

JAPANESE ENCEPHALITIS: SUATU PENYAKIT ZONOSIS YANG PERLU MENDAPAT PERHATIAN

Indrawati Sendow

Balai Penelitian Veteriner

ABSTRAK

Japanese encephalitis (JE) merupakan suatu penyakit zoonosis yang dapat menimbulkan radang otak (ensefalitis) pada manusia, kuda, dan keledai yang akhirnya dapat mengakibatkan kematian, cacat fisik maupun cacat mental. Infeksi JE ditularkan melalui vektor nyamuk yang banyak terdapat di Indonesia, yang dapat menularkan penyakit baik dari hewan ke hewan maupun hewan ke manusia. Babi merupakan salah satu reservoir yang potensial untuk menularkan virus JE ke manusia. Selain babi, hewan lainnya dapat pula terinfeksi virus JE, yang diketahui dengan terdeteksinya antibodi terhadap virus JE tersebut. Gejala klinis pada babi dan hewan lainnya tidak khas, sehingga untuk mendiagnosa diperlukan pemeriksaan laboratorium. Dengan adanya ketiga faktor tersebut yaitu manusia, nyamuk sebagai vektor JE dan hewan yang terinfeksi terutama babi, kiranya penyakit ini perlu mendapat perhatian yang serius untuk mencegah dan menanggulangi kemungkinan peningkatan kasus JE di Indonesia.

Kata kunci: *Japanese encephalitis*, diagnosis, induk semang, vektor, pengendalian, Indonesia

ABSTRACT

Japanese encephalitis: A zoonotic disease that need attention

Japanese encephalitis (JE) is a zoonotic disease with central nervous system (CNS) symptoms in human and certain animal, which may cause death, physically and mentally disorders. Insects especially mosquitos, play an important role to transmit the disease from animal to animal or animal to human. Pig has been known to be the potensial reservoir of JE virus replication to transmit the disease from animal to human. Other animals can be infected by the detection of JE antibodies. The clinical signs in pigs and other animals are not specific. Hence, to diagnose JE infection needs the laboratory examinations. There are three potential factors namely human, insects as JE vector and infected animals especially pig in Indonesia, makes JE need a serius attention to prevent the increased of JE cases.

Keywords: *Japanese encephalitis*, diagnosis, host, vectors, control, Indonesia

J*apanese encephalitis* (JE) adalah salah satu penyakit virus yang disebabkan oleh virus JE yang dapat menyerang ternak dan manusia yang ditularkan melalui gigitan nyamuk. Virus tersebut merupakan anggota dari kelompok Arbovirus, genus Flavivirus, famili Flaviviridae (Rosen, 1986). Virus JE telah ditemukan hampir di semua negara Asia, termasuk Indonesia (Van Peenen *et al.*, 1975a,b). Pada ternak, penyakit JE tidak menimbulkan gejala klinis yang khas, sehingga sulit diagnosa, walaupun jumlah hewan yang terinfeksi virus JE cukup

tinggi. Pada manusia, penyakit JE dapat menyebabkan radang otak.

Penderita penyakit JE pertama kali ditemukan di Jepang pada tahun 1871, namun isolasi penyebab penyakit ini baru diperoleh pada tahun 1933 dengan nama *Japanese "B" encephalitis* (Hayashi, 1934). Penyakit JE pada manusia merupakan suatu jalan akhir dari siklus penularan ("dead-end"), karena viraemia pada manusia terjadi hanya beberapa jam saja sehingga sulit ditularkan kepada orang lain. Akhir-akhir ini, harian Jakarta Post melaporkan bahwa

di Malaysia telah terjadi wabah radang otak yang mematikan pada manusia di daerah sekitar peternakan babi yang diduga disebabkan oleh infeksi JE. Untuk mengatasi penyebaran penyakit tersebut, pemerintah Malaysia terpaksa melakukan tindakan pembasmian babi-babi yang diduga bertindak sebagai reservoir virus JE.

Di Indonesia, dampak penyakit ini pada ternak belum banyak dilaporkan, tetapi dampak pada manusia dapat menimbulkan wabah ensefalitis bila keadaan memungkinkan virus ber-

kembang biak. Dalam hal ini perlu dipikirkan cara-cara pencegahannya. Pada kesempatan ini dikemukakan kajian retrospektif tentang JE secara umum dan kaitannya dengan kasus yang pernah diteliti di Indonesia.

AGEN PENYAKIT

JE adalah salah satu penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk dan disebabkan oleh virus JE (Casals dan Brown, 1954). Mula-mula virus JE dikelompokkan sebagai kelompok virus arbo grup B, kemudian diklasifikasikan sebagai famili *Togaviridae* (Fenner *et al.*, 1974) dan sekarang virus JE termasuk dalam anggota kelompok *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* (Westaway *et al.*, 1985; Rosen, 1986). Keputusan tersebut telah disetujui oleh "International Committee on Virus Taxonomy" pada bulan September 1984. Virus JE termasuk virus "ribonucleic acid" (RNA) yang beramplop, sehingga tidak tahan terhadap pelarut lemak seperti eter, khloroform, sodium deoksikholat, dan enzim proteolitik atau enzim lipolitik. Virus ini juga sangat sensitif terhadap deterjen dan tripsin, tetapi tahan terhadap aktinomis D atau guanidin (Westaway *et al.*, 1985). Dalam keadaan basa (pH 7-9) virus JE stabil, tetapi dengan pemanasan 56°C selama 30 menit dan penyinaran dengan sinar ultra lembayung, virus JE menjadi inaktif. Derajat keasaman (pH) medium yang paling baik untuk pertumbuhan virus ini adalah 8,5 (Westaway *et al.*, 1985; Rosen, 1986).

Virus ini mempunyai garis tengah antara 40-50 nm, sedangkan dengan jenis pewarnaan negatif pada mikroskop elektron, berkisar antara 20-30 nm, dan mempunyai bobot molekul 60-70 x 10⁶ Dalton. Dalam gradien sukrosa, virus JE mempunyai "buoyant density" 1,19 - 1,20 g/cm³ dan 1,22-1,24 g/cm³ dalam sesium khlorida (Westaway *et al.*, 1985).

Virus lainnya yang diduga termasuk dalam famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus* antara lain virus "cell fusing agent" (CFA) dan virus semian "hemorrhagic fever" (Westaway *et al.*, 1985). Namun, dari sekian banyak virus kelompok *Flavivirus*, hanya beberapa virus memainkan peranan yang penting dalam menyebabkan kasus penyakit yang mempunyai dampak ekonomis, psikologis dan politis terutama bagi

dunia pariwisata. Virus tersebut antara lain virus "St. Louis encephalitis", JE, "Dengue", "West Nile", dan "Murray valley encephalitis". Namun, virus JE dapat dibedakan dengan serotipe lainnya dan hanya mempunyai satu serotipe.

Virus ini juga telah terbukti mempunyai daya aglutinasi terhadap butir darah merah angsa dan anak ayam berumur satu hari (Clarke dan Casals, 1958). Apabila virus JE dipasase pada jaringan akan menurunkan daya aglutinasi, tetapi apabila di pasase pada otak tikus putih akan meningkatkan daya aglutinasi, virulensi serta aktivitas hemofilik (Zhu *et al.*, 1978).

INDUK SEMANG

Virus JE dapat menginfeksi ternak dan manusia, yang terbukti dengan adanya laporan terdeteksinya antibodi terhadap virus JE pada beberapa spesies ternak seperti kerbau, sapi, kambing, domba, babi, ayam, itik, anjing, kelinci, kuda, tikus, kelelawar (*Rousettus leschenaulti*), kera, dan burung liar seperti "Japanese tree sparrow" ("*Passer montanus saturatus stejneger*") (Hasegawa *et al.*, 1975; Yuwono *et al.*, 1984; Zhang *et al.*, 1990; Arunagiri *et al.*, 1993; Sendow *et al.*, 1997).

