



Vaksin *Japanese Encephalitis*: Manfaat dan Komplikasi

Ruby Kurniawan

RSIA Melania Cibinong, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Japanese encephalitis (JE) adalah infeksi virus sistem susunan saraf pusat yang ditularkan oleh nyamuk *Culex*. Infeksi ini lebih sering mengenai anak di bawah usia 15 tahun. Seluruh wilayah di Indonesia merupakan daerah berisiko, terbanyak di Bali, Kalimantan Barat, dan Sulawesi Utara. Penyakit ini dapat menyebabkan kematian dan kecacatan. Vaksinasi JE merupakan strategi yang baik untuk mengurangi angka kematian serta kecacatan pada anak-anak. Di Indonesia, vaksin JE sudah direkomendasikan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia untuk usia lebih dari 1 tahun. Vaksin yang beredar di Indonesia merupakan vaksin hidup rekombinan yang dilemahkan dengan efektivitas hampir sama dengan jenis vaksin lain.

Kata kunci: Efektivitas, *Japanese encephalitis*, pencegahan, vaksin.

ABSTRACT

Japanese encephalitis (JE) is a viral central nervous system infection transmitted by *Culex* mosquitoes. This infection frequently affects children under 15 year-old. Indonesia is a vulnerable area, mostly in Bali, West Borneo, and North Sulawesi. Mortality and morbidity is a serious complication. Vaccination is a good strategy to reduce mortality and morbidity in children. JE vaccine is recommended by Indonesian Pediatric Society for more than 1 year-old. Vaccine in Indonesia is live attenuated chimeric vaccine and the level of effectivity is similar to the other vaccine. **Ruby Kurniawan. Japanese Encephalitis Vaccine: Benefit and Risk**

Keywords: Effectivity, *Japanese encephalitis*, prevention, vaccine

LATAR BELAKANG

Japanese encephalitis (JE) adalah salah satu penyakit virus ensefalitis yang serius, ditemukan di seluruh dunia terutama di Asia, Pasifik bagian barat, dan di Australia bagian utara. JE disebabkan oleh infeksi virus *Japanese Encephalitis* (JEV), yang termasuk JEV serogrup dari genus *Flavivirus*, dan famili *Flaviviridae*.¹ WHO memperkirakan kurang lebih 67.900 kasus JE terjadi setiap tahun di 24 negara endemik JE dengan kejadian keseluruhan 1,8 per 100 000 penduduk dan 75% kasus terjadi pada anak-anak berusia 0-14 tahun; pada kelompok usia ini perkiraan kejadian tahunan adalah 5,4 per 100 000.²

Di Indonesia, kasus JE pertama yang dikonfirmasi secara serologis dilaporkan pada tahun 1996.³ Pada tahun 2001-2003, dari 239 anak yang dicurigai JE, terdapat 86 pasien anak dikonfirmasi menderita JE dari pemeriksaan laboratorium.⁴ Kasus JE terjadi sepanjang tahun terutama pada musim

hujan.¹ Sebuah studi melibatkan 15 rumah sakit di enam provinsi dari tahun 2005-2006 mengkonfirmasi adanya kasus JE di seluruh provinsi sepanjang tahun, 95% kasus anak di bawah usia 10 tahun.¹ Jumlah kasus JE di Indonesia tahun 2016 dilaporkan 326 kasus; terbanyak di Provinsi Bali sejumlah 226 (69,3%) kasus.^{6,7}

Dari bulan Juli 2001 hingga Juni 2005, sebanyak 155 kasus ensefalitis dirawat di Bagian/SMF IKA FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar; terbanyak anak umur <2 tahun (36,1%). Lebih dari setengah pasien ensefalitis hidup berkelompok, tinggal dekat sawah dan memelihara babi; masing-masing 89 pasien (57,4%), 85 pasien (54,8%), dan 92 pasien (59,4%). Didapatkan 73 (47,1%) pasien ensefalitis disebabkan oleh JEV dan 82 (52,9%) pasien non-JEV.⁵

Gejala berupa gejala sistem saraf pusat dengan komplikasi hingga kematian. Gejala

klinis paling sering berupa demam, gangguan kesadaran, kejang, nyeri kepala, mual, dan muntah.⁸ Pasien dapat dicurigai JE jika terdapat gejala demam akut dengan perubahan status mental (bingung, disorientasi, tidak dapat berbicara) dan/atau kejang awitan baru (selain kejang demam sederhana).¹⁰

