

"MAD COW" DAN PENYAKIT SEJENIS LAINNYA PADA HEWAN DAN MANUSIA

Darminto dan Sjamsul Bahri

Balai Penelitian Veteriner

Berjangkitnya penyakit "Bovine Spongiform Encephalopathy" (BSE), yang juga populer disebut dengan nama "Mad Cow", pada sapi di Inggris sempat menghangat dalam pemberitaan di media masa Indonesia baik melalui televisi, radio maupun surat kabar pada akhir Maret 1996.

Sebenarnya BSE sudah terdeteksi sejak tahun 1986 (Wells *et al.*, 1987), namun karena tingkat kasusnya rendah maka penyakit ini tidak menjadi perhatian publik, meskipun pemerintah Inggris sudah mengetahui bahwa BSE merupakan penyakit menular. Pemerintah Inggris telah mengambil tindakan-tindakan untuk mencegah meningkatnya kasus BSE pada ternak termasuk larangan pemberian protein asal ruminansia kepada ternak sapi (Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food, 1996). Kasus penyakit BSE ini menghangat setelah Unit Surveilans penyakit "Creutzfeldt-Jacob Disease" (CJD) Inggris mengidentifikasi adanya 10 kasus penyakit CJD pada orang muda yang rata-rata berusia 29 tahun. Umumnya penyakit CJD terjadi pada orang tua (umur sekitar 65 tahun) atau terjadi pada orang setelah menerima perlakuan medis seperti suntikan hormon dan transplantasi kornea mata ("iatrogenic"). Sepuluh kasus CJD yang terjadi pada orang muda, yang tidak pernah memiliki sejarah perlakuan medis yang memungkinkan terjadinya penularan CJD secara "iatrogenic" dan tidak memiliki silsilah yang memungkinkan penularan CJD secara genetik, memerlukan pen-

jelasan logis yang ilmiah. Setelah mengadakan pemeriksaan kasus-kasus tersebut secara terperinci, "the United Kingdom's BSE Advisory Committee" pada tanggal 20 Maret 1996 menyimpulkan bahwa meskipun tidak ada bukti-bukti keterkaitan secara langsung, namun penjelasan yang paling mungkin saat itu adalah bahwa kasus CJD pada orang-orang muda tersebut berkaitan dengan merebaknya wabah BSE sebelum adanya larangan untuk mengkonsumsi jerohan sapi yang dikeluarkan tahun 1989 (European Commission, Directorate General, 1996). Kesimpulan ini mengandung pengertian bahwa 10 orang muda tersebut kemungkinan terinfeksi oleh agen penyakit BSE sebelum tahun 1989. Dengan demikian BSE sementara ini disinyalir sebagai penyakit zoonosis yang dapat menular ke manusia. Keadaan ini sangat menghebohkan, terutama bagi negara-negara pengimpor daging sapi dan sapi dari Inggris.

Beberapa hari kemudian munculah respon dari berbagai negara terhadap kasus BSE ini. Perancis, Belgia, Belanda, Portugal, Jerman, Singapura, dan Selandia Baru memutuskan untuk menghentikan impor sapi dan daging sapi dari Inggris (Kompas: 23 Maret 1996) yang kemudian disusul oleh keputusan Uni Eropa melarang secara resmi ekspor daging sapi dari Inggris ke seluruh negara anggotanya (Kompas: 27 Maret 1996). Tiga hari kemudian, kalangan Uni Eropa bahkan mengusulkan pembantaian 700.000 ekor sapi Inggris (Kompas: 30 Maret

1996). Ditolaknya sapi dan daging sapi dari Inggris bukan saja untuk menghindari penyebaran BSE ke negara calon pengimpor, namun juga untuk melindungi konsumen negara tersebut dari risiko tertularnya BSE.

Krisis BSE ini memang mengundang perhatian dunia, sehingga Organisasi Kesehatan Dunia atau World Health Organization (WHO) dengan Organisasi Pangan Dunia atau Food and Agricultural Organization (FAO) dan Organisasi Kesehatan Hewan Dunia (OIE) melakukan pemantauan secara seksama dan menerbitkan laporannya secara periodik atas kasus BSE (WHO, 1995; WHO, 1996).

