UD, Tate JE. 2020. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006-2019. *J. Infect Dis.* 13 (222): 1731-1739.

Chan J, Nirwati H, Triasih R, Bogdanovic-Sakran N, Soenarto Y, Hakimi M, Duke T, Buttery JP, Bines JE, Bishop RF, Kirkwood CD, & Danchin MD. 2011. Maternal antibodies to rotavirus: could they interfere with live rotavirus vaccines in developing countries? *Vaccine*. 29, 1242-1247

Cowley D, Nirwati H, Donato CM, Bogdanovic-Sakran N, Boniface K, Kirkwood CD, Bines JE. 2018. Molecular characterisation of rotavirus strains detected during a clinical trial of the human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) in Indonesia. *Vaccine*. pii: S0264-410X(18)31136-8

Cowley D, Sari RM, Handley A, Watts E, Bachtiar NS, Thobari JA, Satria CD, Bogdanovic-Sakran N, Nirwati H, Orsini F, Lee KJ, Kirkwood CD, Soenarto Y, Bines JE. 2019. Immunogenicity of four doses of oral poliovirus vaccine when co-administered with the human neonatal rotavirus vaccine (RV-BB). *Vaccine* 37: 7233-7239.

Danchin MH, Bines JE, Watts E, Cowley D, Pavlic D, Lee KJ, Huque H, Kirkwood C, Nirwati H, At thobari J, Satria CD, Soenarto Y, Octaria V. 2020. Rotavirus specific maternal antibodies and immune response to RV3-BB rotavirus vaccine in Central Java and Yogyakarta, Indonesia. *Vaccine* 38: 3235-3242

Dennehy PH.2008. Rotavirus vaccine: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 21, 198-208

Greenberg HB & Estes MK. 2009. Rotaviruses: from Pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology*, 136, 1939-1951

Hakim MS, Nirwati H, Aman AT, Soenarto Y, Pan Q. 2018. Significance of continuous rotavirus and norovirus surveillance

in Indonesia. *World J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0122-1>

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020.

Kirkwood CD. 2010. Genetic and Antigenic Diversity of Human Rotaviruses: Potential Impact on Vaccination Programs. *J. Infect. Dis.* 202 (S1), S43-S48.

Matthijnsens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Bányai K, Brister JR, Buesa J, Esona MD, Estes MK, Gentsch JR, Iturriza-Gómara M, Johne R, Kirkwood CD, Martella V, Mertens PP, Nakagomi O, Parreño V, Rahman M, Ruggeri FM, Saif LJ, Santos N, Steyer A, Taniguchi K, Patton JT, Desselberger U, Van Ranst M. 2011. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol.* 156(8):1397-413.

Mulyani NS, Prasetyo D, Karyana IPG, Sukardi W, Damayanti W, Anggraini D, Palupi-Baroto R, Nirwati H, Wahab A, Mulyadi AWE, Nakamura T, Soenarto Y. 2018. Diarrhea among Hospitalized Children Under Five: A Call for Inclusion of Rotavirus Vaccine to The National Immunization Program In Indonesia. *Vaccine.* pii: S0264-410X (18): 30649-2.

Niehaus MD, Moore SR, Patrick PD, Derr LL, Lorntz B, Lima AA, Guerrant RL. 2002. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 66(5): 590–593.

Nirwati H, Wibawa T, Aman AT. 2013. Genotyping of rotavirus by using RT-PCR methods. *Indones J Biotechnol.* 18 (1): 8-13.

Nirwati H, Wibawa T, Aman AT, Wahab A, Soenarto Y. 2016. Detection of group A rotavirus strains circulating among children with acute diarrhea in Indonesia. *SpringerPlus* 5, 97 <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1724-5>

Nirwati H, Hakim MS, Aminah S, Dwija IBNP, Pan Q, Aman AT. 2017. Identification of rotavirus strains causing diarrhoea in children under five years of age in Yogyakarta, Indonesia. *Malays J Med Sci.* 24(2):68–77.

Nirwati H, Donato CM, Mawarti Y, Mulyani NS, Ikram A, Aman AT, Peppelenbosch MP, Soenarto Y, Pan Q, Hakim MS.