Diagnosis akhir JE ditegakkan berdasarkan pemeriksaan IgM serum dan cairan serebrospinal (CSS) menggunakan metode IgM *capture enzyme-linked immunosorbent assay* (MAC ELISA).^{5,10} Pengobatan JE pada dasarnya sesuai gejala. Perawatan suportif dan intensif penting untuk menghindari gejala sisa.⁹ Pencegahan dapat dilakukan dengan vaksinasi.¹¹

JENIS VAKSIN

Terdapat 4 jenis vaksin di dunia dan digunakan dalam program imunisasi, yaitu:

1. *Live-attenuated vaccine* (strain SA 14-14-2),
2. *Inactivated Vero cell-derived vaccine* (JE-VC)



- (IXIARO),
 3. *Inactivated mouse brain-derived vaccine* (JE-MB),
 4. *Live attenuated chimeric vaccine* (gen dari *yellow fever 17D*) (IMOJEV).^{12,13}

Vaksin yang tersedia di Indonesia saat ini adalah *live attenuated chimeric vaccine* (IMOJEV).¹⁴

JADWAL IMUNISASI YANG DIREKOMENDASIKAN

Berdasarkan WHO 2015, vaksinasi JE direkomendasikan untuk semua daerah endemis di dunia termasuk Indonesia dan direkomendasikan juga untuk wisatawan yang akan berkunjung ke daerah endemis.^{7,12}

Di Indonesia vaksinasi JE sudah dimasukkan dalam jadwal imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) 2017, dimulai saat anak berusia 12 bulan dan diulang saat umur 24 bulan hingga 3 tahun, namun belum menjadi program rutin/hanya untuk daerah endemis.¹⁵ Pada September 2017, Kemenkes mulai mengkampanyekan imunisasi JE di 9 Kabupaten/Kota di Bali dengan sasaran sebanyak 897.050 anak usia 9 bulan sampai dengan kurang dari 15 tahun.⁶

DOSIS

Vaksin *live attenuated chimeric vaccine* (IMOJEV) direkomendasikan untuk anak lebih dari 9 bulan. Pada usia 9 bulan hingga kurang dari 18 tahun diberikan 1 dosis dan perlu *booster* pada 1 sampai 2 tahun kemudian (bila tinggal di daerah endemis). Pada usia lebih dari 18 tahun cukup 1 dosis; tidak perlu *booster* pada orang dewasa, karena titer proteksi tetap tinggi hingga 5 tahun setelah pemberian dosis tunggal.^{7,16}

KONTRAINDIKASI

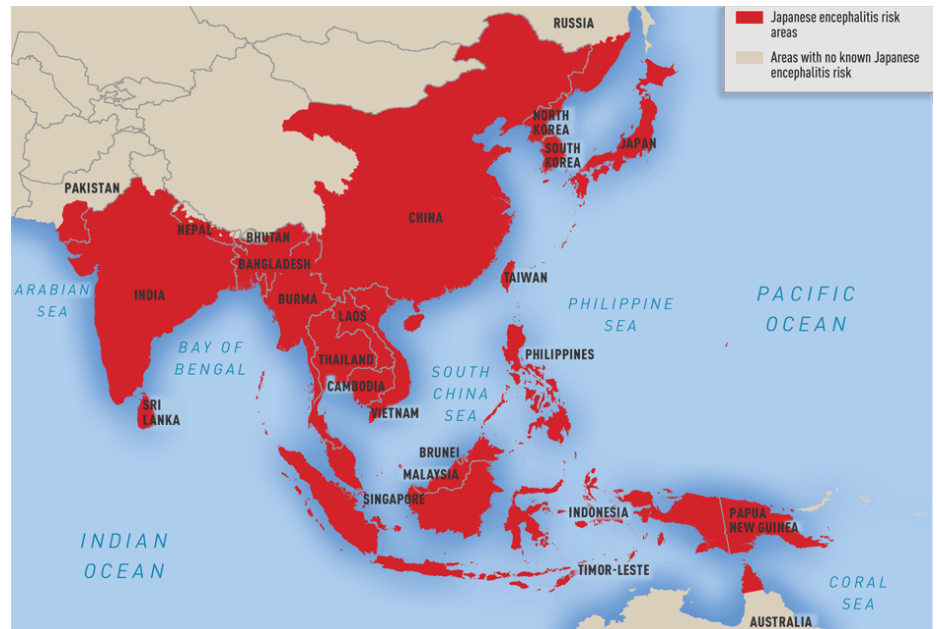
Vaksin IMOJEV merupakan vaksin hidup yang dilemahkan sehingga tidak boleh diberikan pada ibu hamil ataupun pasien *immunocompromised*. Kehamilan harus ditunda paling tidak 28 hari setelah mendapat vaksin IMOJEV. Tidak ada data virus vaksin disalurkan melalui ASI sehingga tidak direkomendasikan pada ibu menyusui.⁷ Kontraindikasi meliputi riwayat anafilaksis pada pemberian vaksin JE apapun sebelumnya dan sebaiknya tidak diberikan saat demam akut.¹⁶