Di Indonesia, penyakit BSE mendapatkan perhatian baik dari pemerintah maupun masyarakat. Selain tanggapan resmi pemerintah yang disampaikan melalui Menteri Penerangan, beberapa artikel tentang BSE dan dampaknya bagi konsumen dan peternakan di Indonesia juga disampaikan melalui surat kabar (Soeharsono, 1996a; 1996b). Di samping itu Perhimpunan Dokter Hewan Indonesia (PDHI) dan Ikatan Sarjana Ilmu-Ilmu Peternakan Indonesia (ISPI) mengadakan seminar sehari pada tanggal 4 April 1996 untuk membahas daging sapi bermasalah sehubungan dengan kasus BSE. Pada tanggal 6 Juni 1996. Akademi Ilmu Pengetahuan Indonesia (AIPI) juga mengadakan seminar sehari membahas BSE dalam kaitannya dengan keamanan pangan.

Tulisan ini dimaksudkan untuk menyajikan suatu dokumen komprehensif

tentang BSE yang sekaligus memberikan informasi dasar tentang penyakit tersebut dalam kaitannya dengan penyakit sejenis pada hewan dan manusia.

TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY DAN PRION DISEASES

Penyakit BSE merupakan sejenis penyakit yang menyerang susunan syaraf pusat sapi dan menyebabkan degenerasi sel-sel syaraf yang bersifat progresif serta dapat menular. Penyakit yang dideteksi untuk pertama kalinya oleh Wells *et al.* (1987) pada tahun 1986 ini merupakan salah satu dari kelompok penyakit yang dinamakan "Transmissible Spongiform Encephalopathy" (TSE) yang ditemukan baik pada hewan maupun manusia. Beberapa penyakit TSE yang diketahui menyerang hewan sebelum adanya BSE antara lain: 1) Penyakit "Scrapie" pada domba dan kambing, 2) Penyakit "Transmissible Mink Encephalopathy" (TME) yang menyerang peternakan Mink di USA, dan 3) "Chronic wasting disease" yang menyerang rusa dan elk (French, 1982; Prusiner, 1995). Sedangkan penyakit TSE yang menyerang manusia yang terkenal adalah: 1) Penyakit kuru yang menyerang suku Fore di dataran tinggi bagian utara Papua New Guinea, 2) CJD yang menyerang manusia di beberapa negara, 3) "Alzheimer Disease" (AD), 4) "Gerstmann-Strussler-Scheinker Syndrome", dan 5) "Fatal Familial Insomnia" (FFI) (French, 1982; Prusiner, 1995). Semua penyakit tersebut di atas memiliki persamaan dalam hal gejala klinis yang berupa kelainan syaraf, gambaran histopatologi pada otak yang berupa degenerasi sel-sel syaraf dengan terbentuknya vakuolisasi sel-sel syaraf terutama pada bagian "grey matter" dari otak.

Degenerasi sel-sel syaraf dalam penyakit TSE ini selalu disertai dengan

akumulasi protein fibril yang saat ini lebih dikenal dengan nama "prion protein". Pada membran sel-sel syaraf mamalia, secara normal terdapat "prion protein" yang diberi kode PrP^C dengan berat molekul bervariasi antara 33–35 kDa. Pada otak penderita TSE, di samping PrP^C juga terdapat akumulasi "prion protein" (abnormal) yang sangat tahan terhadap protease dan diberi kode PrP^{SC}. Karena kerusakan otak dalam kasus TSE ini selalu berkaitan dengan akumulasi "prion protein", maka penyakit TSE juga disebut "Prion Diseases" (Prusiner, 1995).

ETIOLOGI

Agen penyebab dari penyakit TSE, termasuk BSE, belum diketahui secara pasti. Namun, dapat dibuktikan bahwa agen penyebab dari penyakit TSE tersebut dapat ditularkan melalui makanan dan inokulasi buatan. Masa inkubasi dari penyakit ini cukup lama, bervariasi dari beberapa bulan sampai bertahun-tahun, bergantung pada dosis infeksi, rute infeksi, galur dari agen penyebab dan genetik dari spesies yang diinfeksi (French, 1982; WHO, 1995; 1996; Prusiner, 1995; Hope, 1995b).

