

# KAJIAN ENCEPHALOPATHY PADA RUMINANSIA UNTUK MENGANTISIPASI PENYAKIT BOVINE SPONGIOFORM ENCEPHALOPATHY

YULVIAN SANI dan INDRANINGSIH

Balai Penelitian Veteriner Jl. R.E. Martadinata 30 – Bogor 16114

## ABSTRAK

*Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE) adalah penyakit yang bersifat progresif menyerang system syaraf pusat (central nervous system/CNS) pada sapi dewasa umur antara 2 – 8 tahun. Penyakit ini dapat diakhiri dengan kematian ternak. Etiologi penyakit ini masih dalam perdebatan dan belum diketahui secara pasti. Pada awalnya penyakit ini diduga akibat paparan sapi oleh agen *scrapie-like virus* yang terdapat di dalam tepung tulang atau tepung daging sebagai pakan *meat bone meal* (MBM), kemudian berkembang menjadi penyakit prion dan akibat penyakit lain seperti keracunan organofosfat, chronic wasting disease dan genetik. Encephalopathy dan prion abnormal (PrP<sup>sc</sup> dan PrP<sup>res</sup>) merupakan indikator utama untuk penyakit prion, yang termasuk didalamnya penyakit BSE. Indonesia sampai saat ini masih dinyatakan bebas dari penyakit BSE, akan tetapi Indonesia pernah mengimpor produk MBM dan produk ternak dari negara yang terinfeksi penyakit BSE sebelum tahun 1996 serta beberapa penyakit penyebab encephalopathy dapat dijumpai di Indonesia. Selain itu, petugas kesehatan hewan dan laboratorium diagnostik di Indonesia belum berpengalaman di dalam mendiagnosa penyakit BSE. Oleh karena itu penyakit ini dibahas untuk mengantisipasi kemungkinan masuknya atau berjangkitnya penyakit BSE di Indonesia.

**Kata Kunci:** Encephalopathy, ruminansia, antisipasi, *Bovine Spongiform Encephalopathy*

## PENDAHULUAN

*Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE) adalah penyakit yang bersifat progresif menyerang system syaraf pusat (central nervous system/CNS) pada sapi dewasa. Penyakit ini juga dikenal sebagai penyakit sapi gila atau *mad cow* yang pada umumnya menyerang pada sapi dewasa berumur 2 – 8 tahun dan sapi perah jenis Frisien Holstein lebih peka terhadap penyakit ini (BRADLEY dan WILESMITH, 1993). Etiologi penyakit masih dalam perdebatan dimana penyebab utamanya belum dapat diketahui secara pasti. Studi epidemiologi yang dilakukan oleh WILESMITH *et al* (1988; 1991) melaporkan bahwa penyakit BSE disebabkan karena terserangnya sapi oleh agen *scrapie-like* yang terbawa melalui protein pakan ternak berupa tepung tulang dan daging (*meat and bone meal*/MBM). Namun terdapat variasi geografis (antara dataran tinggi dan rendah) terhadap kejadian penyakit yang tidak konsisten dengan penggunaan pakan ternak tersebut. Kemudian berkembang pendapat bahwa prion (PrP) merupakan indikator utama

dalam mendeteksi kejadian BSE. Prion (PrP<sup>c</sup>) adalah prion protein isoform normal yang terdapat di dalam sel tubuh. PrP<sup>c</sup> yang dapat berubah menjadi infeksius bila mengalami mutasi menjadi PrP<sup>sc</sup> maupun PrP<sup>res</sup> pada hewan penderita spongiform encephalopathy (HOPE *et al.*, 1988; BRADLEY dan WILESMITH, 1993). Beberapa tahun terakhir ini muncul pendapat bahwa prion (PrP<sup>sc</sup> dan PrP<sup>res</sup>) pernah terdeteksi dari hewan yang mengalami keracunan organofosfat, *chronic wasting disease* (CWD) keracunan tanaman, *milk fever*, penyakit Kuru, dan Crutzfeldt-Jakob disease (CJD) (PURDEY, 1992).