EFEK SAMPING DAN KOMPLIKASI

Reaksi pada pemberian vaksin IMOJEV hampir sama dengan pemberian placebo.¹⁶ Efek samping berupa reaksi lokal dan reaksi sistemik ringan seperti nyeri tempat penyuntikan, pegal, sakit kepala, lemah. Efek ini akan hilang

sendiri dalam 3 hari.¹⁶

Sekitar 40% subjek mengalami reaksi lokal seperti nyeri (32%), kemerahan (23%), bengkak (9%), dan 50% dilaporkan mengalami paling tidak satu gejala sistemik seperti demam



Gambar 1. Peta distribusi JE.⁸

Tabel 1. Gambaran keamanan dalam 28 hari setelah vaksinasi.²¹

	JE-CV (n = 137)	%
Reaksi langsung	0	0
Nyeri	35	25,5
Eritema	23	16,8
Bengkak	6	4,4
Penurunan nafsu makan	38	27,7
Iritabel	31	22,6
Menangis abnormal	27	19,7
Demam	33	24,6
Mengantuk	23	16,8
Muntah	9	6,6
Lain-lain	95	69,3

Tabel 2. Ringkasan reaksi selama periode 7 hari setelah vaksinasi.²²

	Usia 2 tahun (n = 151)		Usia 5 tahun (n = 154)	
	n	%	n	%
Eritema	7	4,6	7	4,6
Indurasi	8	5,3	9	5,8
Nyeri	28	18,5	44	28,6
Demam	12	8,0	16	10,4
Anoreksia	28	18,5	17	11,1
Menangis	15	9,9	8	5,2
Diare	5	3,3	2	1,4
Kelelahan	9	6,0	5	3,3
Insomnia	13	8,6	5	3,3
Iritabel	7	4,7	5	3,3
Muntah	6	4,0	6	3,9
Lain-lain	91	60	100	64,9



(21%), hilang nafsu makan (26%), gelisah (28%), menangis abnormal/tanpa sebab (23%). Semua reaksi bersifat sementara dan ringan. Sebagian besar reaksi sistemik ringan dan sedang muncul dalam 7 hari setelah vaksinasi dan berlangsung selama 3 hari.¹⁶

Dalam studi prospektif di Thailand, tidak ada reaksi sistemik serius dalam 30 menit setelah vaksinasi. Tiga efek samping serius dilaporkan pada 2 dari 204 partisipan vaksinasi pertama berupa urtikaria dalam 4 jam dan menghilang dalam 2 hari. Partisipan ketiga mengalami 2 kejadian urtikaria, yaitu 2 hari setelah vaksinasi dan menghilang dalam 7 hari, serta 16 hari setelah vaksinasi dan menghilang dalam 5 hari, diperkirakan akibat reaksi hipersensitivitas yang tidak memerlukan rawat inap.¹⁷ Efek dalam 60 hari setelah vaksinasi adalah kejang demam (0,4%) dalam studi ini¹⁷ hampir seperti laporan dalam studi klinis oleh Feroldi, dkk. (2012) yaitu sebanyak 0,3%¹⁸ vaksinasi pertama pada anak umur 12-18 tahun.¹⁷ Studi surveilans *post-marketing* (2014) melaporkan persentase kejang demam yang sama (0,33%),¹⁹ dan urtikaria (0,2%).²⁰ Namun, kejang demam juga terjadi pada 2-5% anak kurang dari 5 tahun tanpa vaksinasi.¹⁷