Pada tahun 1950-an, diketahui bahwa daya infeksi dari ekstrak otak domba yang terserang "scrapie" tidak hilang setelah dilakukan penyaringan dengan filter yang berdiameter kecil yang mampu menahan semua mikroorganisme kecuali virus (Hope, 1995a). Agen penyebab "scrapie" ini mampu melewati filter tersebut. Hal ini disebabkan aktivitas biologi dari agen tersebut memang sesuai dengan aktivitas suatu virus seperti variasi galur (strain), maka sebagian dari para ahli menghipotesiskan bahwa penyebab "scrapie" adalah virus.

Usaha-usaha untuk mengisolasi virus belum pernah berhasil, namun dari bahan yang mengandung agen tersebut dapat diungkapkan adanya ciri-ciri aktivitas suatu virus antara lain: a) agen tersebut dapat melewati saringan dengan diameter pori-pori yang hanya

dapat dilalui virus, b) dapat diukur titernya dengan mudah pada hewan percobaan dan ternyata agen tersebut mampu tumbuh dengan titer infeksi sampai 10^8 – 10^{12} , c) hospes spesifik, dan d) memperlihatkan adanya bukti-bukti variasi galur (French, 1982).

Sementara itu diperoleh bukti-bukti yang menunjukkan bahwa agen penyebab "scrapie" tahan terhadap prosedur inaktivasi seperti pemanasan, radiasi ultraviolet dan radiasi ionik yang umumnya sudah membunuh virus. Di samping itu, ketahanannya terhadap enzim nuklease membuktikan bahwa agen penyebab tersebut tidak mempunyai asam nukleat (French, 1982; Prusiner, 1995). Karena keunikan-keunikan dari agen penyebab TSE ini, maka sebagian para ahli yang menduga sebagai virus, sementara ini mengelompokkan agen penyebab tersebut dalam "unconventional viruses" (French, 1982; Gajdusek, 1977; Gajdusek, 1990).

Menurut teori virus, virus penyebab TSE menginfeksi sel-sel syaraf dan menyebabkan mutasi dari gen yang mengendalikan pembentukan PrP^C. Akibatnya gen tersebut menjadi aktif dan memproduksi "prion protein" secara berlebihan, tetapi memiliki susunan molekul yang berbeda dengan PrP^C, yakni isoformnya PrP^{SC}. Dengan demikian pada penderita terjadi akumulasi PrP^{SC}.

Kelemahan-kelemahan yang terdapat pada teori virus sebagai penyebab TSE, menyebabkan perbedaan pendapat di antara para ahli. Pada tahun 1967, Griffith mengungkapkan bahwa partikel infeksius pada penyakit "scrapie" tidak seperti virus yang memerlukan asam nukleat untuk memperbanyak diri, melainkan hanya terdiri dari molekul protein (Hope, 1995a). Dalam tahun 1982, Prusiner dan koleganya menemukan sejenis protein yang ada di dalam sel-sel syaraf yang kemudian dikenal dengan nama "prion protein" (Prusiner *et al.*, 1982). Protein inilah yang diduga dapat bertindak sebagai agen infeksius dalam penyakit TSE, maka lahirlah "Prusiner's Hypothesis" yang terkenal dengan teori prion (Prusiner *et al.*, 1982; Prusiner, 1995).