Indonesia sampai saat ini masih dinyatakan bebas dari penyakit BSE dan penyakit tersebut dikategorikan sebagai penyakit eksotik. Wabah penyakit BSE di Eropa (Inggris, Belanda dan Perancis) khususnya Inggris perlu mendapatkan perhatian mengingat negara tersebut pernah menjadi salah satu pemasok utama untuk ternak, produknya dan pakan ternak bagi Indonesia. Oleh karena itu, agen penyakit BSE dikhawatirkan dapat terikut masuk ke wilayah Indonesia bila pengawasan terhadap impor ternak beserta produknya tidak

dilakukan secara baik. Disamping itu, petugas kesehatan hewan di Indonesia belum berpengalaman dalam mendiagnosa penyakit ini. Oleh karena itu perlu mempelajari penyakit secara komprehensif sehingga pengawasan dini dapat dilakukan dengan baik. Deteksi dini BSE adalah penting karena akan memudahkan pengendalian dan pemberantasan penyakit sesegera mungkin dan surveilen yang efektif tergantung kepada petugas lapangan dan diagnosis laboratorium yang telah terbiasa dengan perubahan-perubahan klinis dan mikroskopis dari penyakit BSE serta laporan-laporan terhadap kasus-kasus yang mencurigai terhadap BSE.

### DIAGNOSIS BOVINE SPONGIOFORM ENCEPHALOPATHY

Encephalopathy adalah kelainan patologis pada jaringan otak yang digambarkan berupa degenerasi dan nekrosis sistem syaraf pusat. Kelainan encephalopathy merupakan salah satu kelainan patologis yang karakteristik pada kasus penyakit BSE. Berbagai penyebab dapat menimbulkan kelainan encephalopathy, antara lain keracunan organofosfat (SHERMAN, 1999; COOKSON, 2001; PURDEY, 1996), *milk fever* (FORSLUND *et al.*, 1983), tanaman beracun (SEAWRIGHT *et al.*, 1998), *chronic wasting disease* (STEGELMEIER, komunikasi pribadi), Kuru dan agen mikroorganisme seperti virus, bakteri dan parasit (DAVIS *et al.*, 1991). Sedangkan prion (PrP<sup>sc</sup> maupun PrP<sup>res</sup>) merupakan indikator utama untuk menetapkan diagnosa penyakit (HOPE *et al.*, 1988; BRADLEY dan WILESMITH, 1993). Dari beberapa kelainan encephalopathy, prion tersebut pernah terdeteksi dari hewan yang mengalami keracunan organofosfat, *chronic wasting disease*, keracunan tanaman, *milk fever*, penyakit Kuru dan CJD (PURDEY, 1992).

#### Gejala klinis

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) dapat dibedakan secara klinis dari gejala neurologik yang khas (WILESMITH *et al.*, 1988; WINTER *et al.*, 1989). Gejala klinis umumnya berupa perubahan tingkah laku dan temperamen berupa mudah terkejut, gugup dan ketakutan (WILESMITH *et al.*, 1988). Kemudian

terjadi perubahan postur tubuh dan gerakan, seperti ataksia kaki depan, tremor, mudah terjatuh dan bentuk kepala yang abnormal. Hewan masih dapat makan tetapi sangat cepat kehilangan berat badan dan menunjukkan gejala kyposis. Hewan yang terinfeksi akan terlihat sangat peka terhadap suara dan sentuhan, menendang, gerakan berlebihan pada telinga dan menjilat hidung. Gejala ini akan berakhir dengan inkoordinasi, paresis dan paralysis.

Gambaran klinis yang dapat mendiferensiasi BSE adalah peradangan pada CNS akibat infeksi viral dan bakterial (SCOTT *et al.*, 1990b). Namun demikian gejala klinis tersebut tidak mampu mengkonfirmasi diagnosa terhadap penyakit BSE, karena banyak penyakit lain yang menunjukkan gejala klinis yang sama seperti keracunan, infeksi viral dan bakterial.

