**BAB I**

**PENDAHULUAN**

1. **Latar belakang**

Japanese ensefalitis (JE) adalah salah satu penyakit encephalitis yang disebabkan oleh virus dan merupakan masalah kesehatan di Asia, terutama di daerah pedesaan dan pinggiran kota yang terdapat persawahan dan peternakan babi berada saling berdekatan. Penyakit JE disebabkan oleh infeksi virus JE (JEV), merupakan flavivirus yang ditularkan oleh nyamuk. Siklus penularan JEV terutama ditularkan oleh nyamuk *Culex tritaeniorhynchus* dan nyamuk lainnya dari spesies yang sama. Nyamuk tersebut biasanya bertelur di sawah dan sumber air terbuka, dengan babi dan burung yang hidup di air merupakan amflifier host utama. Dari data penelitian yang dilakukan di Indonesia terlihat bahwa transmisi dari penyakit JE terjadi sepanjang tahun, artinya tidak ada musiman seperti di negara-negara empat musim lainnya1. Manusia umumnya dianggap merupakan “*end host”* dari JEV. Virus JE dalam tubuh manusia tidak dapat dipindahkan oleh nyamuk ke manusia lain ataupun hewan lain. Kurang dari 1% dari manusia yang terinfeksi oleh JE virus bermanifestasi klinis, tetapi pada kasus JE sebanyak 20-30 % akan berakhir dengan kematian, dan 30-50% dari kasus yang hidup akan menderita kelainan neurologis yang berat. Diperkirakan sebanyak 50.000 kasus encephalitis disebabkan oleh JEV dengan 10.000 meninggal dan 15.000 hidup dengan kelainan neurologi berat. Infeksi penyakit JE terjadi terutama pada anak-anak, sedangkan orang dewasa di negara yang endemis pada umumnya memiliki kekebalan setelah terinfeksi pada masa kanak-kanak, tetapi semua kelompok usia dapat dijangkiti penyakit ini. Sebagian besar wilayah beriklim yang mempunyai empat musim di Asia, virus JE pada umumnya tinggi penularannya pada musim panas dimana pada saat itu bisa terjadi wabah, sedangkan pada daerah tropis dan subtropis penularan bisa terjadi sepanjang tahun tetapi intensitas tinggi pada saat musim hujan2,3.

Dari beberapa penelitian JE berbasis rumah sakit, terlihat bahwa *Acute Encephalitis Syndrome* (AES) yang disebabkan oleh karena virus JE bervariasi dari satu negara dengan negara lainnya, misalnya di China (9,2%), Bangladesh (4%), India (12,2%), Thailand (15%), Nepal (23%), dan Vietnam (17-71%), demikian juga hasil penelitian di beberapa Rumah Sakit di Indonesia (tahun 2005-2006). Persentase AES yang disebabkan oleh JE bervariasi seperti Bali (36%), Kalimantan Barat (18%), Nusa Tenggara Timur (7%), Jawa Timur (5%), Nusa Tenggara Barat (4%), Papua dan Sumatra Barat (2%).4,5,6,7,8.

Sedangkan penelitian adanya riwayat terpapar terhadap virus Japanese Encephalitis pada manusia yang tinggal didaerah berisiko terinfeksi (sehari-harinya mengurus peternakan) tahun 2012 di 12 provinsi (Provinsi Jambi, Sumatra Selatan, Lampung, Bangka Belitung, DI Yogjakarta, Kalimantan Tengah, Kalimantan Selatan, Kalimantan Timur, Sulawesi Utara, Sulawesi Tengah, Sulawesi Selatan, dan Maluku) ditemukan bervariasi dari satu provinsi dengan provinsi lainnya, secara keseluruhan dari sampel yang terkumpul diperoleh sebanyak 12,4% positif, yang artinya responden tersebut pernah terpapar oleh virus JE9.

Penelitian JE di Indonesia sudah dilakukan sejak tahun 1972 (Jakarta) baik pada manusia maupun pada ternak ataupun nyamuk memperlihatkan bahwa virus JE beredar hampir diseluruh provinsi di Indonesia, *incidence rate* khususnya di Bali ditemukan sebesar 8,2 per 100.000 anak-anak usia dibawah 10 tahun10.

Endemisitas JEV agak sulit ditentukan dikarenakan tidak adanya surveilan yang dilakukan secara rutin baik di Indonesia maupun dibeberapa negara lain, sehingga endemisitas suatu negara ditentukan berdasarkan perkiraan, Indonesia dibagi dalam 2 kategori yaitu daerah dengan kejadian Japanese Encephalitis tinggi (Bali, NTT, semua provinsi di Kalimantan dan Sulawesi dan kepulauan Maluku), dan kategori kejadian sedang (semua provinsi di Sumatra, Jawa, Papua, Bangka Belitung dan kepulauan Riau)11.

Dalam menetapkan surveillance Japanese Encephalitis, WHO mengklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu suspected, propable dan confirmasi laboratorium (ELISA atau metode lainnya)12. Karena infeksi dengan virus Japanese Encephalitis sulit dibedakan dengan infeksi virus lain yang manifestasi klinisnya sama berupa gejala perangsangan meningeal, gejala yang timbul biasanya menunjukkan adanya gejala gangguan syaraf yang disebut gejala Acute Encephalitis Syndrome (AES). Reagen/kit pemeriksaan untuk JE terbatas dipasaran, sehingga diagnose rutin dari rumah sakit hampir tidak pernah ditegakkan oleh klinisi (laboratorium konfirmasi), surveilance JE dari program juga belum berjalan sehingga kasus Japanese Encephalitis hanya terdeteksi pada saat adanya penelitian yang sifatnya tidak rutin serta daerahnya tertentu. Dengan demikian data JE di Indonesia tidak tersedia secara berkesinambungan setiap tahunnya. Penyakit JE bisa dicegah dengan pemberian vaksinasi pada anak, Dibeberapa negara pemberian vaksinasi sudah dilakukan terutama pada daerah-daerah endemis saja seperti India, China, Korea, sedangkan Indonesia sampai saat ini belum ada program pemberian vaksinasi, walaupun penelitian *cost-effectiveness* di Bali (2008) menunjukkan vaksinasi lebih cost-effective dari pada perawatan dan pengobatan yang sifatnya *supportif*. Sedangkan untuk pengobatan spesifik penyakit JE sampai saat ini belum ada13,14.

Penelitian ini akan memberikan data terbaru terhadap kasus JE dari Rumah Sakit di Bali (Denpasar dan sekitarnya) yang mana penting untuk pelaksanaan program JE yang semenjak tahun 2005 mengalami kevakuman, terutama dalam rencana pemberian vaksinasi sebagai pilot project, sedangkan data yang diperoleh dari Rumah Sakit di Lampung dan Manado diharapkan dapat menjawab apakah daerah tersebut memang termasuk dengan kejadian menengah dan tinggi.