Menurut teori prion ini, agen penyebab TSE adalah bentuk modifikasi dari PrP^C menjadi isoformnya yakni PrP^{SC}. Konversi dari PrP^C menjadi isoformnya PrP^{SC} diduga terjadi melalui interaksi langsung antara PrP^C dan PrP^{SC} (agen infeksius dari luar) atau secara spontan membelah diri seperti pada kasus penyakit yang menular secara genetik: CJD dan "scrapie" alami (Prusiner, 1995; Hope, 1995b). Bila hewan normal memakan pakan atau diinokulasi dengan bahan yang mengandung PrP^{SC} maka PrP^{SC} tersebut dalam sel-sel syaraf akan mengadakan interaksi langsung dengan PrP^C dan membentuk PrP^{SC} baru, demikian seterusnya sehingga terjadi akumulasi molekul PrP^{SC} dalam sel-sel syaraf penderita (Prusiner, 1995; Winarno, 1996). Teori prion ini mulai banyak pendukungnya, namun masih belum dapat diterima secara universal karena dianggap masih belum mampu menjelaskan banyak hal terutama yang berkenaan dengan variasi galur (Hope, 1995b).

Terlepas dari makhluk apa sebenarnya yang menjadi agen penyebab TSE, namun yang pasti hasil-hasil penelitian yang ada menunjukkan bahwa agen penyebab penyakit ini tahan terhadap formalin sampai pada konsentrasi 18% selama bertahun-tahun, tahan terhadap zat β -propiolacton dengan konsentrasi 1% yang umumnya telah dapat membunuh virus dengan sempurna, tahan terhadap zat EDTA, tahan terhadap enzim protease (pepsin dan tripsin), tahan terhadap enzim nucleases (RNA-ses dan DNA-ses). Hasil penelitian beberapa agen penyebab "scrapie" menunjukkan bahwa agen tersebut tahan terhadap suhu 80°C selama 60 menit, tapi mati pada suhu 100°C. Namun, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa agen penyebab "scrapie" galur lain dan agen penyebab BSE pada sapi tampaknya tahan terhadap suhu tinggi dan baru dapat berkurang daya infektivitasnya setelah di autoclave pada 134-138°C selama 60 menit. Namun, belum ada prosedur "autoclave" yang mampu secara total membunuh agen penyebab tersebut. Agen penyebab TSE juga

tahan terhadap radiasi ultraviolet dengan panjang gelombang 2540 Å, tetapi tidak tahan terhadap radiasi dengan gelombang 2370 Å, tahan terhadap radiasi sinar gamma, tahan terhadap energi ultrasonik, tahan terhadap zat deoxycholate dan tahan terhadap perubahan pH 2,50-10,50 (French, 1982; WHO, 1995; Prusiner, 1995). Sifat-sifat biologik, fisik, dan kimia yang aneh dari agen ini menyebabkan kesulitan dalam usaha-usaha dekontaminasi dan memberi peluang terjadinya penularan dari bahan tercemar meskipun telah mengalami proses pengolahan (WHO, 1995).

Berdasarkan hasil karakterisasi biologik agen penyebab TSE pada menciit, dapat diketahui bahwa virus penyebab BSE memiliki karakteristik yang berbeda dengan galur virus penyebab "scrapie" pada domba dan kambing (WHO, 1995).

Agen penyebab penyakit ini tidak merangsang terbentuknya antibodi pada penderita yang terinfeksi, baik pada infeksi alam maupun infeksi secara buatan. Berbagai cara yang paling sensitif telah digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi yang dapat mengikat komplemen, antibodi presipitasi, dan antibodi netralisasi, namun semuanya negatif. Baru pada tahun 1980, Sotelo *et al.* (1980) menunjukkan adanya antibodi pada serum penderita CJD dan kuru yang bereaksi terhadap protein fibril normal di dalam axon dengan teknik imunofluoresen dan imunoperoxidase. Penemuan heterospesifik autoantibodi ini merupakan bukti pertama kali adanya reaksi imun dalam penyakit TSE.

GEJALA KLINIS

Penyakit TSE memiliki persamaan gejala klinis yang berupa kelainan syaraf. Masa inkubasi penyakit ini sangat lama bervariasi dari beberapa bulan sampai bertahun-tahun (Hope, 1995b). Meskipun TSE diketahui sebagai penyakit menular, namun tidak terdapat bukti-bukti sebagai penyakit

kontagius (International Office des Epizooties, 1996). Penyakit ini belum dapat diobati bila gejala klinis telah muncul, maka penderita selalu berakhir dengan kematian ("case fatality rate" = 100%). Umumnya penderita mati dalam waktu beberapa bulan setelah gejala klinis terlihat (French, 1982; Winarno, 1996).

