

INFEKSI NOROVIRUS DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DIARE AKUT PADA BALITA DI SURABAYA

Relationship of Norovirus Infection with Severity of Acute Diarrhea in Toddlers in Surabaya

Warda Elmaida Rusdi¹, Galih Wicaksono¹, Irmawan Farindra²

AFFILIATIONS

1. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Surabaya, Indonesia
2. Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

Diarrhea is one of the most common diseases in Indonesian society. In 2010 there were 411 events per 1000 population per year. Toddlers aged 1-4 years have the highest prevalence, which is around 16.7%. Based on data from the Surabaya City Health Office, diarrheal diseases in the city of Surabaya in 2015 were 65,447 cases. Norovirus, an unenveloped single RNA virus from the family Calciviridae, is the second most common cause of acute diarrhea after rotavirus. The purpose of this study was to analyze the relationship between the severity of acute diarrhea and Norovirus infection in children under five in Surabaya. The study was conducted using an observational analytic method, the research sample was taken by incidental sampling as many as 50 research samples with the criteria of patients suffering from acute diarrhea aged 5 years who came and were treated at the Surabaya Public Health Center. Examination of the RT-PCR method on samples was carried out to determine the occurrence of Norovirus infection. The data collected in the bivariate analysis was tested on two related variables or using the Chi Square statistical test. The results showed that the proportion of pediatric patients aged 5 years with acute diarrhea who were positive for Norovirus infection using the RT-PCR examination method was 38 children. Based on the results of the analysis through calculations using the Vesikari score, there is a significant relationship between the severity of diarrhea and Norovirus infection.

KEYWORDS:

Diarrhea, Norovirus, Toddler, PHBS

ABSTRAK

Diare menjadi salah satu penyakit yang banyak mengenai masyarakat Indonesia. Pada tahun 2010 terdapat 411 kejadian per 1000 penduduk per tahun. Balita usia 1-4 tahun merupakan prevalensi tertinggi yaitu sekitar 16,7%. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Surabaya, penyakit diare di Kota Surabaya pada tahun 2015 sebanyak 65.447 kasus. Norovirus, virus RNA tunggal tak berselubung dari family Calciviridae merupakan penyebab terbanyak kedua diare akut setelah Rotavirus. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis adanya hubungan derajat keparahan diare akut dengan infeksi Norovirus pada balita di Surabaya. Penelitian dilakukan dengan metode analitik observasional, sampel penelitian diambil secara incidental sampling sebanyak 50 sampel penelitian dengan kriteria pasien yang menderita diare akut usia ≤ 5 tahun yang datang dan dirawat di puskesmas Surabaya. Pemeriksaan metode RT-PCR pada sampel dilakukan untuk menentukan terjadinya infeksi Norovirus. Data yang terkumpul di analisis bivariat, dilakukan uji terhadap dua variabel yang berhubungan atau menggunakan uji statistik Chi Square. Hasil penelitian menunjukkan proporsi pasien anak usia ≤ 5 tahun dengan diare akut yang positif terinfeksi Norovirus dengan metode pemeriksaan RT-PCR adalah sebanyak 38 anak. Berdasarkan hasil analisis melalui perhitungan menggunakan skor Vesikari, terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan diare dengan infeksi Norovirus.

KATA KUNCI:

Diare, Norovirus, Balita, PHBS

CORRESPONDING AUTHOR:

dr. Warda Elmaida R., M. Ked. Trop.
wardaelmaida@unusa.ac.id



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Diare menjadi salah satu penyakit yang banyak mengenai masyarakat Indonesia. Pada tahun 2010 terdapat 411 kejadian per 1000

penduduk per tahun. Balita usia 1-4 tahun merupakan prevalensi tertinggi yaitu sekitar 16,7% (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan kasus diare

terbanyak ke-2 dengan prevalensi 7,6% sebanyak 151.878 kasus. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Surabaya, penyakit diare yang ditangani di Kota Surabaya pada tahun 2015 sebanyak 65.447 kasus. Terdapat 4 faktor yang diduga mempengaruhi jumlah kasus diare pada balita, yaitu kepadatan penduduk, presentase rumah tangga berperilaku hidup bersih sehat (PHBS), presentase penduduk dengan akses jamban sehat, presentase bayi dengan ASI eksklusif 0-6 bulan (Khudzaifi, 2017).