Survai serologis di Cina menunjukkan bahwa antibodi tidak dapat terdeteksi pada 56 ekor burung gereja, 35 ekor dara, 30 ekor gagak, 15 ekor swifts (*Apodidae* spp.), 11 ekor warbles, 10 ekor tikus rumah, dan 34 ekor tikus hitam (Huang, 1982).

Di negara lain, virus JE telah berhasil diisolasi dari unggas, baik burung liar, burung peliharaan maupun ayam dan itik dengan titer viraemia yang cukup tinggi untuk menginfeksi nyamuk (Hasegawa *et al.*, 1975; Dhanda *et al.*, 1977). Hal ini memungkinkan bagi unggas tersebut bertindak sebagai reservoir yang baik.

Di negara yang populasi babinya cukup banyak, kasus JE sering terjadi. Rusia dan India yang populasi babinya sangat kecil, sedangkan keberadaan burung liar cukup banyak, kasus JE pada manusia di negara tersebut juga tinggi (Banerjee, 1975). Di negara yang populasi babinya sangat kecil, tetapi populasi sapi dan kerbau sangat besar, virus JE dapat ditemukan pada sapi dan kerbau, namun kasus penyakit pada manusia tidak

pernah dilaporkan (Banerjee, 1975). Jadi tidak semua hewan merupakan reservoir yang baik bagi perkembangbiakan virus JE. Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh titer viraemia yang terbentuk pada ruminansia dan ternak lain masih rendah dan tidak semua spesies nyamuk yang bertindak sebagai vektor yang potensial bagi JE senang menghisap darah ternak tersebut untuk ditularkan kepada manusia.

Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa babi dan burung liar merupakan reservoir yang paling potensial untuk meningkatkan perkembangbiakan virus JE yang siap ditularkan kepada hewan atau manusia melalui nyamuk. Untuk mengetahui apakah kondisi ini berlaku juga bagi unggas dan hewan lainnya yang dapat bertindak sebagai reservoir, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

VEKTOR PENYEBAR PENYAKIT

Penyebaran penyakit JE tidak dapat ditularkan langsung dari virus kepada penderita, tetapi harus melalui vektor. Hingga saat ini, vektor JE yang banyak terdapat di sekitar kita adalah nyamuk. Hal ini dapat diketahui dari isolasi virus pada spesies nyamuk tersebut. Hingga saat ini virus JE telah berhasil diisolasi dari nyamuk *Culex*, *Aedes*, dan *Anopheles*.

Antigen atau virus JE dapat dideteksi dengan "polymerase chain reaction" (PCR), immunofluoresensi atau secara isolasi virus. Dengan cara tadi dapat dibuktikan bahwa antigen atau virus JE telah ditemukan pada pool *Culex* sp., *Aedes* sp., dan *Anopheles* sp. (Hasegawa *et al.*, 1975; Van Peenen *et al.*, 1975a,b; Olson *et al.*, 1985; Somboon *et al.* 1989; Vythingam *et al.*, 1995) seperti disajikan pada Tabel 1.

Di samping genus *Culex*, *Aedes*, dan *Anopheles*, virus JE juga berhasil diisolasi dari genus lain seperti *Armigeres subalbatus* (Fukumi *et al.*, 1975), *Mansonia annulifera* (Chakraborty *et al.*, 1980), *Mansonia bonneae/dives* (Simpson *et al.*, 1974), *Mansonia uniformis* (Amerasinghe *et al.*, 1988), *Lasiohelea taiwana* (Wu dan Wu, 1957) dan *Haemophysalis japonica* (Lvov, 1978).

Namun dari semua spesies tersebut, hanya beberapa spesies yang telah terbukti dapat memainkan peranan sebagai transmiter yang paling baik

Tabel 1. Deteksi antigen dan virus JE pada *Culex spp.*, *Aedes spp.*, dan *Anopheles spp.*

<i>Culex spp.</i>	<i>Aedes spp.</i>	<i>Anopheles spp.</i>
<i>tritaeniorhynchus</i>	<i>vexansnipponii</i>	<i>vagus</i>
<i>bitaeniorhynchus</i>	<i>albopictus</i>	<i>hyrcanus sinensis</i>
<i>vishnui</i>	<i>curtipes</i>	<i>peditaeniatatus</i>
<i>sinensis</i>	<i>esoensis</i>	<i>annularis</i>
<i>univittatus</i>	<i>togoi</i>	<i>subpictus</i>
<i>fuscocephala</i>	<i>japonicus</i>	
<i>whitmorei</i>	<i>bakteri</i>	
<i>epidesmus</i>		
<i>pipiens</i>		
<i>gelidus</i>		
<i>pseudovishnui</i>		
<i>quinquefasciatus</i>		

Sumber: Hasegawa *et al.* (1975); Van Peenen *et al.* (1975a,b); Olson *et al.* (1985); Somboon *et al.* (1989); Vythilingam *et al.* (1995).

untuk menularkan JE baik dari hewan ke hewan seperti *C. bitaeniorhynchus* (Banerjee *et al.*, 1978); maupun dari hewan ke manusia, seperti *C. tritaeniorhynchus* (Somboon *et al.*, 1989). Diyakini pula bahwa di samping kedua spesies *Culex* tersebut bertindak sebagai vektor yang paling potensial, spesies *Culex* lainnya juga dapat bertindak sebagai vektor infeksi JE seperti *C. vishnui*, *C. gelidus*, dan *C. fuscocephala* (Peiris *et al.*, 1992).

PATOGENESIS

Infeksi virus JE pada tubuh hewan atau manusia harus melalui gigitan nyamuk yang mengandung virus tersebut. Pada babi, viraemia terjadi selama 2–4 hari dan diikuti dengan pembentukan antibodi dalam waktu 1 hingga 4 minggu. Virus JE dapat menembus plasenta tergantung pada umur kebuntingan dan galur virus JE (Shimizu *et al.*, 1954). Kematian janin dan mumifikasi dapat terjadi apabila infeksi JE berlangsung pada umur kebuntingan 40–60 hari. Sedangkan infeksi JE sesudah umur kebuntingan 85 hari, kelainan yang ditimbulkan sangat sedikit.

GEJALA KLINIS

JE merupakan salah satu penyakit arbovirus yang bersifat zoonosis dan dapat ditularkan dari hewan ke manusia. Namun, gejala klinis yang dihasilkan

akibat infeksi JE pada ternak dan manusia tidak sama. Hal ini tergantung dari spesies dan umur ternak yang terinfeksi. Pada manusia, anak-anak lebih peka terhadap infeksi JE. Gejala tersebut berupa gangguan syaraf seperti diuraikan berikut ini.

Pada Hewan

Infeksi JE pada kuda dan keledai dapat menimbulkan gejala ensefalitis seperti terjadi pada manusia. Akan tetapi, kuda bukan merupakan sumber yang nyata untuk penularan oleh nyamuk atau vektor, karena populasi kuda di dunia sangatlah kecil dibandingkan dengan populasi babi (Huang, 1982), sedangkan pada ternak lainnya gejala tersebut tidak nampak kecuali babi.