Sapi yang terserang BSE pada awalnya memperlihatkan tanda-tanda telinga bergetar terus menerus dengan posisi telinga abnormal disertai dengan keluarnya air liur yang berlebihan. Sapi terlihat sering membenturkan kepalanya pada dinding kandang. Selanjutnya disusul dengan kelainan alat gerak yang ditandai dengan jalan sempoyongan dan akhirnya jatuh terkulai dan mati.

Manusia yang terserang penyakit TSE (seperti CJD) memperlihatkan gejala depresi berat, mengalami gangguan penglihatan dan keseimbangan, menurunnya daya ingat, kelemahan otak secara menyeluruh sebagai akibat hilangnya fungsi otak. Akhirnya penderita meninggal dunia (French, 1982; Winarno, 1996).

EPIDEMIOLOGI

Penyakit BSE

BSE dilaporkan terjadi di beberapa negara. Kasus BSE terbesar terjadi di Inggris dengan jumlah kasus mencapai lebih dari 160.000 sejak tahun 1989 (WHO, 1995; International Office des Epizooties, 1996; Hope, 1996). Di samping itu BSE juga di laporkan di Swiss (211 kasus), Irlandia (125 kasus), Portugal (37 kasus), dan Perancis (19 kasus), serta Canada, Denmark, Jerman, Itali, Oman, dan Pulau Falkland dengan jumlah kasus sangat rendah (WHO, 1995; International Office des Epizooties, 1996; Hope, 1996).

Pertama kali kasus BSE dilaporkan di Inggris pada bulan November tahun 1986 oleh Wells *et al.* (1987). Antara bulan November 1986 dan Mei 1995 sudah terdapat 148.200 kasus BSE yang terjadi pada 32.385 peternakan di

Inggris. Dalam waktu yang sama, juga terjadi kasus BSE sebanyak 1.564 pada 1.074 peternakan di Irlandia Utara. Dari semua kasus tersebut tingkat kejadian pada sapi perah sebesar 53,30% jauh lebih tinggi daripada tingkat kejadian pada sapi potong (14,70%) (WHO, 1995).

Hasil studi epidemiologi yang dilakukan di Inggris, menunjukkan bahwa penularan penyakit ini terjadi karena sapi diberi pakan yang mengandung protein asal daging atau tepung tulang hewan ruminansia yang terkontaminasi oleh agen penyebab penyakit TSE (FAO, 1992; WHO, 1995; WHO, 1996; International Office des Epizooties, 1996; Hope, 1996; Wilesmith *et al.*, 1988).

Kasus yang terjadi di Canada (1 kasus pada bulan November 1993), Denmark (1 kasus pada bulan Juli 1992), Pulau Falkland (1 kasus pada tahun 1989), Jerman (4 kasus, 1 kasus pada bulan Februari 1992, dan 3 kasus masing-masing terjadi pada bulan Februari, April, dan Mei 1994), Itali (2 kasus pada bulan Oktober 1994) dan Oman (2 kasus pada tahun 1989) semuanya terjadi pada sapi yang di impor dari Inggris (FAO, 1992; WHO, 1995; dan Hope, 1996). Setelah melakukan tindakan sesuai dengan ketentuan-ketentuan OIE, negara-negara tersebut dapat dinyatakan bebas BSE (International Office des Epizooties, 1996).

Sedangkan kasus yang terjadi di Perancis, Swiss, Republik Irlandia, dan Portugal masih tergolong rendah. Di Perancis, dari bulan Desember 1990–April 1995 terdapat kasus klinis yang diduga BSE, namun hanya 12 kasus yang dinyatakan positif dan berasal dari 11 peternakan yang semuanya terjadi pada sapi yang memang lahir di negara tersebut ("native cattle").

Di Swiss kasus BSE pertama kali dilaporkan pada bulan November 1990. Dari bulan November 1990–April 1995 terjadi kasus sebanyak 143 dari 139 peternakan dan pada kasus tersebut hanya sapi lokal yang memang lahir di negara tersebut ("Domestic Swiss Dairy Cows") yang terinfeksi.