2019. Norovirus and rotavirus infections in children less than five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. *Arch. Virol.*:

<https://doi.org/10.1007/S007-5-019-04215-y>

Nirwati H, Donato CM, Ikram A, Aman AT, Wibawa T, Hakim MS, Kirkwood CD, Soenarto Y. 2019. Phylogenetic and immunoinformatic analysis of VP4, VP7, and NSP4 genes of rotavirus strains circulating in children with acute gastroenteritis in Indonesia. *J. Med. Virol.* 1-12.

Nirwati H, Giri S, Mulyani NS, Mulyadi AWE, Palupi-Baroto R, Anggraini D, Soenarto Y. 2023. Enteric Pathogens associated with diarrhea in Children Under Five In Indonesia (*in press*)

Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, & Glass RI. 2006. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerg. Infec. Dis.* 12. 304-306.

Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. 2022. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for

the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 6: 106-115

Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 45 Tahun 2014 Tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan

Putnam SD, Sedyaningsih ER, Listiyaningsih E, Pulungsih SP, Komalarini, Soenarto Y, Salim O, Subekti D, Riddle MS, Burgess TH & Blair PJ. 2007. Group A Rotavirus-Associated Diarrhea in Children Seeking Treatment in Indonesia. *J. Clin. Virol.* 40, 289-294.

Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, Soenarto Y, Aminah S, Cahyono A, Ulfa M, Tholib A. 2009. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. *Vaccine*, 27S: F67–F74

Sitaesmi M, Seale H, Heywood A, Padmawati R, Soenarto Y, MacIntyre C, Atthobari J. Maternal knowledge and attitudes towards rotavirus diarrhea and vaccine acceptance in Yogyakarta, Indonesia: a qualitative study. 2022. *Paediatr Indones.* 62 (5): 333-340.

Soenarto Y, Sebodo T, Ridho R, Alrasjid H, Rohde JE, Bugg H C, Barnes GL. & Bishop RF. 1981. Acute Diarrhea and Rotavirus Infection in Newborn Babies and Children in Yogyakarta, Indonesia, From June 1978 To June 1979. *J Clin Microbiol*, 14, 123-9.

Soenarto Y, Aman AT, Bakri A, Waluya H, Firmansyah A, Kadim M, Martiza I, Prasetyo D, Mulyani NS, Widowati T, Soetjningsih, Karyana IP, Sukardi W, Bresee J & Widdowson MA. 2009. Burden of Severe Rotavirus Diarrhea in Indonesia. *J Infect Dis*, 200 Suppl 1, S188-94.

Subekti D, Lesmana M, Tjaniadi P, Safari N, Frazier E, Simanjuntak C, Komalarini S, Taslim J, Campbell JR. & Oyoyo BA. 2002. Incidence of Norwalk-Like Viruses, Rotavirus and Adenovirus Infection in Patients with Acute Gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 33, 27-33.

VIEW-hub Report: Global Vaccine Introduction and Implementation. John Hopkins Bloomberg School of Public Health. July 2022.

World Health Organization. (2008). Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69913>

RIWAYAT HIDUP

Data Pribadi

Nama : Hera Nirwati
NIP : 197102051996012001
Tempat/Tgl lahir : Bantul, 5 Februari 1971
Alamat Kantor : Departemen Mikrobiologi,
Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.
Jalan Farmako Sekip, Yogyakarta 55281
E-mail : hera.nirwati@mail.ugm.ac.id

Keluarga

Suami : Drh Haris Handono
Anak : Annisa Titi Rahmah Rahardyaning

Pendidikan Formal

1976-1982 : SD N Puluhan 1 Bantul
1982-1985 : SMP Negeri 5 Yogyakarta
1985-1988 : SMA Negeri 1 Yogyakarta
1988-1995 : Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran UGM
1997-2000 : Magister Ilmu Kedokteran Tropis FK UGM
2007-2013 : Doktor FK UGM
2013-2015 : Spesialis Mikrobiologi Klinik FK KMK UGM

Riwayat Pekerjaan/ Jabatan

1995- sekarang : Dokter Praktek Mandiri
1996-sekarang : Staf Pengajar Departemen Mikrobiologi FK KMK UGM