Pada babi dewasa antibodi dapat terdeteksi, walaupun gejala klinis berupa gangguan syaraf umumnya tidak nampak (Hasegawa *et al.*, 1975). Pada anak babi, kadang-kadang gejala klinis tampak, namun hal ini jarang sekali terjadi. Apabila induk babi yang sedang bunting terinfeksi virus JE, dapat mengakibatkan lahir mati, keguguran, dan mumifikasi. Bayi babi lahir dalam keadaan lemah, terlihat adanya kelainan, dan kadang-kadang disertai dengan gejala syaraf yang kemudian mati. Kelainan tersebut antara lain berupa hidrosefalus, oedema subkutan pada bayi babi dan kekerdilan pada babi yang mengalami mumifikasi (Shimizu *et al.*, 1954). Pada babi jantan, pembendungan pada testes,

pengerasan pada epididimis, serta menurunnya libido sering terjadi akibat infeksi JE. Virus dapat diekskresikan melalui semen, sehingga mutu semen tersebut akan menurun karena banyak sperma yang tidak aktif bergerak dan terdapat kelainan dari spermatozoa tersebut, sehingga dapat mengakibatkan kemandulan (Ogasa *et al.*, 1977).

Pada ternak lain seperti kambing, domba, sapi, kerbau ataupun unggas, gejala klinis infeksi JE tidak tampak (Shimizu *et al.*, 1954), meskipun antibodi dapat terdeteksi dari beberapa spesies (Sendow *et al.*, 1997). Oleh karena itu, diagnosis infeksi virus JE pada ternak sangatlah sulit tanpa melakukan uji laboratorium baik secara serologis maupun virologis.

Pada Manusia

Pada manusia, gejala klinis sering tidak tampak, walaupun secara serologis antibodi terhadap virus JE dapat terdeteksi. Hal ini dapat disebabkan oleh rendahnya virulensi dan daya patogenisitas strain virus yang menginfeksi manusia. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa infeksi JE lebih banyak menyerang anak umur di bawah 10 tahun dibandingkan dengan pada orang dewasa (Huang, 1982). Pada manusia, gejala klinis dapat berupa demam mencapai 41°C, muntah, nyeri kepala, dan gangguan mental (Poneprasert, 1989). Gangguan syaraf terlihat dalam bentuk gangguan gerak motorik seperti kelumpuhan, kejang, dan kaku (spastis), sedangkan gangguan mental terlihat dengan adanya gangguan dalam berkomunikasi, pengertian, perasaan dan hiperaktif (Bui *et al.*, 1994). Untuk kasus yang lebih parah sering disertai dengan gangguan kesadaran (koma) dan akhirnya meninggal.

Mortalitas yang disebabkan oleh infeksi JE pada manusia dapat mencapai 20% (Poneprasert, 1989). Umumnya prognosis kasus JE pada stadium akhir jarang dapat disembuhkan secara total, dan walaupun sembuh terdapat cacat yang permanen. Pemeriksaan darah menunjukkan adanya leukositosis dengan neutrofilia dan jumlah butir darah putih pada cairan otak (serebrospinalis) meningkat sampai 4.000 sel/mm³ (Poneprasert, 1989).

PERUBAHAN PATOLOGIK DAN HISTOPATOLOGIK

Pada umumnya, perubahan patologik yang ditimbulkan oleh infeksi JE sangat patognomonik, seperti oedema yang tersebar, pembendungan pembuluh darah otak, perdarahan berupa bercak ("ptechiae") pada selaput otak pada kasus yang lebih parah, dan peningkatan cairan otak pada manusia. Sementara itu, kelainan patologik pada umumnya tidak ditemukan pada babi dewasa akibat infeksi JE. Akan tetapi, kelainan patologik dapat diamati pada fetus babi dalam kandungan akibat induknya terinfeksi virus JE pada waktu bunting. Berat atau ringannya gejala tersebut bervariasi tergantung pada periode umur kebuntingan.

Kelainan patologik pada bayi babi yang mengalami keguguran atau lahir dini menunjukkan perubahan sebagai berikut: hidrosefalus, oedema di bawah kulit, hidrotoraks, hidropsasites, ptechieae pada membrana serosa, pembendungan cairan limfe, nekrosis pada kulit dan limpa, dan pembendungan pada selaput otak dan juga sumsum tulang belakang (Joo, 1986). Pada susunan syaraf pusat terlihat hipoplasia. Di samping itu, korteks serebral terlihat sangat tipis pada kasus hidrosefalus (Shimizu *et al.*, 1954). Pada babi jantan, infeksi JE dapat mengakibatkan penimbunan cairan mukus pada rongga tunika vaginalis, penebalan pada epididimis dan tunika vaginalis (Ogasa *et al.*, 1977).

Secara mikroskopik, terlihat adanya pembendungan dan perdarahan, peradangan dan degenerasi syaraf, pembendungan pada pembuluh darah yang besar hingga kapiler yang halus pada otak manusia. Pada babi, dengan pemeriksaan secara mikroskopik, lesi yang nyata (jelas) terlihat pada susunan syaraf pusat (CNS), sedangkan pada bayi babi yang terinfeksi akan mengalami lahir mati (Joo, 1986). Kelainan pada otak terlihat dengan adanya ensefalitis yang bersifat nonsupuratif yang ditandai dengan adanya infiltrasi perivaskuler dari sel mononuklear yang besar, limposit dan sel plasma, serta terjadi degenerasi neuron, proliferasi sel glia dan endodimitis (Burns, 1950).

Pada babi jantan, testes yang terinfeksi memperlihatkan oedema dan peradangan yang ditandai dengan adanya infiltrat pada jaringan interstitial, pada

epididimis dan tunika vaginalis. Infiltrat sel dan perdarahan juga terlihat pada jaringan interstitial testes (Ogasa *et al.*, 1977).

EPIDEMIOLOGI

Kasus ensefalitis di Indonesia cukup banyak, bahkan sampai menimbulkan kematian. Pada anak-anak, terutama anak di bawah umur 5 tahun, kasus lebih banyak terjadi dibandingkan dengan pada anak-anak di atas umur 5 tahun (Wuryadi dan Suroso, 1989). Di Indonesia, wabah JE pada manusia belum pernah dilaporkan. Namun, wabah JE pernah dilaporkan di daerah Australia, yaitu di Selat Torres pada tahun 1995, yang diduga berasal dari Papua New Guinea (Hanna *et al.*, 1996; Mac Kenzie *et al.*, 1998). Dalam pada itu, kasus JE pada manusia yang sampai mengakibatkan kematian pertama kali dilaporkan pada tahun 1997 di Papua New Guinea. Kasus tersebut baru dilaporkan, karena ketidakterediaan fasilitas laboratorium diagnostik sehingga sering dikacaukan dengan diagnosis malaria (Mac Kenzie *et al.*, 1998).

Penelitian Olson *et al.* (1985) menunjukkan bahwa di Indonesia virus JE yang telah diisolasi dari nyamuk *Culex* ditemukan pada bulan Januari, Februari, April, Agustus, Oktober, November, dan Desember, sedangkan pada bulan Mei sampai dengan Agustus, yang merupakan musim kemarau tidak terdapat virus JE. Hal ini menunjukkan bahwa pada musim kemarau aktivitas JE menurun. Apakah ini berhubungan dengan kegiatan bertani yang dimulai pada musim hujan, yang merupakan media yang baik bagi perkembangbiakan nyamuk. Olson *et al.* (1985) juga membuktikan bahwa apabila dalam satu kali penangkapan, diperoleh 66 ekor *C. tritaeniorhynchus* betina, maka hanya 1% *C. tritaeniorhynchus* betina yang terinfeksi virus JE. Dari data tersebut dapat dipastikan bahwa makin banyak jumlah *C. tritaeniorhynchus* yang diperoleh, makin besar peluang penularan virus JE dari hewan ke manusia dan dari hewan ke hewan melalui vektor nyamuk.

Mengingat infeksi JE lebih berdampak pada manusia dibandingkan dengan pada hewan, maka penelitian terhadap manusia lebih banyak dilakukan.

Penelitian JE pada ternak belum banyak dibahas, namun survai serologis pada beberapa spesies ternak di beberapa propinsi di Indonesia telah dilakukan.