Sedangkan kasus BSE di Republik Irlandia dilaporkan pertama kali pada tahun 1989. Pada periode 1989–95 terjadi kasus BSE sebanyak 106 dan 82% di antaranya terjadi pada sapi perah lokal dan sisanya terjadi pada sapi yang diimpor dari Inggris.

Di Portugal, kasus BSE terjadi pada 22 ekor sapi perah dimana 6 sapi perah yang terinfeksi adalah sapi yang diimpor dari Inggris dan 16 sapi lainnya merupakan sapi lokal yang lahir di negara tersebut.

Data kasus BSE secara terperinci sampai pada tahun 1996 disajikan dalam Tabel 1. Dalam tabel tersebut sudah tidak termasuk negara Canada, Denmark, Jerman, Itali, Oman, dan Pulau Falkland (Malvinas) yang berdasarkan ketentuan OIE telah dapat dinyatakan bebas BSE.

Penyakit Kuru pada Manusia

Penyakit kuru merupakan salah satu jenis penyakit TSE yang terjadi hanya pada 169 desa di pedalaman dataran tinggi sebelah utara Papua New Guinea melanda suku Fore yang terisolasi dengan kebudayaan zaman batu. Pada saat diketahui pada tahun 1957 oleh Gajdusek dan Zigas (1957), ternyata penyakit tersebut telah ada dalam masyarakat kanibal tersebut selama 50 tahun.

Umumnya penyakit kuru menyerang anak-anak sekitar umur 5 tahun,

tetapi penyakit ini dapat juga menyerang orang dewasa pada semua tingkat umur. Penularan agen penyakit ke manusia dipastikan melalui kontaminasi dari mayat dalam upacara adat (ritual) yang bersifat kanibal, dimana ada kebiasaan bagi anak-anak dan orang wanita suku tersebut untuk memakan otak familinya yang meninggal dunia. Dengan dihentikannya upacara adat yang kanibal tersebut, kini penyakit kuru telah menghilang (French, 1982).

Agen penyebab penyakit kuru ini telah berhasil ditularkan secara buatan kepada chimpanzee dan menimbulkan penyakit yang gejala klinis dan patologiknya menyerupai penyakit kuru pada manusia (French, 1982).

Penyakit CJD

CJD juga merupakan salah satu jenis penyakit TSE yang menyerang manusia. Penyakit ini pertama kali diketahui pada tahun 1920-an, tersebar meluas di dunia dengan tingkat kejadian 1/1.000.000 setahun (European Commission, Directorate General, 1996).

Saat ini diketahui terdapat dua bentuk CJD (WHO, 1996; European Commission, Directorate General, 1996) yakni: 1) CJD klasik dan 2) suatu varian baru dari CJD yang baru saja diidentifikasi dan dikenal dengan V-CJD.

Tabel 1. Jumlah kasus BSE yang dilaporkan dari beberapa negara tertular.

Negara	≤ 1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996 ^a
Perancis	0	0	0	0	5	0	1	4	3	6
Republik Irlandia	0	0	15	14	17	18	16	19	16	10
Portugal	0	0	0	1	1	1	3	12	14	5
Swiss	0	0	0	2	8	15	29	64	68	28
Inggris	136	1.954	6.955	13.042	22.939	35.269	37.020	26.090	15.710	3.736

^a:Perancis sampai 13 Mei 1996, Rep. Irlandia sampai 1 Mei 1996, Portugal sampai 14 Mei 1996, Swiss sampai 3 Mei 1996 dan Inggris sampai 3 Mei 1996.

Sumber: International Office des Epizooties (1996).

CJD klasik dikelompokkan menjadi tiga kategori: a) bentuk sporadik yang menduduki porsi terbesar yakni 85% dari semua kasus CJD, b) bentuk yang berhubungan dengan keturunan (genetik), sekitar 10% dari kasus CJD, dan c) bentuk "iatrogenik" (5% dari kasus) dimana manusia tertular penyakit setelah mendapatkan perlakuan medis seperti transplantasi kornea mata dan suntikan hormon pertumbuhan yang berasal dari individu penderita CJD. Bentuk sporadik dan genetik hampir selalu terjadi pada orang tua dengan rata-rata umur sekitar 65 tahun. Pada umumnya penderita akan meninggal dunia dalam waktu 4-6 bulan setelah gejala klinis terlihat.