1. **Perumusan Masalah Penelitian**:

Surveilance penyakit JE di Indonesia belum terlaksana secara rutin, data yang ada hanya merupakan penelitian yang dilaksanakan dibeberapa provinsi dalam jangka waktu yang terbatas. Oleh sebab itu dalam menetapkan kejadian penyakit JE di Indonesia digunakan dengan data perkiraan, terkecuali provinsi Bali yang telah melakukan Surveilans tahun 2001-2003 dan ditetapkan angka kejadian (incidens rate) pada anak usia dibawah 10 tahun sebesar 8,2/100.000.

1. **Pertanyaan Penelitian**
2. Apakah data tahun 2001-2003 dari penelitian di RS Bali masih sesuai setelah 10 tahun dan dapat digunakan sebagai data pendukung untuk pilot program vaksinasi JE.
3. Apakah kejadian JE di Sumatra memang termasuk dengan angka kejadian sedang, sedangkan Bali dan Sulawesi adalah angka kejadian tinggi.
4. **Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum: diperoleh data endemisitas JE di beberapa daerah di Indonesia.

Tujuan Khusus:

* 1. Mengetahui persentase penyakit JE pada penderita Acut Encephalitis Syndrome
	2. Monitoring prognose pasien yang dirawat karena infeksi virus JE di rumah sakit
	3. Mengetahui peredaran virus JE di lingkungan tempat penderita infeksi Japanese Encephalitis berada
1. **Manfaat penelitian.**
2. Sebagai data dasar untuk program pemberantasan penyakit JE di Indonesia
3. Memberikan data terbaru kepada program apakah pilot program pemberian vaksinasi JE di Provinsi Bali masih perlu dilakukan.

**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

1. **Akut Encephalitis Syndrome (AES).**

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh Virus Japanese Encephalitis tidak menunjukkan manifestasi klinis yang berbeda dengan infeksi Encephalitis oleh virus atau bakteri lainnya. Gejala klinis Japanese encephalitis manifestasinya dari yang ringan seperti influenza sampai dengan koma. Biasanya pasien masuk Rumah Sakit karena demam tiba–tiba disertai dengan kejang atau penurunan kesadaran, bila kejangnya tidak termasuk kejang demam maka penderita tersebut biasanya dikategorikan sebagai Acute Encephalitis Syndrome (AES) sesuai dengan Kriteria WHO. Dari hasil beberapa penelitian terdahulu ada pasien dengan AES, maka perlu dicurigai salah satu penyebabnya adalah Virus Japanese Encephalitis. Dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan persentase AES yang disebabkan oleh Virus Japanese Encephalitis bervariasi dari satu studi dengan studi lainnya demikian juga pada saat kapan dilakukan pengambilan sampel serta jenis sampelnya seperti serum atau cairan cerebro spinalis. India tahun 2011 dan 2012 memperoleh hasil 22,76% dan 5% positif terhadap JE dari pasien dengan AES (Bandyopadhyay dkk). Sedangkan laporan dari Vietnam oleh Ho Dang dkk (2012) memperoleh hasil hampir 40% penyebab Viral Encephalitis/meningitis disebabkan oleh infeksi Virus Japanese Encephalitis pada usia 1-14 tahun. Penelitian di Indonesia oleh Ompusunggu Dkk (2008) diperoleh proporsi yang bervariasi dari AES yang positif disebabkan oleh JE dari 2 - 18% sesuai dengan daerah penelitian, sedangkan usia penderita 95% dibawah 10 tahun. Gejala klinis antara AES dan Infeksi JE tidak berbeda jauh, dengan demikian diagnosis tidak dapat ditegakkan dari manifestasi klinis dengan infeksi oleh JE. Gejala klinis yang sering ditemukan pada pasien yang dirawat dengan infeksi JE seperti yang dilaporkan oleh Yin Z dkk (2010) bila dibandingkan dengan gejala JE yang negatif seperti lemah (lethargy) (87%), mengantuk (drowsiness) (72%), kesadaran menurun (consciousness disorders) (83%), mual dan muntah (nausea and vomiting), dan kaku kuduk (stiff neck) (59%).

1. **Endemisitas Japanese Encephalitis**

Penyakit infeksi oleh Virus Japanese Encephalitis diperkirakan endemis di daerah Asia, hal ini dikarenakan alamnya yang sesuai dengan perkembangan vektornya yaitu nyamuk Culex dan hewan yang bertindak sebagai reservoir atau amflifier seperti burung yang hidup di rawa–rawa dan ternak babi banyak ditemukan disekitar pemukiman penduduk. Kejadian global Japanese Encephalitis tidak diketahui secara pasti karena intensitas dan kualitas pengawasan JE dan ketersediaan pengujian laboratorium diagnostic bervariasi dari satu laboratorium dengan laboratorium lainnya. Negara-negara yang telah menerapkan program vaksinasi JE pada anak telah terlihat penurunan dramatis dalam insiden baik AES maupun JE. Meskipun kasus JE yang dilaporkan ke Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) oleh negara-negara anggota, pelaporan sangat bervariasi dan tidak lengkap. Pada akhir 1980-an, Burke dan Leake memperkirakan bahwa 50.000 kasus baru setiap tahunnya JE terjadidi antara 2,4 miliar orang tinggal di 16 negara Asia yang dianggap endemic (kejadian tahunan perkiraan keseluruhan: 2per100.000). Namun insiden JE berbeda dari satu negara dengan negara lainnya misalnya menurut Yen NT dkk di Vietnam insiden infeksi JE terjadi penurunan dari tahun 2004 dan 2005 dari 3,0 menjadi 1,4 per 100.000 penduduk. Penurunan itu terjadi karena adanya program vaksinasi terhadap anak pada usia yang rentan terhadap penyakit ini. Sedangkan di Indonesia menurut Kari dkk (2006) inciden rate 8,2 per 100.000 ribu penduduk dengan usia dibawah 10 tahun merupakan kelompok risiko tinggi. Penularan virus JE dilaporkan oleh beberapa penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa penularan terjadi sepanjang tahun dan puncaknya terjadi pada saat musim hujan dan peralihan antara musim hujan dan musim kemarau, khususnya di negara beriklim tropis, menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Hossain dkk tahun 2003 – 2005 melaporkan bahwa infeksi terjadi pada bulan Mei sampai dengan Desember, sedangkan di Indonesia menurut penelitian Ompusunggu dkk tahun 2005 – 2006. Penularan puncak terjadi pada bulan Februari dan November namun kasus dapat ditemukan sepanjang tahun. Sedangkan pada daerah dengan empat musim seperti China sesuai dengan penelitian oleh Yin dkk (2010) bahwa puncak penularan terjadi dari bulan Juni sampai dengan Oktober sedangkan diluar dari pada itu penularan sangat sedikit ditemukan26.