- 2015-sekarang : Anggota Tim Biosafety FK KMK UGM
 2017-2020 : Ketua Tim Kurikulum FK KMK UGM
 2017-2021 : Sekretaris Program Pendidikan Dokter
 Spesialis Mikrobiologi Klinik FK KMK
 UGM
 2020-sekarang : Wakil Dekan Bidang Keuangan, Aset
 dan SDM, FK-KMK UGM
 2021- sekarang : Wakil Manajer Puncak II dalam Tim
 Pengelola Laboratorium FK KMK
 UGM

Keanggotaan Perkumpulan Profesi:

1. Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)
3. Asosiasi Biorisiko Indonesia

Publikasi Ilmiah pada Jurnal Internasional Bereputasi, Nasional Terakreditasi dan Nasional (lima tahun terakhir)

1. Bines JE, Thobari JA, Satria CD, Handley A, Watts E, Cowley D, Nirwati H, Ackland J, Standish J, Justice F, Byars G, Lee KJ, Barnes GL, Bachtiar NS, Viska Icanervilia A, Boniface K, Bogdanovic-Sakran N, Pavlic,D, Bishop RF, Kirkwood CD, Buttery JP and Soenarto Y. 2018. Human Neonatal Rotavirus Vaccine (RV3-BB) to Target Rotavirus from Birth. *N Engl J Med.* 388 (8): 719-730
2. Hakim MS, Nirwati H, Aman AT, Soenarto Y, Pan Q. 2018. Significance of continuous rotavirus and norovirus surveillance in Indonesia. *World J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0122-1>
3. Mulyani NS, Prasetyo D, Karyana IPG, Sukardi W, Damayanti W, Anggraini D, Palupi-Baroto R, Nirwati H,

- Wahab A, Mulyadi AWE, Nakamura T, Soenarto Y. 2018. Diarrhea among Hospitalized Children Under Five: A Call for Inclusion of Rotavirus Vaccine to The National Immunization Program In Indonesia. *Vaccine*. pii: S0264-410X (18): 30649-2.
4. Cowley D, Nirwati H, Donato CM, Bogdanovic-Sakran N, Boniface K, Kirkwood CD, Bines JE. 2018. Molecular characterisation of rotavirus strains detected during a clinical trial of the human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) in Indonesia. *Vaccine*. pii: S0264-410X(18)31136-8.
 5. Nirwati H, Hakim MS, Darma S, Mustafa M, Nuryastuti T. 2018. Detection of bla_{oxa} genes and identification of biofilm-producing capacity of *Acinetobacter baumannii*. *Med. J. Malaysia*. 73(5): 291-296.
 6. Nirwati H, Donato CM, Ikram A, Aman AT, Wibawa T, Hakim MS, Kirkwood CD, Soenarto Y. 2019. Phylogenetic and immunoinformatic analysis of VP4, VP7, and NSP4 genes of rotavirus strains circulating in children with acute gastroenteritis in Indonesia. *J. Med. Virol.* 1-12.
 7. Cowley D, Sari RM, Handley A, Watts E, Bachtiar NS, Thobari JA, Satria CD, Bogdanovic-Sakran N, Nirwati H, Orsini F, Lee KJ, Kirkwood CD, Soenarto Y, Bines JE. 2019. Immunogenicity of four doses of oral poliovirus vaccine when co-administered with the human neonatal rotavirus vaccine (RV-BB). *Vaccine* 37: 7233-7239.
 8. Nirwati H, Donato CM, Mawarti Y, Mulyani NS, Ikram A, Aman AT, Peppelenbosch MP, Soenarto Y, Pan Q, Hakim MS. 2019. Norovirus and rotavirus infections in children less than ve years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. *Arch. Virol.*: <https://doi.org/10.1007/S007-5-019-04215-y>
 9. Hakim MS, Soloviov S, Nirwati H, Soenarto Y, Dzyublyk I,