Tingkat kasus pada orang laki-laki dan perempuan tidak berbeda. Penyakit CJD klasik dilaporkan tersebar di Inggris, Perancis, Jerman, dan Belanda. Laporan survai epidemiologi CJD di Inggris menunjukkan bahwa meskipun kasusnya sporadik, namun terjadi peningkatan kasus dari 26 pada tahun 1990 menjadi 46 pada tahun 1994. Tingkat kasus CJD di Perancis, Jerman, dan Belanda dari tahun 1993-94 dilaporkan sama dengan tingkat kasus di Inggris (WHO, 1995). Tidak ditemukan adanya bukti-bukti ilmiah mengenai keterkaitan antara penyakit CJD klasik dengan TSE pada hewan (FAO, 1992, WHO, 1995).

Varian baru CJD (V-CJD) diidentifikasi pada tahun 1996 (European Commission, Directorate General, 1996) menyusul adanya 10 kasus CJD antara bulan Maret 1995 - Januari 1996 di Inggris yang memiliki pola berbeda dengan CJD klasik. Perbedaannya terletak terutama pada umur penderita yang terserang serta gejala klinis, perjalanan penyakit dan gambaran patologis.

Pada 10 kasus CJD tersebut, umur penderita yang terserang semuanya masih muda, berumur antara 19-41 tahun dengan rata-rata 29 tahun. Perjalanan penyakitnya lebih panjang yakni rata-rata 13 bulan dengan manifestasi klinis dan kelainan patologis yang berbeda dari CJD klasik. Karena

itulah bentuk CJD ini dinamakan varian CJD (V-CJD). Selain di Inggris, V-CJD ini juga dikonfirmasi terdapat di Perancis dan belum diidentifikasi di negara lain (European Commission, Directorate General, 1996).

Setelah dilakukan pemeriksaan secara teliti tentang bagaimana munculnya kasus V-CJD ini, ternyata 10 penderita tadi tidak pernah memiliki sejarah perlakuan medis maupun silsilah yang memungkinkan mereka mendapat infeksi CJD baik secara "iatrogenik" maupun keturunan (genetik). Meskipun tidak ada bukti-bukti langsung yang menghubungkan kasus V-CJD dengan BSE, namun penjelasan yang paling memungkinkan saat itu menurut the United Kingdom's BSE Advisory Committee pada tanggal 20 Maret 1996 adalah bahwa kasus V-CJD kemungkinan muncul berkaitan dengan meningkatnya kasus BSE pada sapi (WHO, 1996; European Commission, Directorate General, 1996).

Agen penyebab CJD dapat diisolasi dari otak dan hati penderita (French, 1982). Secara eksperimental virus tersebut berhasil ditularkan kepada chimpanzee, kera, marmot, hamster, tikus, dan kucing. Hewan-hewan yang diinfeksi tadi mengalami degenerasi otak yang memperlihatkan tipe "spongiform encephalopathy" (French, 1982).

Scrapie

Penyakit "scrapie" yang merupakan penyakit TSE pada domba, telah diketahui lebih dari 200 tahun yang lalu dan pada kambing pada tahun belakangan (French, 1982). Penyakit ini di laporkan di Inggris, negara-negara Eropa lainnya, Asia, Afrika, Amerika Utara dan Selatan, termasuk 29 negara bagian di USA. Penyakit ini telah dieliminasi dari Australia, New Zealand, dan Afrika Selatan (French, 1982).

Masa inkubasinya sangat lama sekitar 1-5 tahun pada infeksi alam dan 7-34 bulan pada infeksi secara buatan dengan rute "intracerebral". Penyebaran penyakit secara kontak telah

banyak dibahas dalam berbagai publikasi, namun virus penyebabnya tidak terdapat dalam air liur, susu, urin maupun feses (French, 1982).