1. **Pemeriksaan Laboratorium Diagnostik Japanese Encephalitis**

Pemeriksaan untuk konfirmasi terinfeksi JE menurut WHO dapat dilakukan dengan berbagai pemeriksaan seperti: positif IgM spesifik JE dalam serum atau CSF dengan IgM capture ELISA, atau Positive antigen di jaringan dengan pemeriksaan immunohistochemistry, atau ditemukannya genom virus dalam serum, plasma, darah, CSF, atau jaringan dengan PCR, atau isolasi virus dari serum, plasma, darah, CSF atau jaringan, dan adanya kenaikan <4 kali titer antibodi specific terhadap JE dengan HI, atau PRNT (plaque reduction neutralization assay) dari serum yang diambil pada saat akut (1- 4 hari) dan convalescent (8-11 hari). Dari ke lima pemeriksaan ini yang paling dianggap effisien dan reagen ada beredar dipasaran adalah IgM Capture ELISA. Dengan demikian pemeriksaan untuk surveillance dan penegakan diagnose dari AES digunakan adalah IgM untuk kasus sedang infeksi sedangkan riwayat terpapar digunakan IgG. Kelemahan dari uji Elisa ini adalah adanya cross reactive dengan flavivirus lainnya seperti dengue yang endemis di Indonesia. Untuk menyingkirkan infeksi yang disebabkan oleh dengue maka pada pemeriksaan digunakan Kit Diagnostik yang spesifik terhadap Japanese Encephalitis. Keberadaan Antibodi menurut penelitian Burke dkk bahwa Antibody IgM dapat terdeteksi di CSF sebesar 68% pada hari pertama infeksi dan meningkat menjadi 100% pada hari ke tujuh, kemudian akan menurun menjadi 96% setelah 30 hari dan 72% setelah 180 hari menurut penelitian, hal ini berbeda dengan kenaikan dari IgG dimana hanya ditemukan 47% pada infeksi awal dan menjadi 100% setelah infeksi diatas hari ke 30.

**BAB III**

**METODOLOGI**

1. **Metode penelitian**
	1. Alur kerja.

AES kasus RS

Uji terhadap JE

Infeksi JE

Bukan JE

Riwayat keterpaparan anggota keluarga terhadap JE

Geografi Insiden Japanese Encephalitis

Gambar 1. Alur penelitian

* 1. Tempat penelitian:

Penelitian dilakukan di RS rujukan pada tiga provinsi yaitu:

1. Insiden sedang (Provinsi Lampung)11.
2. Insiden tinggi (Provinsi Bali dan Sulawesi Utara)11.
	1. Disain Penelitian: Potong Lintang
	2. Jenis Penelitian: Non Intervensi

Penelitian bersifat survei berbasis Rumah Sakit dan komunitas, Adapun data komunitas adalah keluarga dari responden yang positif JE yang dirawat di RS.

* 1. Populasi dan sampel.
1. Populasi sampel adalah penderita yang dirawat di Rumah Sakit pada bagian Anak dengan Acute Encephalitis Syndrome, dan keluarga penderita yang positif terinfeksi Japanese Encephalitis.
2. Kriteria inklusi: Responden pada penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan gejala Acute Encephalitis Syndrome berupa:
* Demam akut dengan perubahan status mental (termasuk gejala kebingungan, disorientasi, koma atau ketidak mampuan untuk berbicara), dan /atau
* Kejang (tidak termasuk kejang sederhana, yang ditandai sebagai kejang tunggal < 15 menit, dengan pemulihan kesadaran dalam waktu 60 menit pada anak usia 6 bulan s/d 5 tahun)

(guideline JE surveillance WHO dan P2PL)

1. Kriteria Eksklusi:

Pasien menolak untuk diambil darahnya.

1. Sampel: sampel yang dikumpulkan berupa serum, dan jika memungkinkan CSF (*cerebrospinal fluid*).
2. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan *two side test* (SK Lwanga and S Lameshow, WHO)

Rumus:

 (Z1-α/2 λ0  + Z1-β λa)2

N = ----------------------

 (λ0  - λa )2

Dengan :

* Incidence rate = 20 %
* Anticipated incidence rate = 15 %
* Level of significance = 5 %
* Power = 80%

Sehingga diperoleh minimum sampel sebanyak 86 dibulatkan menjadi 100 responden, sehingga sampel dari RS = 300 sampel.

Sedangkan untuk keterpaparan keluarga pasien = (beberapa penelitian terdahulu AES positif untuk JE 2-18%, jika diambil rata-rata 15%, maka diperkirakan akan positif sebanyak 45 orang, jika anggota keluarga diperkirakan empat orang/RT), maka jumlah yang diambil untuk keterpaparan adalah sebanyak tiga ART X 45 = **135** responden.

Total sampel = 3**00 + 135 = 435**

* 1. Variabel dan Cara Pengumpulan Data
1. Variabel
* Independen : responden dengan hasil uji serologi positif (IgM) pada serum atau CSF dan hasil uji serologi positif (IgM dan IgG) pada serum keluarga kasus JE.
* Dependen:
	1. Data demografi responden
	2. Faktor risiko
	3. Gejala klinis yang ditemukan pada responden
	4. Outcome dari pasien dengan Japanese Encephalitis
1. Pengumpulan data:
2. Rumah sakit = Data dikumpulkan dengan wawancara dan pemeriksaan (pemeriksaan dilakukan pada saat masuk dan pada saat pasien keluar dari RS)
3. Anggota keluarga = wawancara dan pengambilan darah responden dari keluarga dengan JE positif dilakukan dirumah.
4. Data sekunder akan diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi Rumah Sakit berada. Data sekunder yang diambil adalah jumlah anak usia <10 tahun (merupakan kelompok/populasi yang berisiko terhadap infeksi Virus JE terutama pada daerah yang dianggap Endemis).

 Data sekunder ini berguna untuk melihat angka kejadian (incidence rate) terhadap penyakit JE di daerah tersebut.