Isolasi virus JE juga diperoleh dari nyamuk *C. gelidus* dan *C. tritaeniorhynchus* di Jawa Barat pada bulan September 1972, pada saat akhir musim kemarau. Hal ini berarti bahwa populasi *C. tritaeniorhynchus* meningkat pada bulan tersebut dan merupakan spesies yang paling dominan di Jawa Barat, di samping spesies ini juga senang menggigit ternak, terutama babi (Wuryadi dan Suroso, 1989), sehingga indikasi *C. tritaeniorhynchus* bertindak sebagai vektor JE di Indonesia semakin kuat. Di negara lain seperti Jepang, Filipina dan Thailand, penurunan kasus JE sangat erat kaitannya dengan penurunan populasi vektor nyamuk (Maeda *et al.*, 1978).

Di Thailand, populasi *C. tritaeniorhynchus*, sebagai salah satu vektor JE, diketahui meningkat pada awal kegiatan bertani, yaitu pada saat pembajakan sawah, dan akan menurun pada saat setelah proses penanaman (Somboon *et al.*, 1989). Pada saat pembajakan, air di sawah tersebut mengandung banyak bahan-bahan organik dan mikroorganisme yang ditandai dengan bau yang spesifik, akibat proses fermentasi dari batang padi, rumput-rumput dan lumpur. Kondisi seperti ini, merupakan medium yang sangat baik bagi media perkembangbiakan *Culex*, terutama *C. tritaeniorhynchus*, *C. gelidus*, dan *C. fuscocephala*. Setelah penanaman, air di sawah menjadi bersih dan fermentasi jarang terjadi akibat hujan deras dan penambahan herbisida sehingga perkembangbiakan *Culex* tersebut menurun dengan drastis (Somboon *et al.*, 1989). Dari penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa kualitas air sangat mempengaruhi populasi *Culex*.

Di Indonesia, korelasi linier antara populasi nyamuk dan kegiatan bertani tidak berlaku untuk daerah-daerah semiurban. Populasi nyamuk umumnya meningkat pada musim kemarau atau akhir musim hujan. Namun pada musim hujan, yang kenaikan curah hujannya cukup tinggi, korelasi dengan populasi nyamuk tidak berlaku.

Virus JE telah diisolasi hampir di semua negara Asia termasuk Indonesia (Van Peenen *et al.*, 1975a,b; Olson *et al.*, 1985), Malaysia (Vythilingam *et al.*, 1995), dan Australia (Hanna *et al.*, 1996; Ritchie *et al.*, 1997).

DIAGNOSIS

Diagnosis infeksi virus JE pada ternak, terutama babi dan manusia dapat dilakukan berdasarkan data epidemiologi, gejala klinis, uji serologik, virologik, patologik dan histopatologik. Dari data epidemiologi dapat diketahui apakah daerah tersebut termasuk daerah endemis atau bukan. Apabila daerah tersebut termasuk daerah endemis, maka dapat memperkuat diagnosa JE. Gejala klinis JE seperti telah diuraikan di atas. Uji serologik meliputi ELISA, hemaglutinasi inhibisi (HI), serum netralisasi, imunofluoresensi, dan uji pengikatan (fiksasi) komplemen (Zhang *et al.*, 1990; Widjaja *et al.*, 1995; Sendow *et al.*, 1997), yang dalam hal ini diperlukan serum pasangan (paired sera) untuk mengetahui adanya kenaikan titer antibodi JE. Serum pasangan tersebut diambil dengan selang waktu satu hingga dua minggu. Apabila kenaikan titer lebih besar dari tiga kali, maka penderita tersebut dinyatakan telah terinfeksi virus JE. Reaksi silang di antara virus Flavivirus sering terjadi, terutama bila menggunakan uji HI, fiksasi komplemen atau ELISA, sehingga uji lanjutan yang lebih spesifik masih perlu dilakukan untuk menentukan apakah antibodi yang ditimbulkannya benar-benar merupakan akibat infeksi virus JE.

Adanya reaksi silang di antara kelompok Flavivirus tersebut mendorong para peneliti membuat antibodi monoklonal yang spesifik. Namun, berdasarkan segmen genomnya, virus JE dan virus Murray Valley Encephalitis (MVE) mempunyai kesamaan lebih dari 80%, sedangkan kesamaan antara virus JE dan virus dengue 45%. Oleh karenanya, uji serologis yang menggunakan antibodi monoklonal, memerlukan serangkaian uji-uji lain untuk menentukan apakah serum yang diuji benar-benar mengandung antibodi terhadap virus JE atau virus-virus flavi lainnya seperti MVE.

Berdasarkan infeksi buatan pada burung liar, antibodi terhadap JE dapat dideteksi 4 hari setelah inokulasi dan titer antibodi meningkat setelah hari ke-4 pascainokulasi, dan dapat bertahan sampai paling lama 390 hari (Hasegawa *et al.*, 1975).

Pemeriksaan virologik meliputi deteksi antigen atau virus JE dengan mengisolasi virus dari sampel penderita atau deteksi langsung dari organ sampel penderita dengan menggunakan uji

antibodi fluoresensi, uji reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) (Fang *et al.*, 1997) atau ELISA (Brown *et al.*, 1996).

Isolasi virus JE dapat dilakukan pada organ limpa, ginjal, otak, cairan serebrospinal, darah perifer ataupun serangga nyamuk yang diinokulasikan pada biakan jaringan (Hasegawa *et al.*, 1975). Biakan jaringan yang dapat digunakan untuk isolasi virus antara lain biakan jaringan primer seperti ginjal kera, ginjal hamster dan biakan jaringan lestarsi seperti *Aedes albopictus*, *Aedes pseudoscutellaris*, Hep-2 dan Vero, PMK, LLCMK2, dan BHK-21 (Tan *et al.*, 1981).

Virus JE menimbulkan "cythopathic effect" (CPE) pada biakan jaringan lestarsi LLCMK2, PMK, Vero, dan BHK-21 (Tan *et al.*, 1981; Olson *et al.*, 1985). Sensitivitas beberapa biakan jaringan Vero, BHK-21, dan Hep-2, berbeda pada infeksi awal JE. Titer virus JE dapat ditingkatkan apabila diinokulasikan pada bayi tikus putih secara intracerebral (Trosper *et al.*, 1980).

DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Gejala ensefalitis dan meningitis pada manusia dapat pula disebabkan oleh virus lain seperti Mumps virus, Measles virus, Herpes simplex virus, Varicella-zoster virus, Herpes simiae virus, Polio virus, Coxsackie virus, ECHO virus, Lymphocytic choriomeningitis, Rabies virus, Rubella virus, Eastern equine encephalitis, Western equine encephalitis, Venezuelan equine encephalitis, MVE, Russian spring summer meningo-encephalitis, Central European tick-borne encephalitis, dan JE (Thongcharoen, 1989). Pada kasus sporadis, penyakit JE sering dikelirukan dengan penyakit lainnya seperti, Poliomyelitis Sindroma Reye dan ensefalitis lain yang disebabkan oleh bakteri atau fungus seperti *Cryptococcus neoformans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus salvarius* atau *Haemophilus influenzae* (Gerrard, 1997).

PENGENDALIAN DAN PENCEGAHAN PENYAKIT

Untuk mengurangi penyebaran penyakit JE pada ternak dan manusia,

maka pemutusan rantai penularan (virus, vektor nyamuk, dan induk semang) perlu dilakukan.

JE dapat menjadi masalah yang sangat serius pada manusia karena vektor dan virus banyak terdapat di sekitar pemukiman manusia. Babi merupakan sumber penularan virus JE yang paling baik dibandingkan dengan hewan lain, sehingga vaksinasi yang efektif dan aman sangat diperlukan. Infeksi JE pada babi bunting dapat mengakibatkan keguguran, yang akan merugikan peternak. Namun masalah kesehatan masyarakat lebih menonjol, yang dalam hal ini gejala klinis yang ditimbulkan pada manusia dapat berakibat fatal. Walaupun penderita JE dapat sembuh, tetapi cacat fisik secara permanen tidak dapat dihilangkan.