#### Patologi

Tidak terdapat lesio yang spesifik untuk penyakit BSE. Kelainan makroskopis seperti abrasi, laserasi dan kontusio pada otak merupakan perubahan patologis sekunder akibat hewan terinfeksi mengalami inkoordinasi dan gangguan syaraf lokomotor lainnya. Sebaliknya, lesio mikroskopis pada jaringan sistem syaraf pusat merupakan kelainan yang sangat spesifik dan dianggap patognomonis (HOPE *et al.*, 1988; WELLS *et al.*, 1989). WELLS *et al.* (1987) dan DAVIS *et al.* (1991) melaporkan bahwa kelainan histopatologis ditandai dengan degenerasi pada *grey matter* batang otak baik secara bilateral maupun simetris yang terdiri dari vakuolisasi dan mikrokavitasi neuropil. Vakuolisasi neuronal perikarya dapat dijumpai pada beberapa inti sel batang otak, khususnya pada bagian dorsal nucleus dari *nervus vagus*, bentukan retikular dan nuclei vestibular. Gliosis kadang-kadang dapat terlihat pada jaringan otak tersebut.

Tingkat kerusakan jaringan otak bervariasi diantara hewan dan bagian otak yang diperiksa. Lesio pada penyakit BSE sering terjadi pada *nucleus tractus* yang terpisah (soliter) dan tractus spinal dari syaraf *trigeminus*. Nuclei tersebut terdapat dalam daerah obex dari medulla oblongata. Sehingga, obex menjadi lokasi pada otak yang sangat penting untuk

diagnosis histologis penyakit BSE. Cerebellar pediculus dan mesencephalon merupakan bagian penting lainnya dari otak untuk melakukan pengamatan histologis terhadap infeksi BSE.

#### ANTISIPASI KEJADIAN PENYAKIT BOVINE SPONGIOFORM ENCEPHALOPATHY

Pada tahun 1996 hipotesis tentang konsumsi MBM asal sapi terinfeksi penyakit BSE diragukan sebagai penyebab timbulnya penyakit tersebut (PURDEY, 1996). Keraguan tersebut didasari karena penggunaan MBM sebagai pakan ternak sebenarnya telah dilarang di Inggris dan Eropa daratan, namun wabah BSE masih tetap timbul dengan kasus kejadian yang cukup tinggi di negara-negara tersebut. PURDEY (1996) menambahkan bahwa munculnya penyakit BSE di Inggris disebabkan karena penggunaan pestisida golongan organofosfat (phosmet) yang berlebihan untuk mengobati penyakit kulit pada ternak sehingga phthalimide (pestisida golongan OP) pada dosis tinggi dianggap sebagai pemicu utama terjadinya deformasi prion protein yang mengakibatkan terjadinya wabah BSE. Kejadian yang sama juga pernah dilaporkan bahwa pengobatan dermatitis dengan hexachlorophene pada manusia menimbulkan absorpsi pada janin sehingga menimbulkan gejala vacuolar encephalopathy yang mirip dengan BSE (BOOTHBY, 1988).

Berdasarkan berita yang disampaikan oleh KOMPAS (2003) bahwa telah terjadi kematian sapi perah sebanyak 400 ekor tanpa diketahui penyebabnya antara bulan Nopember 2002 – Maret 2003 di Lembang, Jawa Barat. Kunjungan lapangan selanjutnya dilakukan pada bulan April 2004 untuk mempelajari penyebab-penyebab kematian sapi perah tersebut. Hasil pengamatan lapangan ternyata hanya 223 ekor sapi perah yang mengalami kematian selama 7 bulan antara September 2002 – Maret 2003 (DINAS PETERNAKAN JAWA BARAT, komunikasi pribadi). Sementara itu, 167 ekor sapi lainnya disebabkan karena dipotong paksa. Rangkuman hasil diagnosa yang dilakukan oleh Dinas Peternakan Propinsi Jawa Barat terhadap 223 ekor sapi perah tersebut tertera pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 diatas terlihat bahwa dua diantara penyebab kematian sapi tersebut pernah dilaporkan terdeteksi prion penyebab BSE yaitu *milk fever* dan keracunan (DAVIS *et al.*, 1991). Sehubungan dengan kasus keracunan tersebut, INDRANINGSIH dan SANI (2006) melakukan studi retrospektif untuk mempelajari penyebab keracunan dengan melakukan koleksi sampel lapangan yang terdiri dari pakan ternak (hijauan dan konsentrat), serum dan jaringan otak. Hasil analisis laboratorium terhadap pakan ternak (Tabel 2) menunjukkan bahwa residu pestisida dari kedua golongan organoklorin (OC) dan organofosfat (OP) terdeteksi pada seluruh sampel pakan ternak. Rataan total residu