Diare yang disebabkan oleh virus lebih sering ditemukan daripada diare yang disebabkan oleh bakteri. Kejadian pada anak-anak sekitar usia 0-2 tahun diperkirakan memiliki tingkat kejadian 100 anak/tahun dan paling banyak terjadi pada anak usia >11 bulan (Mans, 2019). Anak usia >5 tahun memiliki tingkat kejadian sebesar 12% diare berat (Elmaida *et al.*, 2017). *Norovirus* merupakan salah satu genogroups dari family *Calciviridae* yang merupakan virus RNA (*Ribbon Nuclueid Acid*) tunggal, yang dikelilingi kapsid ikosahedral tak berselubung atau *non-envelope*, merupakan penyebab terbanyak kedua diare akut setelah rotavirus (Elmaida *et al.*, 2018; Mans, 2019). Secara global, kejadian *Norovirus* mengakibatkan 677 juta kasus penyakit tiap tahun dan kejadian kematian sekitar 200.000 dalam skala global. Pada Januari 2008 hingga maret 2014, diperhitungkan prevalensi *Norovirus* mencapai 18%. Pada negara berkembang dan negara dengan sumber daya rendah, kematian

yang terjadi lebih banyak. Pada negara berkembang prevalensi *Norovirus* mencapai 17% (Mans, 2019).

Jalur penularan *Norovirus* bisa melalui jalur langsung ataupun tidak langsung. Jalur langsung bisa melalui *fecal-oral* atau menelan aerosol sedangkan jalur tidak langsung melalui lingkungan yang sudah terkontaminasi oleh *Norovirus*. Penularan virus melalui air tidak banyak terjadi tetapi dapat terjadi ketika air minum tidak diklorinisasi (Shah and Hall, 2018).

Gejala klinis yang biasanya ditemukan dalam penderita yang positif *Norovirus* adalah muntah, demam, malaise, sakit perut, serta kejang sedangkan pada gejala umum ditemukan perut kembung, bising usus meningkat, dan juga adanya kemerahan pada perianal. Pada penderita positif-*Norovirus* juga ditemukan adanya tanda dehidrasi berat ataupun sedang (Yuliana dkk., 2022). Pada penderita *immunocompromised*, diare yang diderita bisa lebih lama dan parah (Robilotti *et al.*, 2015). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi diare akut yang disebabkan oleh *Norovirus* yang saling berhubungan, yaitu faktor lingkungan, faktor host, dan juga faktor agen. Faktor lingkungan yang berperan yaitu keadaan air dan sanitasi pada lingkungan sekitar. Pada faktor host yang berperan yaitu usia, jenis kelamin dan juga status gizi pada seseorang (Gruber *et al.*, 2017; Elmaida *et al.*, 2018).

Infeksi *Norovirus* dapat bermanifestasi menjadi beberapa gangguan, contohnya pada penelitian Robilotti *et al.* (2015), dari 562 sampel terdapat 3 sampel yang terdeteksi hingga ke nasofaring yang memiliki *influenza-like illness*, dan sebagai contoh lain yaitu pada 2 sampel bayi premature terdapat *Norovirus* pada aspirasi endotrakeal dengan infeksi *Norovirus* usus (Robilotti *et al.*, 2015). Manifestasi lain yang memungkinkan terjadi yaitu, leukemia akut, *hemolytic-uremic syndrome* dan granulositopenia, namun kejadian manifestasi ini sangat jarang terjadi (Robilotti *et al.*, 2015). Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis adanya hubungan derajat keparahan diare akut dengan infeksi *Norovirus* pada balita di Surabaya.

METODE

Pengambilan feses pada balita dilakukan di 5 Puskesmas di Surabaya, yaitu Puskesmas Jagir, Puskesmas Wonokromo, Puskesmas Siwalankerto, Puskesmas Tenggiling, dan Puskesmas Putat Jaya. Pemeriksaan menggunakan metode RT-PCR dilakukan setelah pengambilan feses pada balita untuk menentukan terjadinya infeksi Norovirus. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel tunggal untuk estimasi data proporsi dengan total sampel sebanyak 44 sampel yang kemudian ditambah 10% untukantisipasi *drop out* saat penelitian berlangsung sehingga jumlah sampel secara keseluruhan menjadi 50 sampel. Metode

incidental sampling digunakan untuk melakukan pengambilan sampel. Adapun kriteria inklusi dari penelitian ini adalah subyek penelitian merupakan anak usia ≤ 5 tahun dan merupakan pasien terdiagnosis diare akut yang telah bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan oleh orang tua penderita. Selanjutnya, untuk kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah feses penderita yang tidak keluar pada saat pemeriksaan.