Pengendalian dan pencegahan penyakit ini dapat dilakukan dengan tiga pendekatan:

Pendekatan pertama, dengan melakukan vaksinasi JE pada hewan dan manusia. Hingga saat ini telah beredar 3 jenis vaksin JE, yaitu:

- 1) Vaksin mati atau vaksin inaktif, seperti vaksin "formalized chick embryo", "formalized purified mouse brain" (strain Jepang dan strain Cina) dan "formalized hamster kidney cell".
- 2) Vaksin hidup yang telah dilemahkan, seperti strain OCT 541, m-pK-L, SA 14-2-8, SA 14-5-3, dan SA 14-14-2 (Thongcharoen, 1989).
- 3) Vaksin hasil teknologi genetik rekombinan.

Vaksinasi umumnya diberikan lebih dari satu kali dan diulang setiap 3 tahun, terutama bagi yang tinggal di daerah endemik. Jadwal pemberian vaksin bergantung pada jenis vaksin yang digunakan. Pemberian vaksin pada babi terutama pada babi dara sebelum dikawinkan, sangat dianjurkan untuk mencegah terjadinya keguguran. Akhir-akhir ini telah dikembangkan vaksinasi rekombinan yang aman, dan efektif sehingga dapat memberikan proteksi imunitas tanpa menimbulkan efek samping pascavaksinasi.

Pendekatan kedua, dengan menghambat populasi vektor. Cara yang kedua ini tidak mudah dilakukan, karena memerlukan kerja sama lintas sektoral, mengingat tempat perkembangbiakan vektor tersebut adalah di daerah persawahan yang banyak terdapat di Indonesia sebagai negara agraris, yang dalam hal ini, populasi kepadatan larva

dan nyamuk banyak terdapat di daerah persawahan (Somboon *et al.*, 1989). Populasi vektor dapat dihambat dengan pemberian insektisida, larvasida, dan predator.

Insektisida dan larvasida dapat digunakan di sekitar pemukiman, kandang ternak, dan sawah yang merupakan tempat perkembangbiakan nyamuk yang baik. Namun cara ini dinilai tidak terlalu efektif, karena biaya yang dikeluarkan tinggi, di samping munculnya resistensi insektisida atau larvasida tersebut.

Beberapa insektisida atau larvasida yang sering digunakan antara lain karbonat ("carbaryl") "pyrethroid" dan preparat organofosfor seperti malathion, fenthothion, diazinon dan fenthion, dan bahan kimia lain seperti Temephos, Methoprene, Diflubenzuron, Tri-flumuron, dan Vetrazin (Suwasono, 1997). Terjadinya resistensi insektisida tersebut, dapat disebabkan oleh penggunaan secara besar-besaran dalam waktu yang lama. Di samping menimbulkan resistensi, residu yang ditimbulkan oleh penggunaan insektisida tersebut dapat membahayakan kesehatan manusia. Namun, penggunaan larvasida nyamuk secara massal di daerah endemik yang banyak terdapat kasus, sangat diperlukan. Pemberian abate pada air yang menggenang, seperti bak air, penyemprotan insektisida ataupun "fogging" untuk membunuh larva dan nyamuk dewasa secara berkala, perlu dilakukan di rumah ataupun di sekitar kandang ternak.

Penggunaan "fogging" sering dilakukan di Indonesia dalam rangka pencegahan penyakit demam berdarah. Selain senyawa-senyawa kimia sintesis tersebut, senyawa kimia alami yang berasal dari tumbuhan perlu dikembangkan sebagai larvasida yang baik, seperti ekstrak daun langsung (*Lansium domesticum*), bawang merah (*Allium cepa*), dan biji jarak (*Ricinus communis*) (Suwasono, 1997)

Selain penggunaan insektisida, penggunaan predator nyamuk atau larva dapat pula digunakan, seperti ikan, larva *Dytiscidae* (Coleoptera), laba-laba, larva *Libellulidae* (Odonata) (Mogi, 1978), larva *Toxorhynchites* sp., *Mesostoma* sp., *Labellula*, *Mesocyclops aspericornis*, dan *Romanomermis iyengari* (Suwasono, 1997).

Pendekatan ketiga, yang merupakan cara yang lebih aman dan efektif untuk

mencegah terjadinya transmisi dari nyamuk ke manusia atau hewan adalah dengan menggunakan kelambu dan memindahkan lokasi peternakan babi jauh dari lokasi persawahan. Salah satu vektor JE yang paling banyak ditemui di daerah tropis terutama di daerah persawahan adalah *C. tritaeniorhynchus* dan *C. gelidus*. *Culex tritaeniorhynchus* telah diketahui senang menggigit manusia, babi, dan ternak lain (Somboon *et al.*, 1989), sedangkan *C. gelidus* tidak banyak menggigit manusia. Untuk mengurangi populasi *C. tritaeniorhynchus*, modifikasi menanam padi, seperti penggunaan air irigasi yang intermiten, penggunaan air yang sedikit, diharapkan dapat mengurangi populasi nyamuk *C. tritaeniorhynchus* di daerah persawahan.

JE disebabkan oleh virus dan pemberian antibiotika tidak dapat menyembuhkan penyakit, sehingga vaksinasi mutlak diperlukan. Namun, pemberian obat-obatan secara simptomatis seperti antipiretik, antikonvulsi, cairan elektrolit, gamma globulin, interferon atau kortikosteroid perlu dilakukan. Pada umumnya, penderita akan mengalami sesak napas, sehingga bantuan pemberian oksigen sering dilakukan. Pemberian antibiotika dilakukan untuk menghindari adanya infeksi sekunder yang dapat memperparah kasus penyakit ini seperti: pneumonia, infeksi saluran kemih, atau infeksi pada perdarahan lambung (Poneprasert, 1989; Thongcharoen, 1989). Di Cina, pemberian antibodi monoklonal pada manusia sedang dalam penelitian. Angka kematian akibat infeksi JE dapat ditekan bila perawatan dilakukan di rumah sakit dengan cara-cara yang baik. Fisioterapi pada umumnya dilakukan untuk memulihkan fungsi otot-otot pada tahap penyembuhan.

Vaksinasi cukup efektif untuk pencegahan kasus JE baik pada manusia maupun babi, namun pemberian vaksin pada babi terlalu mahal.

MASALAH JE DI INDONESIA

JE di Indonesia, sampai saat ini belum menimbulkan masalah yang besar. Hal ini disebabkan oleh gejala klinis yang ditimbulkan pada ternak tidak menunjukkan ciri-ciri yang khas sehingga tidak dapat terdiagnosa. Untuk men-

diagnosa infeksi JE diperlukan perangkat laboratorium. Sebaliknya, sebagai penyakit zoonosis, JE dapat menimbulkan masalah ensefalitis pada manusia yang potensial, mengingat vektor JE banyak terdapat di sekitar kita dan terdeteksinya virus pada ternak.