1. Analiss data dilakukan secara deskriptif, dengan menggunakan program SPSS.
	1. Bahan dan Cara Kerja
2. Sampel AES diambil di Rumah Sakit berupa serum yang diambil oleh perawat diruang perawatan. Sedangkan CSF dikumpulkan apabila dokter yang merawat responden mengambilnya untuk tujuan diagnosis dan pengobatan (biasanya kasus AES untuk menegakkan diagnosis dan pengobatan pasien, dokter spesialis anak akan melakukan punksi lumbal, bila tindakan ini dilakukan maka CSF yang diperoleh disisihkan sebagian untuk diperiksa IgM terhadap JE).
3. Sampel responden yang tinggal serumah dengan kasus JE. Bila AES yang diperiksa positif terhadap JE maka rumah responden didatangi dan semua anggota keluarga yang tinggal serumah maka akan diambil spesimen darahnya untuk melihat adanya keterpaparan terhadap JE.
4. Dokter🡪Kuesioner
5. Ptgs Lab🡪Ambil Serum
6. Dinkes🡪Kirim sampel dan dokumen alamat responden

Pemeriksaan sampel terhadap JE

Positif JE

Negatif JE

1. Dinformasikan kepada Dinkes Prov🡪 Dinkes Kab/Kota.
2. Dinkes Kab/Kota dan staff Puskesmas terdekat 🡪 mengambil darah dari anggota keluarga yang serumah dengan pasien JE
3. Sampel dikirim ke PBTDK

Kriteria EAS di RS

Infeksi /Terpapar JE

Tidak ada riwayat terpapar JE

Gambar 2. Skema Pengambilan dan pemeriksaan sampel AES dan Anggota Keluarga

1. Cara Kerja
2. Responden yang terpilih di RS setelah mendapat persetujuan dari orang tua pasien maka akan diambil darahnya oleh petugas Laboratorium dan dilakukan sentrifugasi untuk memperoleh serum serta disimpan dalam freezeer untuk dikirim ke Laboratorium PBTDK.
3. Dokter yang merawat akan mengisi kuesioner pada saat pasien masuk dan sebelum pulang.
4. Apabila pasien positif menderita JE maka staff Dinkes Kab./Kota akan dikabari untuk melakukan penelusuran ke rumah penderita, dengan sebelumnya sudah disinggung pada saat meminta persetujuan kepada orang tua responden. Dinkes dan staff Puskesmas Dinas kesehatan akan mendatangi alamat tersebut dan akan mengambil darah anggota keluarga yang tinggal serumah dengan penderita JE tersebut. Kemudian darah yang diambil akan diproses menjadi serum untuk kemudian serum dikirim bersamaan dengan pengiriman sampel dari rumah sakit yang dijadwalkan setiap 1 bulan sekali.
5. Penenganan sampel dilapangan.

Pengambilan spesimen darah: diambil sebanyak 3 ml (anak-anak) dan 5 ml (dewasa) dengan syringe dari vena, oleh petugas laboratorium di unit rawat inap untuk responden yang dirawat, sedangkan untuk anggota keluarga darah diambil oleh petugas Puskesmas setempat dirumah responden. Darah kemudian dicentrifugasi untuk memisahkan serumnya. Serum dan CSF yang diperoleh disimpan dalam lemari ES untuk kemudian dikirim 1 bulan sekali ke laboratorium PBTDK.

1. Pemeriksaan Sampel:

5.a. Sampel AES diperiksa antibodi IgM pemeriksaan serum menggunakan IgM-capture ELISA

5.b. Sampel dari keluarga penderita (positif terhadap JE) akan diperiksa antibodi IgM dan IgG.

5.c. Semua sampel diperiksa di laboratorium Pusat Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar Badan Litbangkes Jakarta. Sampel diperiksa sesuai dengan prosedur dari kit yang digunakan.

1. Penyimpanan Sampel setelah selesai pemeriksaan:

6.a. Semua sampel yang positif akan disimpan dalam satu box yang ditandai dengan JE positif dan akan digunakan sebagai kontrol positif bila diperlukan.

6.b. Demikian juga sampel yang negatif akan disimpan dalam box yang diberi label sampel AES dan disimpan sebagai bank serum.

6.c. Baik sampel Positif maupon sampel negatif akan disimpan di Laboratorium PBTDK.

1. Lama Penelitian
2. Lama penelitian: 10 Bulan
3. Waktu Penelitian Februari - November 2015.
4. **Pertimbangan izin penelitian dan Pertimbangan Etik.**

Dalam melakukan penelitian yang menyangkut komunitas maka penelitian ini akan dilengkapi dengan surat izin dari Kementerian Dalam Negri dan Pemerintah Daerah setempat.

Dalam penelitian ini dimana sebagai responden adalah manusia maka dalam pelaksanaannya akan dilengkapi dengan Ethical Clearance yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Badan Litbang Kesehatan**.** Kepada responden akan dimintakan kesediaanya dengan sukarela untuk diikutkan dalam penelitian ini dengan terlebih dahulu memberikan penjelasan, dan jika setuju responden akan menanda tangani lembaran persetujuan.

**BAB IV**

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

* + - 1. **Hasil Penelitian**

Dari ke tiga provinsi yang ikut dalam penelitian ini diperoleh sampel berupa Akut Encephalitis Syndrome (AES) sejumlah 164 responden yang terdiri dari 120 responden dari Bali, 10 dari Lampung dan 34 responden dari Sulawesi Utara. Data hasil penelitian akan yang akan dipaparkan yaitu sebagai berikut:

1. Data demografi responden dengan AES
2. Gejala klinis responden dengan AES
3. Data demografi responden dengan hasil laboratorium positif JE
4. Gejala Klinik responden dengan hasil laboratorium positif JE.
5. **Data Demografi Responden dengan AES.**

Karakteristik demografi responden dengan AES dapat di lihat pada tabel 1 berikut. Tabel berikut menunjukkan karakteristik demografi dari pasien dengan AES.

**Tabel 1**. Distribusi karakteristik demografi responden AES

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **KarakteristikDemografi** | **n (=164)** |  **%** |
| Wilayah |  |  |
| Lampung | 10 | 6,1 |
| Bali | 120 | 73,2 |
| Sulawesi Utara | 34 | 20,7 |
|  |  |  |
| Jenis kelamin |  |  |
| Laki-laki | 103 | 62,8 |
| Perempuan | 61 | 37,2 |
|  |  |  |
| Kelompok umur |  |  |
| 0-5 Tahun | 138 | 62,8 |
| 6-10 Tahun | 22 | 13,4 |
| 11-15 Tahun | 4 | 2,4 |
|  |  |  |
| Total | 164 | 100 |

Berdasarkan tabel di atas terlihat responden yang terbanyak berasal dari Bali, yaitu sebanyak 73,2%, diikuti dengan Sulawesi Utara dan Lampung, masing-masing sebesar 20,7% dan 6,1%.