- Leleka M., Trokhymchuk. 2019. Pharmacoeconomic rationale of zinc supplementation in the management of acute diarrhea in children with rotavirus infection in Indonesia. *Indonesian J Pharm.* 30 (4): 301-308.
10. Nirwati H, Sinajung K, Fahrnunissa F, Wijaya F, Napitupulu S, Hati VP., Hakim MS, Meliala A, Aman AT, Nuryastuti T. 2019. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proceeding.* 13: 1-8.
 11. Pakaya R, Lazuardi L, Nirwati H. 2019. Analisis spasial factor lingkungan kejadian demam berdarah dengue (DBD) di Limboto Gorontalo. *Berita Kedokteran Masyarakat.* 35 (9): 315 -322.
 12. Daswito R, Lazuardi L, Nirwati H. 2019. Analisis Hubungan Variabel Cuaca Dengan kejadian DBD Di Kota Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Terpadu.* 10 (1): 1-7.
 13. Sinanjung K, Nirwati H, Aman AT. 2020. Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates and Its Susceptibility Pattern to Antibiotics at Dr. Soeradji Tirtonegoro Hospital Klaten. *J. Med. Sci.* 52: 1-11.
 14. Danchin MH, Bines JE, Watts E, Cowley D, Pavlic D, Lee KJ, Huque H, Kirkwood C, Nirwati H, At thobari J, Satria CD, Soenarto Y, Octaria V. 2020. Rotavirus specific maternal antibodies and immune response to RV3-BB rotavirus vaccine in Central Java and yogyakarta, Indonesia. *Vaccine* 38: 3235-3242.
 15. Ramadhanti A, Dwiprahasto I, Nirwati H. 2020. Utilization of Closed Circuit Television in improving Nurses' compliance with hand hygiene in Budhi Asih Hospital, Jakarta. 2020. *Jurnal Keperawatan Soedirman.* 15(2): 57-

- 65.
16. Virawan H., Nuryastutu T, Nirwati H. 2020. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* from clinical isolates at dr Soeradji Tirtonegoro central hospital Klaten. *Indonesia Journal of Medicine and Health*. 11(2): 109-120.
 17. Fahmi MFN, Nirwati H, Supriyati S. 2021. The safety behavior on the health screening system during pandemic COVID-19 in the university setting. *Bio Web of Conferences* 41, 03006
 18. Afridayani M, Prastiwi YI, Aulawi K, Rahmad I, Nirwati H, Haryani. 2021. Relationship between hand hygiene behaviour and *Staphylococcus aureus* colonization on cell phones of nurses in the intensive care unit. *Belitung Nursing Journal*. 7(1): 24-30.
 19. Nirwati H, Nugrahaningsih DAA, Siswanto, Bawono MS, Budhiaty T, Wibowo SB, Sumiharto R. 2020. The development of GAMA swab sampling chamber for walk-through sampling in patients with COVID-19 at Gadjah Mada Hospital. *Journal of Community Empowerment for Health*. 3(2): 94-101.
 20. Ramadhani MF, Nirwati H, Danarti R, Susilowati R. 2021. Perspective on hand hygiene practices in response to current COVID-19 pandemic: Possible impacts on the homeostasis of cutaneous microbiome. *Bali Med. J*. 10 (2): 600 – 607.
 21. Meliala A, Narwidina P, Nirwati H, Nuryastuti T, Kamil M, Ardiansyah L, Panindyo A. 2021. The impact of moderate- and high-intensity exercise on microbiota population and short-chain fatty acid production in the cecum of rats. *J. Appl. Pharm. Sci*. 11(08): 090-097.
 22. Thobari JA, Damayanti W, Haposan JH, Nirwati H, Iskandar K, Samad, Fahmi J, Sari RM, Bachtiar NS, Watts E, Bines JE, Soenarto. 2021. Safety and immunogenicity of human

- neonatal RV3 rotavirus vaccine (BioFarma) in adults, children, and neonates in Indonesia: Phase I Trial. *Vaccine*. 39: 4651-4658.
23. Nirwati H, Damayanti E, Solikhah EW, Mustofa M, Widada J. 2022. Potential secondary metabolite analysis of soil *Streptomyces* sp. GMR22 and antibacterial assay on *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277. *J. Med. Sci.* 54 (2): 1-11.
 24. Nirwati H, Damayanti E, Solikhah EW, Mustofa M, Widada J. 2022. Soil-derived *Streptomyces* sp. GMR22 producing antibiofilm activity against *Candida albicans*: bioassay, untargeted LC-HRMS, and gene cluster analysis. *Heliyon*. 8 (4): 1-8.
 25. Wicaksana AL, Kusumawati ND, Wibowo EP, Nirwati H. 2022. Development of A COVID-19 University Based Clinic in Indonesia A Pilot Project of The GeNose Center. *Open Access Maced J. Med. Scien.* 10 (B): 286-293.