Derajat keparahan dalam penelitian ini dilihat dari rekam medis subyek penelitian kemudian diukur dengan menggunakan Vesikari Clinical Severity Scoring System dengan total skor untuk kategori ringan ($VS < 7$), sedang ($VS 7-10$), dan berat ($VS \geq 11$)

Pada penelitian ini, metode RT-PCR digunakan untuk menegakkan diagnosis infeksi Norovirus pada subyek penelitian. Ekstraksi RNA Norovirus dilakukan dengan menggunakan *Qiagen Kit, QIAamp® Viral RNA*. Kemudian untuk pemeriksaan RT-PCR menggunakan *ThermoScript RT-PCR System* (Invitrogen Life Technologies., USA) dan menggunakan primer sesuai penelitian di Jepang yaitu G1 adalah G1SKF dan G1SKR sedangkan untuk primer GII adalah G2SKF dan G2SKR. Pemeriksaan RT-PCR meliputi tiga tahap utama, yaitu:

1. *Reverse transcription* (RT). RNA ditranskrip balik menjadi cDNA menggunakan enzim reverse transcriptase dan primer pada tabung yang sama

atau terpisah dengan PCR pada suhu berkisar 40°C sampai 50°C

2. Denaturasi dsDNA pada suhu 95°C
3. Amplifikasi PCR. Proses perpanjangan DNA menggunakan primer yang memerlukan Taq DNA polymerase yang termostabil (umumnya pada suhu 72°C)

Tabel 1. Primer yang Digunakan pada Pemeriksaan RT-PCR

Singl e PCR	Primer	Rantai Nukleotida	Posisi Nukleotida	Target
GI	G1SKF	CTGCCGAATTY GTAATGA	5342-5362	329 bp
	G1SKR	CCAACCCARCCA TTRTACA	5652-5671	329 bp
GII	G2SKF	CNTGGGAGGGC GATCGCAA	5058-5077	344 bp
	G2SKR	CCRCNCGCATRH CCRTTRTACAT	4378-5401	344 bp

Analisis data yang digunakan adalah analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi dan presentase setiap variabel yang kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan di interpretasikan. Pada analisis bivariat, dilakukan uji terhadap dua variabel yang berhubungan atau menggunakan uji statistik *Chi Square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi frekuensi skor untuk setiap variable yang merupakan sistem penilaian yang digunakan untuk menilai keparahan diare ditunjukkan pada tabel 2. Distribusi skor untuk setiap variabel secara tidak langsung dapat menggambarkan situasi klinisi subjek dengan infeksi *Norovirus* positif. Pada kriteria durasi diare, mayoritas subjek diperoleh pada kriteria skor 1, yaitu sebanyak 15 subjek (39,5%).

Frekuensi diare terbanyak pada skor 2 sebanyak 23 (60,5%) anak. Untuk kriteria suhu tubuh terbanyak pada skor 1 sebanyak 28 (73,1%) anak. Sedangkan untuk kategori dehidrasi, terbanyak adalah subjek penelitian tidak mengalami dehidrasi sebanyak 27 (71%) anak. Keseluruhan subjek penelitian mendapatkan perawatan berupa terapi ORS.