Responden dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding dengan perempuan, yaitu sebanyak 103 (62,8%) responden dengan 61 (37,2 %). Bila dilihat dari kelompok umur maka kelompok umur < 5 tahun lebih banyak 62,8% dan berkurang dikelompok umur 6 - 10 (13,4 %) dan paling sedikit (2,4 %) pada kelompok umur yang lebih tua (11 – 15 Tahun).

1. **Gejala Klinis Responden dengan AES**

Gejala klinis responden dengan AES pada penelitian ini dibedakan menjadi gejala sebelum responden masuk rumah sakit dan gejala saat responden dirawat di Rumah Sakit. Gejala klinis responden sebelum di rawat di Rumah Sakit dapat di lihat pada tabel 2 berikut ini.

**Tabel 2**. Distribusi gejala klinis responden sebelum dirawat di RS

|  |  |
| --- | --- |
| **Gejala klinis** | Sebelum atau saat masuk RS |
|  **n (=164)** | **%** |
| Kaku kuduk | 35 | 21,3 |
| Mual Muntah | 31 | 18,9 |
| Sakit Kepala | 15 | 9,1 |
| *Acute Flaccid Paralytic* | 13 | 7,9 |
| Spastis dan rigiditas | 11 | 6,7 |
| Ubun-ubun menonjol | 9 | 5,5 |
| Lain-lain | 124 | 75,6 |

Gejala klinis responden dengan AES diluar dari kriteria AES yang paling banyak ditemukan baik pada pemeriksaan dan keluhan adalah kaku kuduk sebesar 21,3%, diikuti dengan Mual/Muntah sebanyak 18,9%. Gejala klinis yang dialami oleh responden dibawah 10% dapat berupa: Sakit Kepala (9,1%), Acute Flaccid Paralityc (7,9%), Spastis dan Rigiditas (6,7%) dan Ubun-ubun menonjol (5,5%). Sedangkan gejala lain yang tidak spesifik terhadap infeksi susunan syaraf terlihat juga pada responden dengan AES seperti batuk, pilek, batuk berdahak, sesak nafas, diare, diare berlendir, gelisah, gigi gemeretak, nyeri lutut, nyeri otot, nyeri pinggang, tidak bisa berjalan.

 Gejala klinis yang timbul kemudian pada saat responden dirawat di rumah sakit dapat dilihat pada tabel 3 dibawah ini.

Tabel 3. Gejala klinis responden AES yang timbul pada saat responden dirawat di Rumah Sakit.

|  |  |
| --- | --- |
| **Gejala yang timbul saat dirawat** | Responden AES |
| **n (= 164)** | **%** |
| Kejang | 24 | 14.6 |
| Koma | 19 | 11.6 |
| Kelainan neurologis lain | 18 | 11 |
| Penurunan skor SKG | 14 | 8.5 |
| Kekakuan/spastisitas | 8 | 4.9 |
| Afasia | 8 | 4.9 |
| Lain-lain | 2 | 1.2 |

 Gejala klinis yang timbul pada saat responden dirawat di Rumah Sakit gejala kelainan neurologis yang paling banyak diderita yaitu kejang (14,6%), koma (11,6%) dan kelainan neurologis lain (11%). Kemudian diikuti dengan yang lainnya seperti penurunan skor SKG (8,5%), kekakuan/spastisitas dan afasia masing-masing 4,9%.

1. **Distribusi karakteristk demografi responden dengan hasil laboratorium JE positif**

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan sampel sebagai diagnosis berdasarkan laboratorium dengan pemeriksaan menggunakan ELISA, antibody yang akan dicari adalah IgM terhadap Japanese Encephalitis. Responden dengan IgM positif maka dinyatakan sebagai terinfeksi JE. Selain dari itu pada penelitian ini juga dilakukan pemeriksaan terhadap keterpaparan dari keluarga yang terinfeksi JE dengan mendeteksi IgG, dikarenakan sebagian besar dari responden yang dirawat di rumah sakit berasal dari luar daerah lokasi rumah sakit berada, untuk hal ini maka pengambilan sampel tidak dapat dilakukan karena penganggaran hanya direncanakan perjalanan dalam kota dalam pengambilan sampel kecuali 1 responden yang di Denpasar. Untuk itu semua sampel negatif dilakukan pemeriksaan terhadap IgG. Hasil pemeriksaan sampel dapat dilihat pada tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan sampel dengan metode ELISA.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Sampel AES (n)** | **IgM** |
| **Pos (n)** | **(%)** | **Neg (n)** | **(%)** |
| **Provinsi** |  |  |  |  |  |
| Lampung | 10 | 3 | 1.8 | 7 | 4.3 |
| Bali | 120 | 19 | **11.6** | 111 | 61.6 |
| Sulawesi Utara | 34 | 4 | 2.4 | 26 | 18.2 |
| **Total** | **164** | **26** | **15.9** | 138 | 84.1 |
|  |  |  |  |  |  |
| **Jenis Kelamin** |  |  |  |  |  |
| Laki - laki | 103 | 13 | **7.9** | 90 | 54.9 |
| Perempuan | 61 | 13 | **7.9** | 48 | 29.3 |
|  |  |  |  |  |  |
| **Usia** |  |  |  |  |  |
| < 5 tahun | 138 | 19 | **11.6** | 138 | 84.1 |
| 6 - 10 tahun | 22 | 6 | 3.7 | 22 | 13.4 |
| 11 - 15 tahun | 4 | 1 | 0.6 | 4 | 2.4 |

 Dari 164 sampel yang didapat dengan AES setelah dilakukan pemeriksaan diperoleh hasil positif terhadap IgM sebesar 15,9%, dengan provinsi tertinggi diperoleh dari provinsi Bali sebesar 11,6%. Bila dilihat dari jenis kelamin penderita JE ternyata tidak berbeda antara laki–laki dan perempuan. Usia responden yang terinfeksi JE paling besar pada kelompok usia dibawah 5 tahun (11,6%), diikuti dengan 5 – 10 tahun (3,7%) dan paling sedikit pada usia 11 – 15 tahun hanya ditemukan 1 kasus. Tetapi bila dilihat hasil pemeriksaan pada masing-masing kelompok umur dengan jumlah AES dan positif IgM maka yang paling tinggi persentase positifnya adalah pada kelompok usia 6 – 10 tahun sebesar 27,3% (6 terinfeksi JE dari 22 AES), diikuti usia 11 – 15 tahun sebesar 25% (1 JE dari 4 AES), serta yang paling rendah pada kelompok usia < 5 tahun sebesar 13,8% (19 JE dari 138 AES). Pada pemeriksaan IgG, diperoleh 3 sampel yang positif yaitu dari Bali 2 responden dan 1 dari Sulawesi Utara. Kelompok umur dengan IgG positif ditemukan 2 responden pada usia < 5 Tahun dan 1 kasus pada kelompok usia 6 – 10 Tahun.