**Tabel 1.** Hasil diagnosa penyebab kematian sapi perah selama bulan September 2002 – Maret 2003\*.

Diagnosa	Jumlah kematian (ekor)	Mortalitas (%)
Displasia abomasum	49	21,99
Tympani	36	16,15
<i>Milk fever</i>	29	13,00
Abses	24	10,77
Keracunan	22	9,82
Ketosis	11	4,94
Lain-lain <sup>*)</sup>	52	23,33
Jumlah	223	100

Keterangan:

\*) Termasuk enteritis, gastritis, gastroenteritis, pericarditis dan lain- lain yang masing-masing berjumlah 1 – 6 ekor.

Data diolah dari Laporan DINAS PETERNAKAN JAWA BARAT

**Tabel 2.** Konsentrasi total residu pestisida dalam pakan sapi perah di Lembang, Jawa Barat.

Parameter	Hijauan ( <i>n</i> = 19)			Pakan Jadi ( <i>n</i> = 6)		
	Total residu per golongan		Total residu	Total residu per golongan		Total residu
	Organokhlorin	Organofosfat		Organokhlorin	Organofosfat	
n-positip	16	9	16	6	6	6
χ-positip	22,2	35,5	57,7	1,8	12,0	13,8
Rata-rata	18,7	16,8	35,5	1,8	12,0	13,8
Kisaran	0 – 133,9	0 – 106,8	0 – 172,9	0,2 – 3,9	1 – 32,5	1,2–35,3

pestisida dalam pakan hijauan (35,5 ppb) lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrat (13,8 ppb). Selanjutnya total residu OC (18,7 ppb) lebih tinggi dibandingkan dengan OP (16,8 ppb) pada sampel hijauan pakan, akan tetapi sebaliknya residu OP (12,0 ppb) lebih tinggi daripada OC (1,8 ppb) pada konsentrat. Hal ini menunjukkan bahwa pestisida golongan OC mendominasi pencemaran pada hijauan dibanding OP, yang kemungkinan disebabkan adanya pencemaran pada tanah di lingkungan peternakan mengingat senyawa ini sulit mengalami degradasi. Sementara itu OP lebih banyak dijumpai pada konsentrat karena dalam proses penyimpanan pakan menggunakan pestisida sebagai anti rayap.

Hasil analisis yang sama juga ditemukan pada sampel serum dan jaringan otak sapi (Tabel 3) yang menunjukkan bahwa rata-rata total residu pestisida golongan OP (85,6 dan 22,7 ppb) lebih tinggi daripada golongan OC (16,7 dan 5,1 ppb) pada sampel serum dan jaringan otak tersebut. Meskipun konsentrasi pestisida yang terdeteksi dari serum masih dalam batas aman untuk kesehatan ternak karena masih berada dibawah nilai LD<sub>50</sub> (SEAWRIGHT, 1989), namun terdapat terdapat satu sampel serum memiliki kadar residu pestisida OC melebihi nilai LD<sub>50</sub> yaitu heptaklor (178,4 ppb) dan dua sampel serum oleh golongan OP yaitu diazinon (594,6 ppb) dan CPM (420,7 ppb). Untuk ketiga sapi tersebut menjadi perhatian utama karena dapat terjadi keracunan pestisida yang dapat menimbulkan gangguan sistem syaraf pusat. Efek toksik OC umumnya terjadi secara kronis karena sulit didegradasi baik di dalam tubuh maupun alam bebas. Organoklorin cenderung bereaksi dengan serabut syaraf motor dan sensori sehingga yang sering menimbulkan

gejala tremor otot halus (RADELEFF, 1970). Gejala klinis keracunan OC meliputi stimulasi dan depresi sistem syaraf pusat yang dikenal dengan tipe neuromuskuler (SEAWRIGHT, 1989). Sebaliknya golongan OP sangat cepat dimetabolisme dan diekskresikan, sehingga keracunan subakut dan kronik jarang terjadi. Sehubungan dengan terjadinya hambatan pada enzim asetilkolin esterase, maka pengaruh OP dapat bersifat kumulatif akibat pemaparan yang berlangsung lama. Efek toksik golongan OP terjadi pada susunan syaraf pusat melalui hambatan pelepasan enzim esterase yang dapat menimbulkan hidrolisa pada asetilkolin (SEAWRIGHT, 1989).