Tabel 2. Jumlah Responden dalam Setiap Variabel Penyusun Skor Vesikari

Variabel	N	%
Durasi diare		
Skor 1 (≤ 4 hari)	15	39,5
Skor 2 (5 hari)	10	26,3
Skor 3 (≥ 6 hari)	13	34,2
Frekuensi Diare/ 24 hours		
Skor 1 (3 kali)	15	39,5
Skor 2 (4-5 kali)	23	60,5
Skor 3 (≥ 6 kali)	0	0
Durasi Muntah		
Skor 0 (Tidak Muntah)	38	100
Skor 1 (1 hari)	0	0
Skor 2 (2 hari)	0	0
Skor 3 (≥ 3 hari)	0	0
Frekuensi Muntah/ 24 jam		
Skor 0 (Tidak muntah)	38	100
Skor 1 (sekali)	0	0
Skor 2 (2 - 4 kali)	0	0
Skor 3 (≥ 5 kali)	0	0
Temperatur Tubuh		
Skor 0 (36,5-37,0°C)	5	13,1
Skor 1 (37,1-38,4°C)	28	73,7
Skor 2 (38,5-38,9°C)	5	13,1
Skor 3 (≥ 39°C)	0	0
Dehidrasi		
Skor 0 (Tanpa dehidrasi)	27	71
Skor 1 (Ringan-sedang)	11	29
Skor 2 (Berat)	0	0
Terapi yang diberikan		
Skor 1 (Tidak ada)	0	0
Skor 2 (Terapi ORS)	38	100
Skor 3 (IV/Rawat Inap)	0	0

Hasil pemeriksaan tes RT-PCR pada 50 subjek penelitian, didapatkan 38 sampel positif *Norovirus*. Tingkat keparahan diare yang dihasilkan akibat adanya infeksi *Norovirus* ditujukan dengan perhitungan menggunakan skor vesikari. Berdasarkan hasil perhitungan yang dilakukan dengan menggunakan skor Vesikari, untuk tingkat

ringan sebanyak 27 (71%) anak dengan skor Vesikari kurang dari 7 dan 11 (29%) anak dengan tingkat keparahan diare sedang dan skor Vesikari 10. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara tingkat keparahan diare akut dengan infeksi *Norovirus*. Tabel 4 juga menunjukkan hasil

perhitungan uji chi square hubungan infeksi *Norovirus* dengan derajat keparahan diare akut pada balita di Surabaya mendapatkan nilai $p= 0.035 (< 0.05)$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan infeksi *norovirus* dengan derajat keparahan diare akut pada balita di Surabaya

Tabel 3. Hubungan antara Infeksi Norovirus dengan Derajat Keparahan Diare Akut pada Balita di Surabaya

		<i>Norovirus</i> (+)	<i>Norovirus</i> (-)	Total	<i>P</i> Value
Keparahan	Ringan (Skor < 7)	27(71%)	12 (100%)	39 (78%)	0.035*
	Sedang (Skor 7-10)	11(29%)	0 (0%)	11 (22%)	
	Berat (Skor \geq 11)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Total	38(100%)	12 (100%)	50 (100%)	

Diare menjadi salah satu penyakit yang sering menyerang manusia dan masih menjadi masalah kesehatan global terutama pada negara-negara berkembang. Penyakit ini dapat dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan faktor penyebabnya, yaitu diare akut dan kronis, inflamasi dan non inflamasi, menular dan tidak menular, serta sekretori dan osmotik (Rudolph and Rufo, 2008). Faktor yang menyebabkan infeksi diare ini dapat disebabkan oleh parasit atau pathogen. *Norovirus* merupakan salah satu patogen yang dapat menyebabkan diare akut pada manusia (Robilotti *et al.*, 2015). Patogen ini dilaporkan menjadi penyebab utama diare akut di seluruh dunia baik yang bergejala maupun yang tidak bergejala setelah Rotavirus pada semua kelompok umur baik di negara maju dan negara berkembang (Fardah Athiyah *et al.*, 2019; Chilaúle *et al.*, 2022; Pitkänen *et al.*, 2022).

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengukur derajat keparahan diare akut menggunakan sistem skor vesikari. Adapun keparahan diare akut dapat dinilai dengan mengevaluasi tujuh gejala klinis yang muncul, yaitu durasi diare, frekuensi diare dalam 24 jam, durasi muntah, frekuensi muntah dalam 24 jam, suhu tubuh, status dehidrasi, dan pengobatan yang telah diberikan. Setelah melakukan pengambilan sampel pada 5 lokasi berbeda selama bulan September 2021, 50 sampel berhasil didapatkan sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan dengan diagnosis diare akut. Setelah itu dilakukan tes menggunakan RT-PCR dan kami mendapati 38 sampel telah terinfeksi *Norovirus*. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Warda (2017) yang dilakukan di Mataram General Hospital dengan metode RT-PCR dimana pada penelitian tersebut didapati 12 sampel positif terinfeksi *Norovirus* dari total 38 sampel (Elmaida *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Alpha et al. (2020) juga menunjukkan hasil yang sama diaman 31 sampel positif terinfeksi Norovirus dari total 94 sampel yang dilakukan dengan menggunakan RT-PCR (Athiyah *et al.*, 2020). Studi lainnya yang dilakukan oleh Oskari et al. (2022) menunjukkan Norovirus (terutama GII) adalah penyebab utama (28,6%) pasien rawat inap yang menderita diare atau sebanyak 53 pasine dari total 182 sampel (Pitkänen *et al.*, 2022).