1. **Distribusi gejala klinik responden penderita JE**

Gejala klinis responden dengan JE dapat dilihat pada tabel 5 berikut ini.

Tabel 5. Distribusi gejala klinis penderita JE sebelum masuk RS

|  |  |
| --- | --- |
| Gejala Klinis | IgM |
| **Pos. n (%)** | **Neg. n (%)** |
| Kaku Kuduk | 7 (29.2) | 17 (70.8) |
| Mual Muntah | 6 (25) | 18 (75) |
| Sakit Kepala | 4 (16.7) | 20 (83,3) |
| Ubun-ubun Menonjol | 4 (16.7) | 20 (83.3) |
| *Acute Flaccid Paralysis* | 4 (16.7) | 20 (83.3) |
| Kekakuan dan Spastisitas | 2 (8.3) | 22 (91.7) |
| Lainnya | 4 (16.7) | 20 (83.3) |

Responden yang setelah diperiksa spesimennya dan positif terhadap Japanese Encephalitis memperlihatkan gejala klinis pada saat sebelum atau pada saat masuk Rumah Sakit dan kemungkinan gejala atau keluhan responden untuk dirawat disamping gejala Demam, kejang dan penurunan kesadaran seperti pada kriteria inklusi. Gejala klinis sesuai dengan keluhan ataupun pemeriksaan terhadap responden sebenarnya tidak berbeda jauh dari gejala klinis SAE dengan kaku kuduk dan mual/muntah menduduki keluhan yang paling tinggi (29,2% dan 25%) kemudian diikuti dengan masing – masing sebanyak 16,7% berupa Sakit Kepala, Ubun-ubun menonjol, Acute Flaccid Paralityc, dan paling sedikit yang datang dengan Kekakuan dan Rigiditas.

**Tabel 6**. Distribusi gejala klinis penderita JE saat di rawat di RS

|  |  |
| --- | --- |
| **Gejala Klinis yang Timbul pada saat dirawat di RS** | IgM |
| **n (=24)** | **%** |
| Kelainan Neurologis | 5 | 20.8 |
| Kejang (seizure) | 5 | 20.8 |
| Koma | 4 | 16.7 |
| Penurunan SKG | 3 | 12.5 |
| Afasia | 2 | 8.3 |
| Spasticity | 1 | 4.2 |
| Gejala lainnya | 1 | 4.2 |

Gejala klinis responden yang sudah didiagnose dengan infeksi JE, selama perawatan penderita diperiksa dan beberapa gejala timbul tidak terlihat pada sebelum dan saat masuk Rumah Sakit berupa, kelainan neurologi dan kejang sebanyak 20,8% dialami oleh responden dan 16,7% dari responden JE jatuh kedalam koma. Pada penilaian kesadaran anak menggunakan Skala Kesadaran Glaslow (SKG) ditemukan 3 (12,5%) pada responden mengalami penurunan, sedangkan responden menjadi afasia ditemukan pada 2 (8,3%) responden. Secara umum gejala yang timbul pada saat responden dirawat tidak jauh berbeda antara Akut Encephalitis Syndrome dengan infeksi Japanese Encephalitis.

Pada kuesioner untuk penderita JE ditanyakan juga keadaan paksien sewaktu keluar dari Rumah Sakit, ternyata pasien rata–rata dirawat lebih dari 10 hari sehingga sampel darah sudah harus dikirim dan bersamaan dengan kuesionernya, dengan demikian data keadaan responden sewaktu keluar dari Rumah Sakit tidak terekam dengan baik.

* + - 1. **Pembahasan**

Pada penelitian ini kasus AES ditemukan sebanyak dua pertiga berasal dari provinsi Bali dan diikuti dari provinsi Sulawesi Utara dan yang paling sedikit kasus AESnya adalah dari provinsi Lampung, ditemukannya kasus AES yang banyak dari provinsi Bali kemungkinan besar karena diikutkannya RS tingkat Kabupaten dan Kota dalam penemuan kasus AES, sedangkan Untuk Provinsi Sulawesi Utara dan Lampung hanya dari satu RS saja. Selain dari pada itu sesuai dengan hasil penelitian terdahulu oleh Kari dkk, bahwa memang insiden di provinsi ini lebih tinggi jika dibanding dengan provinsi lainnya di Indonesia. Bali merupakan endemis terhadap JE kemungkinan dikarenakan banyaknya peternakan babi dan lahan persawahan yang menjadi tempat perkembangbiakan *Culex tritaeniorhynchus* sebagai vektor JE. Berbeda dengan provinsi Lampung yang secara geografi seharusnya merupakan daerah dengan AES maupun infeksi JE yang endemisitas sedang sehingga kasus AES tinggi, ternyata jarang ditemukan kasus AES. Hasil penelitian ini merupakan bukti bahwa tidak semua daerah di wilayah Indonesia bagian barat merupakan daerah endemis sedang eperti yang diperkirakan oleh Campbell dkk.

Pada penelitian ini, responden yang tersangka kasus JE atau AES dari kelompok usia nol sampai 15 tahun ternyata yang paling banyak adalah pada kelompok usia dibawah lima tahun. Hasil ini sama dengan penelitian lain yang dilakukan Kushnagar di India yang menyebutkan bahwa sepertiga kasus JE terdeteksi pada usia kurang dari lima tahun. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini sebenarnya masih sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan di Bali oleh Komang Kari dkk, yakni ditemukan *inciden rate* pada pada anak usia <10 tahun setiap tahunnya sebesar 8,2/100.000 terhadap infeksi JE. Namun hasil yang diperoleh agak berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Saminathan dan Kushinagar menemukan lebih separuh AES ditemukan pada kelompok usia lebih dari 5 tahun. Perbedaan kelompok usia yang dikenai oleh virus JE ini sebenarnya dapat memberi data kepada program kelompok yang benar-benar rentan terhadap penyakit ini, untuk memastikannya perlu penelitian yang lebih lanjut dan melibatkan daerah yang lebih luas lagi terutama di Indonesia yang mana terdiri dari pulau-pulau yang kemungkinan antara satu pulau dengan pulau lainnya berbeda. Selain itu bila daerah tersebut sudah dilakukan program immunisasi maka usia anak yang rentan terinfeksi akan menuju kelompok usia yang lebih tua, seperti yang ditemukan oleh Susan dkk.