Sementara itu, rata-rata konsentrasi total residu OP (22,7 ppb) dalam jaringan otak lebih tinggi dibandingkan dengan OC (5,1 ppb). Tingkat rata-rata total residu pestisida tersebut diperkirakan tidak menimbulkan gejala keracunan mengingat setiap jenis pestisida yang terdeteksi masih berada dibawah nilai LD<sub>50</sub> (SEAWRIGHT, 1989). Namun demikian terdapat tiga ekor sapi perah yang memiliki rata-rata total residu OP yang cukup tinggi pada jaringan otak dengan kisaran antara 51,9 – 222,4 ppb.

SANI dan INDRANINGSIH (2006a) melaporkan bahwa secara histopatologis telah ditemukan kelainan encephalopathy pada sampel jaringan otak sapi perah yang dikoleksi sebanyak 26 sampel otak dari rumah potong hewan setempat di Lembang, Jawa Barat. Perubahan mikroskopis meliputi vakuolisasi jaringan ekstraseluler otak; fokal nekrosis; perdarahan; dilatasi basement membrane pada pembuluh darah; khromatolysis, pyknosis dan lysis sel neuron; pyknosis dan lysis dari inti sel neuron dan myelinasi. Infiltrasi sel radang tidak dijumpai pada seluruh sampel otak.

**Tabel 3.** Konsentrasi total residu pestisida dalam serum dan jaringan otak sapi perah di Lembang, Jawa Barat

Parameter	Serum (n = 31)			Otak (n = 25)		
	Total residu per golongan		Total residu	Total residu per golongan		Total residu
	Organoklorin	Organofosfat		Organoklorin	Organofosfat	
n-positif	30 (96,8%)	16 (51,6%)	30	17 (68%)	9 (36%)	18
χ-positif	17,3	165,9	183,2	7,6	63,1	70,7
Rata-rata	16,7	85,6	102,3	5,1	22,7	27,8
Kisaran	0,6 - 189,1	1,7 - 594,6	0,6 - 611,2	0,006 - 37,5	11,6 - 222,4	0,006 - 259,9

Kerusakan sel neuron berupa nucleolysis, chromatolysis dan vakuolisasi merupakan indikasi terjadinya spongioform pada ternak-ternak yang terpapar pestisida. Untuk mengetahui apakah encephalopathy yang ditemukan dari penelitian ini, perlu melakukan penelitian lebih mendalam terutama dengan menerapkan berbagai teknik pewarnaan histologis, imunohistokimia dan mengidentifikasi keberadaan prion abnormal. Sementara itu, penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan dalam rangka mempelajari keberadaan penyakit yang disebabkan Prion (*Prion Diseases*) yang meliputi BSE, transmissible spongioform encephalopathy, CWD dan lain-lain. Kelainan yang sama juga dijumpai pada sapi potong yang diberi pakan jerami padi di Sukamandi, Jawa Barat dengan gejala klinis berupa kekurusan dan gangguan syaraf (SANI dan INDRANINGSIH, 2006b). Residu pestisida baik dari golongan OC maupun OP terdeteksi pada jerami padi dan serum sapi potong. Gejala klinis menyerupai penyakit *chronic wasting disease*, akan tetapi kelainan mikroskopis pada jaringan otak tidak dilakukan pemeriksaan histologis terhadap sapi yang dijumpai mati selama pengamatan.