Dari 38 sampel penelitian yang terinfeksi Norovirus, sebanyak 20 sampel memiliki rentang usia 13-24 bulan dan sisanya berusia 49-60 bulan (10) dan 0-12 bulan (8). Temuan ini membuktikan bahwa infeksi Norovirus sering terjadi pada anak-anak usia di bawah lima tahun, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nirwati *et al.* (2019) dimana prevalensi infeksi Norovirus terbesar ditemui pada umur 7 hingga 24 bulan dengan median umur 15 dan 14 bulan (Nirwati *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil analisis data gambaran klinis subjek penelitian yang positif terinfeksi Norovirus datang ke Puskesmas setelah menderita diare dengan median 4,5 (3-6) hari dan frekuensi diare dengan median 2,5 (3-4) dan 3,5 (5-6) 6 kali per 24 jam. Suhu tubuh subjek dalam penelitian ini berkisar antara 36,5-38,5°C dengan median 37,2°C. Beberapa subjek penelitian yang tidak mengalami dehidrasi sebanyak 27 (71%) anak, dan 11 (21%) anak mengalami dehidrasi ringan sampai sedang.

Ditemukan 2 jenis diare pada penelitian ini, yaitu diare cair pada 10 (26,3%) anak dan diare lembek pada 28 (73,7%) anak. Kondisi klinis yang ditemukan pada pasien yang terkonfirmasi positif terjangkit Norovirus sama seperti pasien pada penelitian Nirwati *et al.* (2019) dimana demam, diare, dan kelelahan menjadi gejala klinis yang paling sering ditemui (Nirwati *et al.*, 2019).

Tabel 3 menunjukkan hasil perhitungan yang dilakukan dengan menggunakan skor Vesikari, untuk tingkat ringan sebanyak 27 (71%) anak dengan skor Vesikari kurang dari 7 dan 11 (29%) anak dengan tingkat keparahan diare sedang dan skor Vesikari 10. Pada studi yang berbeda yang dilakukan oleh Fardah Athiyah *et al.* (2019) menunjukkan bahwa infeksi Norovirus menyebabkan derajat keparahan yang bervariasi pada sampel yang terinfeksi dengan derajat keparahan ringan sebanyak satu pasien (3,2%), derajat keparahan berat 9 (29,1%) dan 21 sampel menderita diare dengan tingkat keparahan sedang (67,7%) (Fardah Athiyah *et al.*, 2019).

Tabel 3 juga menunjukkan hasil perhitungan uji chi-square hubungan antara infeksi norovirus dengan derajat keparahan diare akut pada balita di surabaya mendapatkan nilai $0,035 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan ada hubungan antara infeksi norovirus dengan kejadian keparahan diare akut pada balita di Surabaya. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Warda (2017) di Rumah Sakit Umum Mataram dan 7 fasilitas

kesehatan masyarakat dimana hasilnya menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara infeksi Norovirus dengan derajat keparahan pasien diare akut dengan total sampel yang positif terinfeksi Norovirus sebanyak 12 pasien (Elmaida *et al.*, 2018). Hasil serupa juga ditunjukkan pada penelitian Fardah Athiyah *et al.* (2019) dimana kasus infeksi Norovirus menyebabkan kurang lebih 30% kasus diare dengan tingkat keparahan berat dari total 94 sampel dan hal tersebut sebagian besar disebabkan oleh infeksi Norovirus GII (Fardah Athiyah *et al.*, 2019).

SIMPULAN DAN SARAN

Proporsi pasien anak usia ≤ 5 tahun dengan diare akut yang positif terinfeksi *Norovirus* dengan metode pemeriksaan RT-PCR di Kota Surabaya adalah sebanyak 38 anak. Berdasarkan hasil analisis melalui perhitungan menggunakan skor Vesikari dan uji Chi-Square, peneliti menemukan hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan diare dengan infeksi *Norovirus*.