Gejala klinis dari infeksi JE dengan AES pada penelitian ini tidak terlihat jauh berbeda, hal ini dimungkinkan karena gejala infeksi JE sangat bervariasi mulai dari gejala seperti flu sampai dengan koma, dengan demikian gejala klinis menjadi tidak spesifik terutama dengan infeksi yang disebabkan oleh virus lainnya. Dari beberapa penelitian terdahulu bahwa tidak semua infeksi JE menyebabkan meningoencephalitis, menurut laporan terdahulu oleh Zuckerman dkk, mulai dari satu diantara 20 kasus sampai dengan satu dari antara delapan ratus orang kasus terinfeksi JE.

Acute Encephalitis Syndrome adalah sekelompok manifestasi gejala klinis neurologis, yang disebabkan oleh patogen baik virus maupun bakteri nonpatogen (Saminathan dan Kushinagar). Pada penelitian in terlihat bahwa gejala klinis yang dialami oleh responden baik AES maupun terinfeksi JE gejalanya tidak spesifik mengarah ke gejala khusus infeksi JE, gambaran klinis tersebut hampir sama dengan beberapa penelitian lain. Manifestasi gejala klinis yang termasuk dalam AES seperti yang dilaporkan oleh Salomon dan Susan berupa demam dengan onset akut, disertai dengan perubahan status mental termasuk di dalamnya kejang, perubahan kesadaran, disorientasi, koma, atau hilangnya kemampuan bicara, terkadang disertai dengan kejang.

Hampir semua sampel yang diperoleh dari penelitian ini merupakan serum darah vena, Diagnostik yang paling reliabel untuk menegakkan diagnosis JEV yaitu dengan ditemukannya titer IgM terhadap JEV pada cairan CSF. Namun untuk keperluan program pencegahan dan pemberantasan penyakit dimana sampel CSF sulit diperoleh maka diagnosis dapat ditegakkan dengan ditemukannya titer IgM di serum, walaupun diagnosis dengan menggunakan serum saja masih memungkinkan positif palsu karena infeksi virus flavi lainnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Susan dkk, menunjukkan hasil positif IgM JEV pada serum sebagian besar menunjukkan hasil CSF yang positif,sedangkan berdasarkan penelitian di Ho Chi Minh City oleh Salomon dkk, ketepatan penggunaan serum tunggal pada kasus JEV berkisar 70%. Sampel yang diperiksa pada penelitian ini hanya serum akut saja (serum tunggal), ketepatan memang tidak terlalu tinggi tetapi untuk melakukan diagnose terhadap infeksi JE mungkin dapat digunakan sebagai pegangan dalam hal pencegahan dan penanggulangan penyakit JE oleh pemegang Program.

Pada penelitian ini dari 164 responden ditemukan sebanyak 24 (14,6%) responden menunjukkan IgM positif terhadap JEV, dan 1,2% menunjukkan hasil IgM dan IgG positif. Sebanyak 1 (0,6%) responden menunjukkan IgG positif, hal ini menunjukkan adanya paparan responden terhadap virus Japanese Encephalitis. Proporsi tersebut hampir sama dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di Kushinagar pada tahun 2011, pada penelitian tersebut ditemukan sebanyak 3 (0,4%) dari 721 responden menunjukkan IgM positif terhadap JE.

Kadar antibodi IgM terhadap JEV pada awal infeksi dapat tidak terdeteksi, oleh karena itu direkomendasikan pengumpulan sampel konvalesen pada hari ke-10 sakit. Pada studi yang lain dikatakan sampel darah dari pasien JE yang diambil setelah hari ketujuh pasien masuk RS biasanya menunjukkan hasil 100% positif. Hal ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan sampel darah yang diambil pada hari pertama, yang menunjukkan hasil IgM positif terhadap JEV sebesar 53%, pada serum penderita JE, masih dapat dideteksi IgM dan IgG setelah 180 hari, seperti yang dilaporkan oleh Burke dkk. Sedangkan menurut Salomon bahwa serokonversi antibody terhadap JEV terjadi pada hari kelima atau keenam.

Japanese encephalitis merupakan penyebab utama ensefalitis virus dan salah satu penyebab kecacatan di Asia. Penyakit ini dapat menyebabkan kematian dan menyerang anak-anak dan penduduk miskin. Penderita JE yang dapat bertahan hidup akan menjadi beban sosial dan ekonomi di keluarga dan komunitas. Vaksinasi JE merupakan salah satu upaya untuk menekan jumlah kasus JE di daerah daerah endemik. Hingga saat ini pengendalian JE melalui program imunisasi telah dilakuan di Jepang, Cina, dan Korea. Beberapa negara yang akan menggunakan program imunisasi ini antara lain India, Nepal dan Kamboja. (PATH JE Project)

**BAB V**

**KESIMPULAN DAN SARAN**

1. **Kesimpulan**

Pada penelitian ini sebagian kecil penderita AES yang terdiagnosis sebagai infeksi JE berdasarkan pemeriksaan Elisa sebagian besar pada usia <10 tahun. Dari tiga provinsi yang diikut sertakan dalam penelitian ini ternyata kasus AES yag paling banyak berasal dari provinsi Bali, dengan demikian provinsi Bali perlu diberikan perhatian khusus untuk pencegahan penyakit JE khususnya.

1. **Saran**

Diperlukan penelitian berkelanjutan untuk mengetahui penyebab AES lainnya selain JEV. Untuk mengetahui penyebab AES lainnya dibutuhkan jejaring Laboratorium Badan Litbang Kesehatan dengan RS di Indonesia yang merawat pasien dengan AES.

 Dari jumlah kasus AES dan pasien dengan JE positif khususnya didaerah provinsi Bali cukup tinggi dibandingkan dengan dua Provinsi lainnya, jumlah kasus infeksi JE ini mungkin perlu dipikirkan oleh pemegang program tindak lanjut apakah terhadap reservoirnya atau vektornya dan mungkin terhadap anak–anak yang rentan terhadap infeksi JE ini.