Selanjutnya encephalopathy dipelajari secara laboratorik dengan mengintoksikasi tikus putih (Wistar) dewasa sebanyak 72 ekor dengan klorpirifos metil (organofosfat) sebanyak dua kali setiap minggunya (SANI dan INDRANINGSIH, 2006b). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa intoksikasi dengan klorpirifos metil pada tikus tidak menimbulkan pengaruh yang nyata terhadap kenaikan bobot hidup (bb) tikus. Perlakuan dengan chlorpyrifos methyl (CPM) sebesar 1/5 LD<sub>50</sub> (18,75 mg/kg bb) mengakibatkan penurunan laju pertumbuhan bobot hidup selama minggu pertama penyuntikan dan kembali tumbuh

normal pada minggu berikutnya. Sebaliknya kelompok kontrol tumbuh secara normal dan tidak menunjukkan gejala klinis, kelainan patologis-anatomis maupun histopatologis yang spesifik terhadap keracunan pestisida golongan organofosfat.

Gejala klinis umumnya berupa kekurusan, lemah, ataksia, kyposis, bulu kusam dan berdiri, serta bintik putih dan/atau warna putih pada bola mata. Setelah intoksikasi dihentikan terlihat adanya pertambahan bobot hidup normal pada tikus yang dapat bertahan hidup selama perlakuan. Perubahan patologis anatomis terlihat pada organ hati, ginjal, otak dan mata berupa pembengkakan limpa, pembengkakan hati, kerapuhan dan nekrosis bagian permukaan hati, hiperemia dan petichiae pada ginjal, hiperemia otak, dan nekrosis bola mata. Secara mikroskopis kerusakan jaringan otak meliputi vakuolisasi, fokal nekrosis, hemoragi, nekrosis sel neuron dan chromatolysis.

#### **POLA PENGENDALIAN DALAM RANGKA MENGANTISIPASI PENYAKIT BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY**

Indonesia sampai saat ini masih dinyatakan bebas dari penyakit BSE, akan tetapi Indonesia pernah mengimpor produk MBM dan produk ternak dari negara yang terinfeksi penyakit BSE sebelum tahun 1996. Disamping itu, petugas kesehatan hewan di Indonesia belum berpengalaman di dalam mendiagnosa penyakit tersebut. Investigasi yang mendalam tentang penyakit ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Oleh karena perlu mempertimbangkan pola-pola pengendalian penyakit tersebut agar tidak masuk atau tidak berjangkit di Indonesia.

Bovine spongiform encephalopathy dapat didiagnosa berdasarkan gejala klinis dan kelainan-kelainan patologis yang khas. Dampak penyakit BSE adalah sangat nyata terhadap faktor sosial ekonomi. Meskipun penyakit tidak pernah muncul di Indonesia sampai saat ini; petugas kesehatan hewan, laboratorium kesehatan hewan dan patologis harus memiliki pengalaman tentang gejala-gejala khas dari penyakit tersebut. Disamping teknik diagnosa yang akurat perlu dikembangkan untuk mengantisipasi penyakit BSE. Beberapa teknologi diagnosa dapat diterapkan untuk mendeteksi penyakit ini, antara lain teknik immunohistochemistry, bioassay, histopatologi, Western blotting dan ELISA (NOVAKOFSKI *et al.*, 2005). Disamping itu, saat ini sudah tersedia kit diagnostik komersial yang pada umumnya berdasarkan reaksi imunologis (NOVAKOFSKI *et al.*, 2005).

Untuk mengurangi resiko masuknya penyakit BSE ke Indonesia, maka perlu melakukan surveilans dan monitoring penyakit secara komprehensif, melaksanakan pelarangan impor ternak ruminansia hidup, produk ternak dan MBM dari negara-negara yang terinfeksi. Selanjutnya perlu dilakukan penyebaran informasi mengenai penyakit BSE kepada masyarakat veteriner dan industri ternak ruminansia agar dapat membantu pelaksanaan kegiatan surveilans dan monitoring penyakit tersebut. Peraturan-peraturan kesehatan harus ditempatkan pada posisi utama dalam mengantisipasi penyakit BSE.