Namun perlu digarisbawahi bahwa diare akut tidak hanya disebabkan oleh infeksi *Norovirus*, melainkan dapat disebabkan oleh patogen lainnya seperti Rotavirus, bakteri, atau penyebab lainnya seperti konsumsi makanan yang tidak terjaga higienitasnya atau keracunan makanan. Penelitian ini memiliki beberapa batasan, salah satunya adalah design penelitian masih cross-sectional research, yaitu penelitian yang dilakukan pada kurun waktu

tertentu. Dengan demikian hasil yang dihasilkan dalam penelitian ini tidak dapat menggambarkan secara keseluruhan kondisi epidemiologi dari infeksi *Norovirus* pada suatu daerah. Batasan lainnya adalah jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian masih tergolong kecil daripada penelitian lain dengan topik dan tujuan yang sama baik dalam maupun luar negeri tempat penelitian berlangsung. Kami berharap pada penelitian yang akan dilakukan di waktu yang mendatang dapat mengatasi batasan-batasan yang ada pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Chilaúle, J.J, Munlela, B., Mans, J., Mabasa, V.V., Marques, S., Bauhofer, A.F.L., Jane, G., Anapakala, E., Oliveira, F., Cossa-Moiane, I., Guimarães, E., Sambo, J., Bero, D.M., Chissaque, A., Deus, N., and Taylor, M.B. 2022. *Norovirus Genetic Diversity in Children under Five Years Old with Acute Diarrhea in Mozambique (2014-2015)*. *Viruses*. 14(9). p: 2001.
- Elmaida, W., Juniastuti, and Soetjipto. 2017. The Correlation of *Norovirus* Infection to Severity Degree of Acute Diarrhea in Children Under Five Years Old in Mataram City, Lombok. *Proceedings of Surabaya International Physiology Seminar*. Volume 1: SIPS.
- Fardah Athiyah, A., Shigemura, K., Kitagawa, K., Agustina, N., Darma, A., Ranuh, R., Raharjo, D., Shirakawa, T., Fujisawa, M., and Marto Sudarmo, S. 2019. 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*. 8, 2130.
- Gruber, J.F. Bowman, N.M., Becker-Dreps, S., Reyes, Y., Belson, C., Michaels, K.C., and Bucardo, F. 2017. Risk Factors for *Norovirus* Gastroenteritis among Nicaraguan Children. *Am J Trop Med Hyg*. 97(3). Pp: 937–43.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. Situasi Diare Di Indonesia. *Jurnal Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan*. 2. Pp: 1–44.
- Khudzaifi, M.S. 2017. Pemodelan Kasus Penyakit Diare Pada Balita di Kota Surabaya

Menggunakan Regresi Nonparametrik Spline Truncated. *Thesis*. Institut Teknologi Sepuluh November Surabaya

- Mans, J. 2019. Norovirus Infections And Disease In Lower-Middleand Low-Income Countries, 1997–2018. *Viruses*. 11(4). p: 341.
- Shah, M.P. and Hall, A.J. 2018. Norovirus Illnesses in Children and Adolescents. *Infect Dis Clin North Am*. 32(1). Pp: 103-18.
- Nirwati, H., Donato, C.M., Mawarti, Y., Mulyani, N.S., Ikram, A., Aman, A.T., Peppelenbosch, M.P., Soenarto, Y., Pan, Q., and Hakim, M.S. 2019. Norovirus and rotavirus infections in children less than five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. *Arch Virol*. 164(6). Pp: 1515–25.
- Pitkänen, O., Markkula, J., and Hemming-Harlo, M. 2022. Sapovirus, Norovirus and Rotavirus Detections in Stool Samples of Hospitalized Finnish Children with and Without Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 41(5). Pp: e203-7.
- Robilotti, E., Deresinski, S., and Pinsky, B.A. 2015. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 28(1). Pp:134-64.
- Rudolph, J.A., and Rufo, P.A. 2008. Diarrhea. *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*. Pp: 394-401.
- Yuliana, S.T., Ranuh, I.G.M.R.D., Djuari, L., dan FardahAthiyyah, A. 2022. Gambaran Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Diare Pada Balita Di Wilayah Kerja Puskesmas Bantimala', *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*. 7(1). Pp: 1–8.