Studi klinis imunogenisitas dan keamanan *JE chimeric virus vaccine (JE-CV)* oleh Kim DS., dkk. tahun 2011 hingga 2013 pada 137 orang melaporkan efek samping seperti tercantum pada **tabel 1**. Tidak ada kematian dan efek samping langsung selama studi ini.²¹ Kejadian lain adalah nasofaringitis, yang terjadi pada 62% anak; umumnya ringan hingga sedang, terjadi setelah hari ke-8 dan membaik dalam 8 hari. Kejadian berat laringitis, nasofaringitis, dan tonsilofaringitis terjadi pada masing-masing 1 anak.²¹

Keamanan JE-CV sudah dievaluasi secara uji klinis prospektif melibatkan lebih dari 5.000 subjek dengan umur 9 bulan hingga 85 tahun. Dalam studi ini anak-anak dapat menoleransi dengan baik.²¹

Wijesinghe PR, dkk. (2016) di Srilanka melaporkan beberapa reaksi selama 7 hari setelah vaksinasi (**Tabel 2**) dan 8 hingga 28 hari setelah vaksinasi (**Tabel 3**).²²

MANFAAT DAN EFEKTIVITAS

Studi klinis pengujian vaksin JE oleh Sanofi Pasteur tahun 2009 di Amerika Serikat,

menunjukkan efektivitas vaksin 94% dan 99% yang diobservasi pada hari ke-14 dan 1 bulan setelah dosis tunggal IMOJEV.²³ Tidak tercatat efek *booster* jika dosis kedua diberikan setelah lebih dari 30 hari. Vaksin ini memiliki efek proteksi hingga 5 tahun.¹³ Studi klinis Desai K, dkk. (2011) pada 203 orang dewasa sehat di Australia, menunjukkan peningkatan titer cepat pada hari ke-28, dengan seroproteksi 97,9%; pada bulan ke 6 turun menjadi 96,8%. Titer antibodi terus menurun hingga 5 tahun dengan seroproteksi 93,3%.²⁴ Pada tahun ke-5, prediksi seroproteksi adalah 94,7% sebanding dengan nilai yang diamati 93,3%. Pada tahun ke-10, tingkat seroproteksi yang diprediksi masih tetap tinggi pada 85,5% (**Tabel 4**). Pada kasus paparan JE sering, *booster* alami dapat meningkatkan titer antibodi dan proteksi lebih lama.²⁴

Review oleh Hedge dan Gore, mengungkapkan bahwa di Cina, vaksin hidup memiliki efektivitas 80% untuk dosis tunggal dan 97,5% dengan 2 dosis. Di Nepal, perkiraan efektivitas >98%, dapat dicapai setelah 2 minggu vaksinasi dan 96,2% dalam 5 tahun setelah dosis tunggal. Di India, studi kasus kontrol menunjukkan efektivitas hanya sebesar 79%.²⁵

Refleksi nyata efektivitas vaksinasi adalah penurunan kasus klinis. Vaksinasi JE sudah

menurunkan jumlah kasus *acute encephalitis syndrome (AES)* di beberapa negara dan wilayah, meliputi Cina,^{26,27} India,²⁸ Jepang,^{29,30} Malaysia,³¹ Nepal,^{32,33} Korea Selatan,³⁴ Sri Lanka,³⁵ Taiwan,^{36,37} dan Thailand.³⁸ Pengenalan vaksin JE menurunkan morbiditas di Cina 97% dari tahun 1997 hingga 2005.²⁶ Di Nepal, penurunan JE 72% dan AES 58% selama 5 tahun.³³ Diperkirakan kasus JE turun 84% dan kematian turun 92%.³⁹