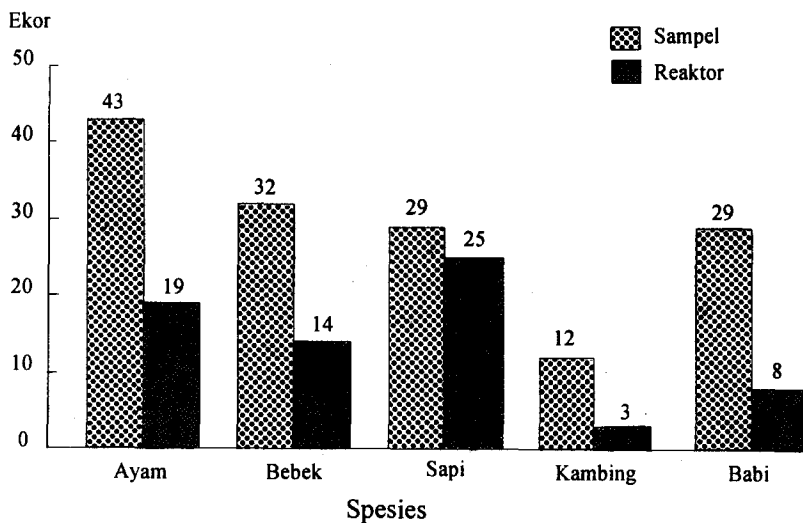
Pada Hewan

Untuk mendiagnosa apakah ternak tersebut menderita JE atau bukan, tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan gejala klinis, tetapi harus dilakukan pemeriksaan laboratorium. Namun demikian laboratorium di Indonesia masih belum mencukupi, sehingga laporan hasil pemeriksaan JE belum banyak di publikasi. Pemeriksaan laboratorium secara serologis, dapat dilakukan dengan uji HI atau ELISA.

Hasil pemeriksaan serologis dengan menggunakan uji HI menunjukkan antibodi terhadap virus JE pada babi berasal dari Kalimantan berkisar 20–100% (Adi *et al.*, 1990; Lubis, 1990) dari Solo 91%, dan dari Bali berkisar antara 64–80% (Lubis dan Suharyono, 1983; Lubis, 1990). Antibodi terhadap JE juga ditemukan pada babi di Jawa Barat dan Jawa Tengah yang berasal dari rumah potong babi (Koesharyono *et al.*, 1973). "Sentinel" babi yang diadakan di daerah Depok, menunjukkan bahwa telah terjadi serokonversi (Sendow, tidak diterbitkan). Penelitian Adi *et al.* (1990) menyimpulkan bahwa ada korelasi antara umur dan proporsi infeksi pada babi, yaitu makin muda umur babi tersebut, makin potensial babi tersebut sebagai sumber infeksi JE.

Selain pada babi, antibodi terhadap virus JE juga dapat ditemukan pada kuda, sapi, kerbau, kambing, itik, dan kelelawar di daerah Lombok (Olson *et al.*, 1983; Lubis, 1990). Antibodi terhadap JE ditemukan pada kuda di daerah Pulomas dan Pamulang, dengan prevalensi berkisar antara 40–66% dengan menggunakan uji HI. Titrasi yang dilakukan pada serum positif, menunjukkan bahwa 29 dari 54 ekor kuda mempunyai titer antibodi di atas 20 (Widjaja *et al.*, 1995). Antibodi juga ditemukan di daerah lain pada ternak sapi, kambing, ayam, itik, dan babi (Gambar 1).

Isolasi virus JE di Indonesia pernah dilaporkan dari babi (Van Peenen *et al.*, 1975a), *C. tritaeniorhynchus*, *C. gelidus*,



Gambar 1. Deteksi antibodi virus JE pada berbagai spesies ternak dengan uji C-ELISA di Sumatera Utara.

C. fuscocephala (Van Peenen *et al.*, 1975a,b), *C. vishnui* (Adi *et al.*, 1990); *Anopheles vagus*, dan *Anopheles annularis* (Olson *et al.*, 1985), namun isolat yang berasal dari manusia belum pernah dilaporkan.

Pada Manusia

Laporan kasus ensefalitis yang disebabkan oleh virus JE masih sedikit karena sulitnya diagnosis infeksi JE yang memerlukan pemeriksaan serologis, virologis, maupun patologi anatomis dan histopatologis.

JE belum merupakan suatu problem kesehatan masyarakat di Indonesia, mengingat kasus yang dilaporkan masih sedikit dan kasus-kasus JE yang telah berhasil diidentifikasi hanya di sekitar Jakarta, sedangkan kejadian wabah JE belum pernah dilaporkan (Wuryadi dan Suroso, 1989; Poerwosoedarmo *et al.*, 1996). Adanya penyakit JE pada manusia dilaporkan pada tahun 1971 dan kasus ini tidak bersifat endemik, namun bersifat sporadis (Thaib dan Aman, 1971). Pada tahun 1995, pernah dilaporkan terdapat kasus kematian akibat infeksi JE terhadap seorang turis Denmark yang sebelumnya pernah berkunjung ke Bali, dengan gejala klinis demam, pusing dan muntah satu minggu setelah kembali dari Bali. Hasil serologis dan pemeriksaan patologi anatomis dan histopatologis menunjukkan

bahwa infeksi JE telah terjadi pada orang tersebut (Buhl *et al.*, 1996).

Secara serologis, antibodi JE ditemukan pada masyarakat di Kalimantan seperti Pontianak, Balikpapan, Samarinda (Kanamitsu *et al.*, 1979), Bali, Lombok, Sulawesi dan Irian (Hotta *et al.*, 1970a; Lubis dan Suharyono, 1983; Poerwosoedarmo *et al.*, 1996), Surabaya (Hotta *et al.*, 1970b), Nusa Tenggara, dan Maluku (Kanamitsu *et al.*, 1979). Sementara itu, pada anak-anak sehat berumur 6 tahun ditemukan pula antibodi virus JE di Solo, Bali, dan Pontianak, dengan prevalensi bervariasi, mulai dari 2-44% (Lubis, 1990). Dari data tersebut di atas, dapat diasumsikan bahwa manusia telah terinfeksi virus secara subklinis. Sedangkan pada hewan mempunyai angka prevalensi reaktor yang tinggi terhadap JE. Selain sapi, hewan lainnya menunjukkan adanya reaktor JE. Arunagiri *et al.* (1993), menyatakan tingginya infeksi pada babi dapat menunjukkan tanda yang sensitif dari aktivitas JE pada suatu wilayah. Dari sini dapat disimpulkan bahwa infeksi virus JE pada manusia dan hewan cukup banyak, tetapi perlu kita teliti mengapa infeksi JE jarang menimbulkan gejala klinis baik pada hewan maupun pada manusia. Dari data tersebut dapat diasumsikan bahwa hewan-hewan tersebut dapat pula bertindak sebagai reservoir bagi perkembangbiakan virus JE. Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut

untuk mengetahui apakah vektor nyamuk dapat menularkan virus JE dari hewan peliharaan kepada manusia di sekitarnya atau apakah virus JE dapat berkembang biak, dengan mencapai titer yang optimal untuk siap ditularkan kepada manusia atau apakah babi merupakan satu-satunya reservoir yang paling baik bagi penularan JE. Apabila memang babi merupakan reservoir yang paling baik, maka kiranya perlu diantisipasi program tata kota bagi peternakan agar siklus penularannya dapat diputus. Namun, epidemiologi penyakit JE di Indonesia dan beberapa negara ASEAN lainnya masih belum banyak diketahui secara rinci. Hal ini mungkin disebabkan karena JE secara klinis sulit diketahui, mengingat gejala klinis yang ditimbulkan berupa demam ringan hingga ensefalitis, juga dapat disebabkan oleh agen penyakit lain. Akan tetapi, beberapa hipotesis menyatakan bahwa kenaikan populasi babi dan populasi vektor, dapat menyebabkan peningkatan infeksi virus JE di lokasi tersebut (Suroso, 1989).