#### DAFTAR PUSTAKA

- BOOTHBY, C.B. 1988. Bovine spongiform encephalopathy: possible toxicity link?. *Vet. Rec.* 122 : 95
- BRADLEY, R., and J.W. WILESMITH. 1993. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Brit. Med. Bull.* 49 (4): 932 – 959.
- COOKSON, C. 2001. Mad Cow Disease: Where did it come from. <http://www.sheepandgoat.com/antheltable.html>
- DAVIS, A.J., A.L. JENNY and L.D. MILLER, 1991. Diagnostic characteristic of bovine spongiform encephalopathy. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7: 266 – 271.
- FORSLUND, K., C. BJÖRKMANN and M. ABRAHAMSSON. 1983. Cholinesterase levels in blood plasma and erythrocytes from calves, normal delivering cows and cows suffering from parturient paresis. *Acta. Vet. Scand.* 24: 185 – 199.
- HOPE, J., L.J.D. REEKIE, N. HUNTER, G. MULTIHAUP, K. BEYREUTHER, H. WHITE, A.C. SCOTT, M.J. STACK, M. DAWSON and G.A.H. WELLS. 1988. Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie-associated protein. *Nature* 336: 390 – 392.
- INDRANINGSIH dan Y. SANI, 2006. Residu pestisida pada jaringan otak sapi perah. *JITV* 11 (1): (*in press*).
- KOMPAS, 2003. Kematian massal sapi perah di Lembang. 7 April 2003.
- NOVAKOFSKI, J., M.S. BREWER, N. MATEUS-PINILLA, J. KILLEFER and R.H. MCCUSKER. 2005. Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy. *J. Anim. Sci.* 83: 1455 – 1476.
- PURDEY, M., 1996. Organophosphate theory of BSE. *Med. Hypotheses* 46 (5): 445 – 454.
- PURDEY, M., 1992. Mad Cows and Warble Flies: A link between BSE and organophosphates?. *The Ecologist.* 22(2): 52 – 57.
- RADELEFF, 1970. Veterinary toxicology. 2<sup>nd</sup> ed., Lea and Febiger, Philadelphia. Pp: 198-206.
- SANI, Y. dan INDRANINGSIH, 2006a. Kasus keracunan pestisida golongan organofosfat pada sapi Peranakan Onggole di Sukamandi, Jawa Barat. *JITV* 10(3): 242 – 251.
- SANI, Y. dan INDRANINGSIH, 2006b. Neuropatologi keracunan organofosfat pada sapi. *JITV* (*in press*).
- SCOTT, P.R., B.M. ALDRIDGE, M. CLARKE and R.G. WILL. 1990b. Cerebrospinal fluid studies in normal cows and cases of bovine spongiform encephalopathy. *Br. Vet. J.* 195: 1745 – 1747.

- SEAWRIGHT, A.A. 1989. Animal Health in Australia. Vol. II (2<sup>nd</sup> Edition). Chemical and Plant Poisons. Department of Rural Resources. Department of Primary Industries and Energy. Australian Government Publishing Services, Canberra.
- SEAWRIGHT, A.A., O.B. OERLICH, J.C. NG, Y. SANI and C.C. NOLAN. 1998. The toxicity of the Australian cycad *Bowenia serrulata* to cattle. In *Toxic Plants and Other Natural Toxicants*. Ed. Garland, T and C. Barr. CAB International. Pp: 447 – 452.
- SHERMAN, J.D., 1999. Chlorpyrifos associated birth defect : report of four cases. *Arch. Environ. Health* 54 (2): 141 – 143.
- WELLS, G.A.H., A.C. SCOTT, C.T. JOHNSON, R.F. GUNNING, R.D. HANCOCK, M. JAFFREY, M. DAWSON and R. BRADLEY. 1987. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121: 419 – 420.
- WELLS, G.A.H., R.D. HANCOCK, W.A. COOLEY, M.S. RICHARDS, R.J. HIGGINS and G.P. DAVID. 1989. Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *Vet. Rec.* 125: 521 – 524.
- WILESMITH, J.W., J.B.M. RYAN and M.J. ATKINSON, 1991. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Vet. Rec.* 128: 199 – 203.
- WILESMITH, J.W., G.A.H. WELLS, M.P. CRANWELL and J.B.M., 1988. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet. Rec.* 123: 638 – 644.
- WINTER, M.H., B.M. ALDRIDGE, R.R. SCOTT and M. CLARK. 1989. Occurrence of 14 cases of bovine spongiform encephalopathy in a closed dairy herd. *Br. Vet. J.* 145: 191 – 194.