Beberapa studi menyelidiki keuntungan vaksinasi dalam menyelamatkan hidup, mengurangi biaya pengobatan, perawatan disabilitas, dan penghasilan masa depan.²⁵ Di Thailand, prediksi penghematan biaya per kasus sekitar 70.000 dolar.⁴⁰ Vaksinasi dapat mencegah lebih dari 400 kasus JE dan lebih dari 100 kematian akibat JE, menyelamatkan 6.500 disabilitas dan 0,3-0,5 juta dolar per 100.000 orang di Shanghai.⁴¹ Di Cambodia, vaksinasi diperkirakan mencegah hingga 2.888 kasus JE, 376 kematian, dan 2.354 disabilitas; strategi vaksinasi berupa vaksinasi rutin umur 9 bulan, kampanye 1-5 tahun dan vaksinasi rutin, kampanye umur 1-10 tahun dan vaksinasi rutin, berpotensi menghemat biaya berturut-turut 21.84,34.89, 52.85 dolar per *disability-adjusted life years (DALY)*; jika secara rutin dengan kampanye atau digabungkan dengan imunisasi, dapat menghemat total

Tabel 3. Reaksi pada hari ke 8-28 setelah vaksinasi.²²

	Usia 2 tahun (n =151)		Usia 5 tahun (n =154)	
	n	%	n	%
Konjungtivitis	1	0,7	0	0
Mata bengkak	0	0	1	0,6
Ocular hyperaemia	1	0,7	0	0
Demam	16	10,6	17	11
Kejang demam	2	1,3	0	0
Blister	1	0,7	1	0,6
Pruritus	0	0	1	0,6
Rash	0	0	1	0,6
Rash papular	0	0	1	0,6
Rash pruritic	1	0,7	1	0,6
Urtikaria	2	1,3	1	0,6

Tabel 4. Titer antibodi yang diobservasi dan diprediksi²⁴

	Seroproteksi	
	Observasi (%)	Prediksi (%)
28 hari	97,9	99,8
6 bulan	96,8	98,4
1 tahun	94,7	97,5
2 tahun	90,1	97,1
3 tahun	96,5	96,4
4 tahun	98,2	95,6
5 tahun	93,3	94,7



1,6 juta dolar.⁴² Vaksinasi JE di Bali, Indonesia, telah diprediksi menghemat 700 dolar per kasus dan 31 dolar per DALY.⁴³ Analisis lebih komprehensif untuk 14 negara endemik untuk periode 2007-2021 memperkirakan bahwa kampanye dan imunisasi rutin akan menghasilkan penurunan 193.676 kasus, 43.446 kematian, dan 77.470 kasus dengan gejala sisa, mengurangi 6.622.932 disabilitas, dan menghemat sekitar 19 juta dolar

dalam biaya rumah sakit pada kasus akut, sehingga vaksin JE dinilai efektif dan sangat bermanfaat.²⁵

SIMPULAN

Japanese encephalitis (JE) merupakan penyakit virus yang disebarkan oleh nyamuk yang dapat menyerang berbagai umur; Indonesia merupakan daerah endemis JE. Minimnya pemeriksaan diagnostik dan pengobatan