KESIMPULAN DAN SARAN

JE merupakan penyakit virus yang bersifat zoonosis yang dapat ditularkan dari hewan ke manusia. Hewan yang merupakan reservoir yang baik bagi virus JE di antaranya babi, sehingga penempatan lokasi peternakan babi sebaiknya jauh dari pemukiman penduduk dan persawahan. Untuk mencegah penyakit JE, pemberian vaksinasi massal pada anak-anak dan babi dara di daerah endemik perlu dilakukan disamping melakukan pemberantasan sarang-sarang nyamuk. Dampak ekonomi akan terjadi apabila sudah terdapat outbreak kasus ensefalitis pada manusia yang disebabkan oleh virus JE yang berasal dari babi, sehingga babi tersebut tidak dapat diperdagangkan bahkan perlu dilakukan pemusnahan babi-babi tersebut untuk menghindari penyebaran JE lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, M., S. Wuryadi, and K. Masasutgu, K. 1990. Uji netralisasi secara "in vitro" serum babi terhadap JE di Kalimantan. *Cermin Dunia Kedokteran* (61): 28-30.
- Amerasinghe, F.P., J.S.M. Peiris., SHPP. Karunaratne, and P.H.L. Amerasinghe. 1988. *Epidemiology of the 1987 Japanese*

- encephalitis* outbreak in the Anuradhapura area II. Entomological Aspects. Proc. Srilangka. Med. Assoc. (101): 22-23.
- Arunagiri, C.K., J.S.M. Peiris, S.B. Abeykoon, and C.B. Ratnayake. 1993. The epidemiological study of *Japanese encephalitis* in Srilangka. M.F. Urin and B.H. Kay (Eds). Proceeding Sixth Symposium: "Arbovirus Research in Australia". pp: 217-270.
- Banerjee, K. 1975. *Japanese encephalitis* in India. Ann. Indian Acad. Med. Sci. 11(2): 51-76.
- Banerjee, K., P.K. Deshmukh, M.A. Ilkal, and V. Dhanda. 1978. Transmission of *Japanese encephalitis* virus by *Culex bitaeniorhynchus* Giles. Indian J. Med. Res. (67): 889-893.
- Brown, J.M., D.M. Coates, and R.J. Phill Polls. 1996. Evaluation of monoclonal antibodies for generic detection of flaviviruses by ELISA. J. Virol. Methods. 62(2): 143-151.
- Buhl, M.R., F.T. Black, P.L. Andersen, and A. Laursen. 1996. Fatal *Japanese encephalitis* in a Danish tourist visiting Bali for 12 days. Scandinavian J. Infect. Dis. 28(2): 189.
- Bui, V.H., C.T. Hang, V.L. Tran, and R. Lindquist. 1994. Early mental and neurological sequelae after *Japanese B. encephalitis*. Southeast Asian. J. Trop. Med. Public. Hlth. 25(3): 549-553.
- Burns, K.F. 1950. Congenital *Japanese encephalitis* virus infection of swine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (75): 621-625.
- Casals, J. and L.V. Brown. 1954. Haemagglutination with arthropod borne viruses. J. Exp. Med. 99(5): 429-449.
- Chakraborty, M.S., S.K. Chakravarty, K.K. Mukherjee, and A.K. Hati. 1980 Isolation of *Japanese encephalitis* (JE) virus from *Mansoni annulifera* species of mosquito. J. Indian. Med. ASSOC. 75(10): 208.
- Clarke, D.H. and J. Casals. 1958. Techniques for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod-borne viruses. Am. J. Trop. Med. Hyg. (7): 561-573.
- Dhanda, V., K. Banerjee, P.K. Deshmukh, and M.A. Ilkal. 1977. Experimental viraemia and transmission of *Japanese encephalitis* virus by mosquitoes in domestic ducks. Indian J. Med. Res. 66(6): 881-888.
- Fang, M.Y., H.S. Chen, C.H. Chen, X.D. Tian, L.H. Jiang, Y.F. Peng, W.J. Chen, and H.Y. Guo. 1997. Detection of flaviviruses by reverse transcriptase polymerase chain reaction with the universal primer set. Microbiol. and Immunol. 41(3): 209-213.
- Fenner, F., H.G. Percira, J.S. Portfield, W.K. Joklik, and A.W. Downie. 1974. Family and generic names for viruses approved by the international committee on taxonomy of viruses. Intervirology. (3): 193-198.
- Fukumi, H., K. Hayashi, K. Mifune, A. Shichijo, S. Matsuo, N. Omori, Y. Wada, T. Oda, Mogi, and A. Mavel Mori. 1975. Ecology of *Japanese encephalitis* virus in Japan. I. Mosquito and pig infection with the virus in relation to human incidences. Trop. Med. 17(3): 97-110.
- Gerrard, J. 1997. Fatal encephalitis and meningitis at the Gold Coast Hospital, 1980 to 1996. Comm. Dis. Intel. 21(3): 32-33.
- Hanna, J.N., S.A. Ritchie, D.A. Phillips, J. Shield, M.C. Bailey, J.S. Mackenzie, M. Poidinger, B.J. McCall, and P.J. Mills. 1996. An outbreak of *Japanese encephalitis* in the Torres Strait, Australia, 1995. Med. J. Aust. 165(5): 256-260.
- Hasegawa, T., Y. Takehara, and K. Takahashi. 1975. Natural and experimental infections of Japanese tree sparrows with *Japanese encephalitis* virus. Arch. Virol. (49): 373-376.
- Hayashi, M. 1934. Uber traging des virus von encephalitis epidemica and offen. Proc. Imp. Acad. Tokyo. (10): 41-44.
- Hotta, S., H. Aoki, S. Samoto, and T. Yasui. 1970a. Virologic-epidemiological studies on Indonesia. II. measurement of arbovirus antibodies in sera from residents of Lombok, South Sumatra and West Java in comparison with results concerning sera from residents of Japanese main islands. Kobe. J. Med. Sci. (16): 215.
- Hotta, S., H. Aoki, S. Samoto, and T. Yasui. 1970b. Virologic epidemiological studies on Indonesia III. HI antibodies against detected arboviruses (Group A and B) in human and animal sera collected in Surabaya, East Java in 1968. Kobe. J. Med. Sci. (16): 235.
- Huang, C.H. 1982. Studies of *Japanese encephalitis* in China. Lauffer, M.A., K. Mara morosch, F.B. Bang, K.M. Smith, (Eds) In "Advances in Virus Research". New York. Academic (27): 71-101.
- Joo, H.S. 1986. *Japanese encephalitis* virus infection. Leman, A.D., B. Straw, R.D. Glock, W.L. Mengeling, R.H.C. Penny, and E. Scholl, (Eds) In "Diseases of Swine" Sixth Edition. Iowa State University Press. Iowa, pp: 407-411.
- Kanamitsu, M., A. Taniguchi, S. Urasawa, T. Ogata, Y. Wada, and J. Sulianti Saroso. 1979. Geographic distribution of arbovirus antibodies in indigenous human populations in the Indo-Australia archipelago. Am. J. Trop. Med. Hyg. 28(2): 351-363.
- Koesharyono, C., P.F.D. Van Peenan, S.W. Joseph, J. Sulianto Saroso, G.S. Irving, and P.T. Durfee. 1973. Serological surveys of pigs from a slaughter house in Jakarta, Indonesia. Bull. Hlth. Studies. Indonesia. (1): 8-18.
- Lubis, I. 1990. Masalah penyakit JE di Indonesia. Cermin Dunia Kedokteran. (61): 24-26.
- Lubis, I. dan W. Suharyono. 1983. Gambaran epidemiologik virus JE di dua kecamatan dalam kotamadya Denpasar pada tahun 1982. Majalah Kedokteran Indonesia. (33): 23-26.
- Lvov, D.K. 1978. The role of ixoded ticks in the reservation and transmission of arboviruses in the USSR. In Wilde, T.K.H. (Ed) "Tick-Borne Diseases and their vectors". Tonbridge U.K.; Lewis Reprints. pp. 482-486.
- Mac Kenzie, J.S., A.K. Broom, R.A. Hall, C.A. Johansen, M.D. Lindsay, D.A. Phillips, S.A. Ritchie, R.C. Russel, and D.W. Smith. 1998. Arboviruses in the Australian Region, 1990 to 1998. Comm. Dis. Intel. 22(6): 93-100.
- Maeda, O., K. Takenokuma, Y. Karoji, A. Kuroda, O. Sasaki, T. Karaki, and T. Ishii. 1978. Epidemiological Studies on *Japanese encephalitis* in Kyoto city area, Japan. IV. natural infection in sentinel pigs. Japanese J. Med. Scie and Bio. (31): 317-324.
- Mogi, M. 1978. Population studies on mosquitoes in the rice field area of Nagasaki, Japan, especially on *Culex tritaeniorhynchus*. Tyrop. Med. (Nagasaki) (20): 173.
- Ogasa, A., Y. Yokobi, Y. Fujisaki, and A. Habu. 1977. Reproductive disorders in boars infected experimentally with *Japanese encephalitis* virus. Jpn. J. Anim. Reprod. (23): 171-175.
- Olson, J.G., T.G. Ksiazek, D.J. Gubler, R. See, Suharyono, I. Lubis., G. Simanjuntak, V.H. Lee, S. Nalim, and J. Juslis. 1983. A Survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. Ann. Trop. Med. Parasitol. (77): 131-137.
- Olson, J.G., T.G. Ksiazek, V.H. Lee, R. Tan, and R.E. Shope. 1985. Isolation of *Japanese encephalitis* virus from *Anopheles annularis* and *Anopheles vogus* in Lombok, Indonesia. Transaction of the Royal Society of Trop. Med. Hyg. 79(6): 845-847.
- Peiris, J.S.M., F.P. Amerasinghe, P.H. Amerasinghe, C.B. Ratnayake, S.H.P.P. Karunaratne, and P.F. Tsai. 1992. *Japanese encephalitis* in Srilangka. The study of epidemic vector incrimination, porcine infection and human diseases. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 86(3): 307-313.
- Poerwoedarmo, S., G.M. Simanjuntak, and T. Suroso. 1996. Eastern movement of JE possible mechanisms. In Proc. seventh arbovirus research in Australia/Second mosquito control Association of Australia symposium. Australia. In press.
- Poneprasert, B. 1989. *Japanese encephalitis* in children in Northern Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth. 20(4): 599-603.
- Ritchie, S.A., D. Phillips, A. Broom, J. Mackenzie, M. Poidinger, and A. Hurk. 1997. Isolation of *Japanese encephalitis* virus from *Culex annulirostris* in Australia. Ann. J. Trop. Med. Hyg. 56(1): 80-84.
- Rosen, L. 1986. The Natural history of *Japanese encephalitis* virus. Ann. Rev. Microbiol. (40): 395-414.
- Sendow, I., S. Bahri, dan A. Sarosa. 1997. Ancaman infeksi virus JE di Indonesia. Rapat koordinasi sistem penyakit hewan, Balai Penyidikan Penyakit Hewan Wilayah IV, Yogyakarta. 27 Juli - 1 Agustus 1997.
- Shimizu, T., Y. Kawakami, S. Fukuhara, and M. Matumoto. 1954. Experimental stillbirth in pregnant swine infected with *Japanese encephalitis* virus. Jpn. J. Exp. Med. 24(6): 363-375.