1. **Keterbatasan Penelitian**

Pelaksanaan penelitian ini mempunyai keterbatasan sebagai berikut:

* Kasus AES ternyata tidak terkumpul di RS rujukan saja tetapi tersebar di RS tingkat Kabupaten/Kota, dan penganggaran untuk pengambilan sampel ke Kabupaten/Kota tidak dianggarkan.
* Khusus untuk pengambilan kontak dari kasus JE tidak dapat dilakukan kecuali 1 kasus di kota Denpasar, sehingga keterpaparan dari virus JE di komunitas tidak dapat terjawab.
1. **Ucapan Terima Kasih**

Ucapan terima kasih kami tujukan kepada Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Tehnologi Dasar Kesehatan yang telah mempercayakan kepada kami untuk melaksanakan dan penyediaan anggaran penelitian ini. Kami juga mengucap terima kasih kepada Dinas Kesehatan: Provinsi Bali, Lampung, Sulawesi Utara serta Rumah sakit Sanglah, RS Kandou dan RS Abdul Moeloek, atas kerja samanya sehingga pengumpulan sampel dilapangan berjalan dengan baik. Dalam kekesempatan ini juga kami ucapkan banyak terima kasih kepada semua personil yang terlibat dalam penelitian ini baik secara langsung maupun tidak langsung, dengan harapan kerja sama ini dapat berlanjut pada penelitian lainnya dikemudian hari. Akhir kata kami ucapkan kiranya Tuhan meridoi pekerjaan kita.

**DAFTAR KEPUSTAKAAN**

1. Ompusunggu S, Hills SL, Maha MS, Moniaga VA, Ketut NS,Widjaya A, et al. Confirmation of Japanese encephalitis as an endemic human disease through sentinel surveillance in Indonesia. Am J Trop Med Hyg 2008; 79: 963-70 pmid: 19052312.
2. WHO (2008) The global burden of diseases: 2004 update. Geneva, Switzerland:World Health Organization.
3. Maha MS, Moniaga VA, Hills SL, Widjaya A, Sasmito A, Hariati R, et al. Outcome and Extent of Disability Following Japanese Encephalitis in Indonesia Children.Int J Infect Dis (2009);13(6):389-93.
4. Hossain MJ, Gurley ES, Montgomery S, Petersen L, Sejvar J, Fischer M, et al. Hospital-based surveillance for Japanese encephalitis at four sites in Bangladesh, 2003-2005. Am J Trop Med Hyg. (2010); 82(2):344-9.
5. Bandyopadhyay B, Bhattacharyya I, Adhikary S, Mondal S, Konar J, Dawar N, et al. Incidence of Japanese encephalitis among acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. Biomed Res Int. (2013);896749. doi: 10.1155/2013/896749. Epub 2013 Nov 11.
6. Partridge J, Ghimire P, Sedai T, Bista MB, and Banerjee M. Endemic Japanese Encephalitis in the Kathmandu Valley, Nepal. Am. J. Trop. Med. Hyg. (2007); 77(6): 1146–1149.
7. Yen NT, Duffy MR. , Hong NM, Hien NT, Fischer M, and Hills SL. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998–2007. Am. J. Trop. Med. Hyg (2010);83(4): 816–9.
8. Olsen SJ, Supawat K, Campbell AP, Anantapreecha S, Liamsuwan S, Tunlayadechanont S, et al. Japanese encephalitis virus remains an important cause of encephalitis in Thailand. J Infect Dis (2010);14(10):e888-92.
9. Maha MS dan Subangkit.Laporan Akhir Uji Serologis Virus Japanese Encephalitis dibeberapa daerah endemis di Indonesia.Tahun 2013, PBTDK Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan.
10. Kari K, Liu W, Gautama K, Mammen MP Jr,Clemen JD, Nisalak A, et al. A Hospital-based surveilance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia, retrieved from http://www,biomed central.com/1741-7015/4/8/prepub.
11. Campbell GC, Hills SL, Fischer M, Jacobson AJ,Hoke CH, Hombach JM, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization 2011;89:766-774E. doi: 10.2471/BLT.10.085233.
12. WHO-recomenden standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases.available online: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.
13. Liu W, Clemens JD, Kari K, and Xu ZY.Cost-effectiveness of Japanese encephalitis (JE) immunization in Bali, Indonesia.Vaccine. 2008 Aug 18;26(35):4456-60.
14. Direktorat pengendalian Penyakit Bersumber Binatang, Dirjen P2PL, Kemenkes.Tahun 2013.Pedoman Pengendalian Japanese Encephalitis.
15. Kumara M, Adi AA, Mahardika I. Deteksi Antibodi terhadap Virus Japanese Encephalitis pada Ternak Babi di Wilayah Jembrana dan Klungkung. Indonesia Medicus Veterinus 2013. 2(1): 76-84.
16. Zuckermen Aj, Banatvala JE, Schoub BD, Griffith PD, Mortimer P. Principles & Practice of Clinical Virology. 6th edition. John Wiley & Sons .2009.
17. Susan, Dabbagh A, Jacobson J, Evidence and rationale for the World Health Organization recommended standards for Japanese encephalitis surveillance. BMC Infectious Diseases.2009 :214.
18. Tarantola A, Goutard F, newton p, et all. Estimating the Burden of Japanese Encephalitis Virus and Other Encephalitides in Countries of the Mekong Region.Plos One Journal.2014, 8:e2533.
19. Solomon T, Thao TT, Lewthwaite P, et all. A cohort study toasssess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. Bulletin of the World Health Organization.2008, 86(3) 178-186.
20. The Path JE project.Japanese Encephalitis Morbidity, Mortality, and Disability: Reduction and Control by 2015. 2015.
21. Saminathan M, Karuppanasamy K, Pavulraj S, Gopalakrishnan A, et all. Acute Encephalitis syndrome – A Complex Zoonotic Disease.International Journal of Mivestock Research. 2013.(3) 174-177.
22. Kakkar M, Rogawski ET, Abbas AA, et all. Acute Encephalitis Syndrome Surveillace, Kushinagar District, Uttar Pradesh, India, 2011-2012.Emerging Infectious Diseases, 2013. 19(9): 1361-1366.
23. Cha GW, Cho JE, Ju YR, et all. Comparison of Four Serological Tests for Detecting Antibodies to Japanese Encephalitis Virus after Vaccination in Children.Osong public health Resp Perspect 2014 5(5), 286-291.
24. Burke DS, Nisalak A, Ussery MA, et all. Kinetics of IgM and IgG response to Japanese encephalitis virus in human serum and cerebrospinal fluid. Journal Infectious Diseases 1985 Jun; 151 (6) : 1093 -9
25. Ho Dang Trung N, Le Thi Phuong T, Wolbers M, Nguyen Van Minh H, Nguyen Thanh V, et al. (2012) Aetiologies of Central Nervous System Infection in Viet Nam: A Prospective Provincial Hospital-Based Descriptive Surveillance Study. PLoS ONE 7(5): e37825. doi:10.1371/journal.pone.0037825
26. Yin Z, Wang H, Yang J, Luo H, Li Y, Hadler SC.*et al*. Japanese Encephalitis Disease Burden and Clinical Features of Japanese Encephalitis in Four Cities in the People’s Republic of China *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 83(4), 2010, pp. 766–773, doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0748