dapat menimbulkan komplikasi serius hingga kematian jika tidak terdeteksi dengan baik, terutama pada anak-anak. Peran vaksinasi sangat penting dalam pencegahan agar dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas terutama pada anak. Vaksin memiliki tingkat proteksi yang cukup tinggi dan jangka waktu yang lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang H, Liang G. Epidemiology of Japanese encephalitis: Past, present, and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:435-48.
2. Malhotra S, Sharma S, Hans C. Japanese encephalitis and its epidemiology. *J Infect Dis Ther.* 2015;3:5.
3. Yoshida M, Igarashi A, Suwendra P, Inada K, Maha MS, Kari K, et al. The first report on human cases serologically diagnosed as Japanese encephalitis in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30(4):698-706
4. Kari K, Liu W, Gautama K, Mammen MP Jr, Clemens JD, Nisalak A, et al. A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia. *BMC Med.* 2006;4:8
5. Putra PJ, Kari IK. Manifestasi klinis dan faktor-faktor yang berhubungan dengan *Japanese Encephalitis* di RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri.* 2007;8:15-20.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Japanese encephalitis berkorelasi dengan banyaknya area persawahan, peternakan babi dan burung rawa. *Kemendes RI [Internet].* 2017 [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/17040400003/japanese-encephalitis-disease-correlates-with-numbers-of-rice-field-area-pig-farms-and-wading-birds.html>.
7. Puspongoro H, Sitaresmi MN, Hartoyo E. Japanese ensefalitis. In: Ranuh IGNG, Hadinegoro SRS, Kartasasmita CB, Ismoedijanto, Soedjatmiko, Gunardi H, et al, editors. *Pedoman Imunisasi di Indonesia.* 6th ed. Jakarta: IDAI; 2017. p. 385-91.
8. Hills SL, Rabe IB, Fischer M. Infectious diseases related to travel. In: Brunette GW, editor. *CDC Health Information for International Travel 2016.* USA: Oxford University Press; 2016.
9. Kakoti G, Dutta P, Das BR, Borah J, Mahanta J. Clinical profile and outcome of Japanese encephalitis in children admitted with acute encephalitis syndrome. *BioMed Res Int.* 2013;2013:152656.
10. Directorate of National Vector-Borne Disease Control Programme. Guidelines for surveillance of acute encephalitis syndrome (with special reference to Japanese encephalitis). India: Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2006.
11. Batchelor P, Petersen K. Japanese encephalitis: A review of clinical guidelines and vaccine availability in Asia. *Trop Dis. Travel Med Vaccines.* 2015;1:11.
12. World Health Organization. International travel and health: Japanese encephalitis. WHO [Internet]. 2018. [cited 2018 May 1]. Available from: http://www.who.int/ith/vaccines/japanese_encephalitis/en/.
13. Chen H, Chang J, Tang R. Current recommendations for the Japanese encephalitis vaccine. *J Chinese Med Assoc.* 2015;78:271-5.
14. MIMS Indonesia. Vaccine, Japanese encephalitis. MIMS [Internet]. 2018 [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/vaccine,%20japanese%20encephalitis>.
15. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jadwal imunisasi 2017. IDAI [Internet]. 2017 [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.idai.or.id/artikel/klinik/imunisasi/jadwal-imunisasi-2017>.
16. Australian Government Department of Health. Japanese encephalitis. In: *Australian Immunisation Handbook.* Australian Technical Advisory Group on Immunisation [Internet]. 2015 [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-8>.
17. Chotpitayasonondh T, Pruekprasert P, Puthanakit T, Pancharoen C, Tangsathapornpong A, Oberdorfer P, et al. Post-licensure, phase IV, safety study of a live attenuated Japanese encephalitis recombinant vaccine in children in Thailand. *Vaccine.* 2017;35:299-304.
18. Feroldi E, Pancharoen C, Kosalaraksa P, Watanaveeradej V, Phirangkul K, Capeding MR, et al. Single-dose, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children aged 12-18 months: Randomized, controlled phase 3 immunogenicity and safety trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:929-37.
19. Wang Y, Dong D, Cheng G, Zuo S, Liu D, Du X. Post-marketing surveillance of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine safety in China. *Vaccine* 2014;32:5875-9.
20. Schuller E, Klingler A, Dubischar-Kastner K, Dewasthaly S, Muller Z. Safety profile of the Vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine IXIARO((R)). *Vaccine* 2011;29:8669-76.
21. Kim DS, Houillon G, Jang GC, Cha SH, Choi SH, Lee J, et al. A randomized study of the immunogenicity and safety of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in comparison with SA14-14-2 vaccine in children in the Republic of Korea. *Human Vaccines Immunotherapeutics.* 2014;10:9.
22. Wijesinghe PR, Abeyasinghe N, Yoksan S, Yaou Y, Zhou, B, Zhang L, et al. Immunogenicity of live attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine among Sri Lankan children with previous receipt of inactivated JE vaccine. *Vaccine* 2016;34:5923-28.
23. Therapeutic Goods Administration. Australian public assessment report for Japanese encephalitis Chimeric virus. AusPAR. 2010
24. Desai K, Coudeville L, Bailleux F. Modelling the long-term persistence of neutralizing antibody in adults after one dose of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine. *Vaccine.* 2012;30:2510-5.
25. Hedge NR, Gore MM. Japanese encephalitis vaccines: Immunogenicity, protective efficacy, effectiveness, and impact on the burden of disease. *Human Vaccines Immunotherapeutics.* 2017;13:1320-37.
26. Wang H, Li Y, Liang X, Liang G. Japanese encephalitis in mainland China. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62:331-6. PMID:19762980
27. Zhang L, Luan RS, Jiang F, Rui LP, Liu M, Li YX, et al. Epidemiological characteristics of Japanese encephalitis in Guizhou Province, China, 1971-2009. *Biomed Environ Sci.* 2012;25:297-304. PMID:22840580