- Simpson, D.I.H., E.T.W. Bowen, H.J. Way, G.S. Platt, M.N. Hill, S. Kamath, T.W. Lim, P.J.F. Bendel, and O.H.U. Heathcote. 1974. Arbovirus infections in Sarawak; October 1968 – February 1970: *Japanese encephalitis* virus isolations from mosquitoes. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 68(4): 393–404.
- Somboon, P., W. Choochote, C. Kham Boonrwang, P. Keha, P. Swanphanit, K. Sukontasan, and P. Chaivong. 1989. Studies on the *Japanese encephalitis* vectors in Amphoe Muang, Chiang Mai, Northern Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 20(1): 9–17.
- Suroso, T. 1989. Studies of *Japanese encephalitis* vectors in Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 20(4): 627–628.
- Suwasono, H. 1997. Berbagai cara pemberantasan larva *Aedes aegypti*. *Cermin Dunia Kedokteran.* (119): 32–34.
- Tan, R., T.S. Ksiazek, and J.G. Olson. 1981. Comparative sensitivity of mosquito inoculation and mammalian cell culture for isolation of some arboviruses in Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 12(4): 544–548.
- Thaib, B. and Aman, P. 1971. Special *Japanese encephalitis* serological study in pigs slaughtered in Bandung Compared with monkeys and chickens. *Bull. Bioferma.* 18(2): 32.
- Thongcharoen. 1989. *Japanese encephalitis* virus encephalitis an overview. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 20(4): 559–573.
- Trosper, J.H., T.S. Ksiazek, J.H. Cross, and T. Basara-Sevilla. 1980. Isolation of *Japanese encephalitis* virus from the Republic of the Philippines. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* (74): 292.
- Van Peenen, P.F.D., P.L. Joseph, S. Atmosoedjono, R. Irsiana, and S.J. Saroso. 1975b. Isolation of *Japanese encephalitis* virus from mosquitoes near Bogor, West Java, Indonesia. *J. Med. Ent.* 12(5): 573–574.
- Van Peenen, P.F.D., P.L. Joseph, S. Atmosoedjono, R. Irsiana, and S.J. Saroso. 1975a. J.E. virus from pigs and mosquitoes in Jakarta, Indonesia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 69(5): 477–479.
- Vythilingam, I., K. Oda, T.K. Chew, S. Mahadewan, B. Vijayamalar, K. Morita, H. Isuchie, and A. Igarashi. 1995. Isolation of *Japanese encephalitis* virus from mosquitoes collected in Sabak Bernam, Selangor, Malaysia in 1992. *J. Am. Mosq. Control. Ass.* 11(1): 94–98.
- Westaway, E.G., M.A. Brinton, S.Y. Gaida Movich, M.C. Horzinek, A. Igarashi, L. Kaariainen, D.K. Lvov, J.S. Porterfield, P.K. Russell, and D.W. Trent. 1985. *Flaviviridae*. *Intervirol.* (24): 183–192.
- Widjaja, S., W. Sukotjo, S. Hartati, G.B. Jennings, and A.L. Corwin. 1995. Prevalence of hemagglutination-inhibition and neutralizing antibodies to arboviruses in horses of Java. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 26 (1): 109–113.
- Wu, C.J. and S.Y. Wu. 1957. Isolation of virus of B type encephalitis from *Lasiohelea taiwana shiraki*, A blood sucking midge. *Acta Microbiol. Sinica.* (5): 22–26.
- Wuryadi, S. and T. Suroso. 1989. *Japanese encephalitis* in Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 20(4): 575–580.
- Yuwono, J., W. Suharyono, I. Koiman, Y. Tsuchiya, and I. Tagaya. 1984. Seroepidemiological survey on dengue and *Japanese encephalitis* virus infections in Asian monkeys. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 15(2): 194–200.
- Zhang, H.L., H.F. Shi, Z.Q. Mi, Z.D. Gong, Z.M. Gou, Z.X. Li, Zr, D.Y. Jia, L., H.B. Dao, Z.N. Li, and X.M. Dai. 1990. Natural infection of bats with *Japanese encephalitis* virus. *Chinese J. Virol.* 6(3): 269–271.
- Zhu, J.H., Y. Zeng, and F.X. Qiu. 1978. Haemolytic activity of *Japanese B encephalitis* virus and comparison of the haemolytic activity, haemagglutinating activity and virulence of different strains. *Acta Microbiol. Sinica.* (18): 59–65.