28. Ranjan P, Gore M, Selvaraju S, Kushwaha KP, Srivastava DK, Murhekar M. Changes in acute encephalitis syndrome incidence after introduction of Japanese encephalitis vaccine in a region in India. *J Infect* 2014;69:200-2; PMID:24657663; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.03.013>
29. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, et al. Vaccine preventable diseases surveillance program of Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:333-8. PMID:18806337
30. Satou K, Nishiura H. Evidence of the partial effects of inactivated Japanese encephalitis vaccination: Analysis of previous outbreaks in Japan from 1953 to 1960. *Ann Epidemiol.* 2007;17:271-7; PMID:17300956. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.10.003>
31. Impoinvil DE, Ooi MH, Diggle PJ, Caminade C, Cardoso MJ, Morse AP, et al. The effect of vaccination coverage and climate on Japanese encephalitis in Sarawak, Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:2334; PMID:23951373; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002334>
32. Dumre SP, Shakya G, Na-Bangchang K, Eursitthichai V, Rudi Grams H, Upreti SR, et al. Dengue virus and Japanese encephalitis virus epidemiological shifts in Nepal: A case of opposing trends. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:677-80; PMID:23419366; <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0436>
33. Upreti SR, Janusz KB, Schluter WW, Bichha RP, Shakya G, Biggerstaff BJ, et al. Estimation of the impact of a Japanese encephalitis immunization program with live, attenuated SA 14-14-2 vaccine in Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:464-8. PMID:23358643; <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0196>
34. Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1993; 42(RR-1):1-15
35. De Alwis KN, Abeysinghe MR, Wickramasinghe AR, Wijesinghe PR. A cohort event monitoring to determine the adverse events following administration of mouse brain derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine in an endemic district in Sri Lanka. *Vaccine* 2014; 32:924-30; PMID:24406391; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.047>
36. Okuno T, Tseng PT, Hsu ST, Huang CT, Kuo CC. Japanese encephalitis surveillance in China (Province of Taiwan) during 1968–1971. II. Age-specific incidence in connection with Japanese encephalitis vaccination program. *Jpn J Med Sci Biol.* 1975; 28:255-67; PMID:180320; <https://doi.org/10.7883/yoken1952.28.255>
37. Hsu LC, Chen YJ, Hsu FK, Huang JH, Chang CM, Chou P, et al. The incidence of Japanese encephalitis in Taiwan – a population-based study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e3030; PMID:25058573; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003030>
38. Hombach J, Barrett AD, Cardoso MJ, Deubel V, Guzman M, Kurane I, et al. Review on flavivirus vaccine development. Proc. Meeting jointly organized by the World Health Organization and the Thai Ministry of Public Health, 26–27 April 2004, Bangkok, Thailand. *Vaccine* 2005;23:2689-95; PMID:15841565; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.11.040>
39. Wierzba TF, Ghimire P, Malla S, Banerjee MK, Shrestha S, Khanal B, et al. Laboratory-based Japanese encephalitis surveillance in Nepal and the implications for a national immunization strategy. *Am J Trop Hyg.* 2008; 78:1002-6
40. Siraprasiri T, Sawaddiwudhipong W, Rojanasuphot S. Cost benefit analysis of Japanese encephalitis vaccination program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28:143-8. PMID:9322297
41. Ding D, Kilgore PE, Clemens JD, Wei L, Zhi-Yi X. Cost-effectiveness of routine immunization to control Japanese encephalitis in Shanghai, China. *Bull World Health Org.* 2003; 81:334-42. PMID:12856051
42. Touch S, Suraratdecha C, Samnang C, Heng S, Gazley L, Huch C, et al. A cost-effectiveness analysis of Japanese encephalitis vaccine in Cambodia. *Vaccine* 2010;28:4593-9; PMID:20470803; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.086>
43. Liu W, Clemens JD, Kari K, Xu ZY. Cost-effectiveness of Japanese encephalitis (JE) immunization in Bali, Indonesia. *Vaccine* 2008;26:4456-60; PMID:18602436; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.050>