Hasil-hasil penelitian yang dilakukan pada mencit dan domba menunjukkan bahwa agen penyebab "scrapie" tersebar pada jaringan limpa, hati, limfonodus (limfoglandula), plasenta, membran fetus dan lain-lain. Jaringan plasenta dan membran pembungkus fetus dari induk yang terinfeksi mengandung agen penyebab dengan kadar tinggi, yang kemungkinan besar menjadi sumber penularan kepada anaknya yang baru dilahirkan (French, 1982). Terdapat bukti-bukti kuat adanya pengaruh genetik pada kerentanan domba/kambing terhadap penyakit. Meskipun semua bangsa domba atau kambing dapat terinfeksi oleh agen penyakit "scrapie", namun di Inggris, domba Swaledale, Cheviot dan Suffolk tampak lebih rentan dari "breed" lainnya. Sedangkan di Amerika sebagian besar wabah "scrapie" terjadi pada domba Suffolk (Soeharsono, 1996c). Penyakit jarang muncul pada ternak yang berumur kurang dari 2 tahun dan lebih dari 10 tahun (French, 1982).

Karena penyakit ini telah lama diketahui, maka telah banyak diteliti. Bahkan "scrapie" sering kali dijadikan model untuk penelitian TSE pada hewan lain. Dari hasil-hasil penelitian yang ada, diketahui bahwa agen penyebab "scrapie" dapat ditularkan baik secara oral maupun "intracerebral" kepada mencit, tikus, hamster, gerbil, dan kera (French, 1982; Gajdusek, 1990) serta kepada sapi (Clark *et al.*, 1995).

TSE pada Hewan lain

Selain "scrapie", juga diidentifikasi penyakit TSE pada Mink, yang disebut TME, yang diternakan di USA pada tahun 1965 yang muncul setelah Mink tersebut diberi pakan karkas domba yang menderita "scrapie". TSE juga dilaporkan secara alami menyerang rusa dan elk yang dinamakan "Chronic Wasting Disease" (CWD), menyerang

domba pegunungan liar dan menyebarkan beberapa spesies Bovidae, Puma, Cheetah, dan Ocelot. Pada bulan Januari 1995 juga dilaporkan terjadinya kasus "Feline Spongiform Encephalopathy" pada kucing di Inggris dan Norwegia. Selain itu TSE juga dilaporkan terjadi pada hewan Nyala, Gemsbok, Oryx, Eland, dan Kudu, semuanya di Inggris (French, 1982; WHO, 1995).

DIAGNOSIS

Penyakit TSE, termasuk BSE, menyebabkan degenerasi sel-sel otak yang bersifat progresif. Sebagai akibat kerusakan otak, maka manifestasi klinis penyakit tersebut menyerupai kelainan otak pada umumnya seperti tremor, ataxia, hipersalivasi, inkoordinasi, dan akhirnya mati. Dengan demikian gejala klinis dari penyakit ini tidak patognomonis, sehingga diagnosis dari penyakit ini harus didasarkan pada pemeriksaan laboratorium.

Diagnosis dapat didasarkan pada pemeriksaan histopatologi dengan mengidentifikasi terdapatnya degenerasi sel-sel syaraf terutama pada otak yang ditandai dengan terbentuknya vakuolasi pada sel-sel otak dan terdapatnya intrasito-plasmik vakuolasi dari beberapa nucleus sel-sel syaraf (neuron) yang terlihat sebagai vakuola yang besar baik tunggal maupun berkelompok pada bagian "grey matter" otak, sehingga menyerupai bentuk spons.

Kerusakan otak dalam kasus penyakit TSE selalu disertai dengan akumulasi "prion protein abnormal" (PrP^{SC}). Dengan demikian diagnosis penyakit TSE dapat didasarkan pada identifikasi adanya akumulasi PrP^{SC} pada otak dengan teknik imunohistokimia seperti imunoperoxidase atau melakukan ekstraksi dan isolasi PrP^{SC} (misalnya dengan elektroforesis) dari otak kemudian diidentifikasi dengan menggunakan "Enzyme Immunoassay" atau "Western immunoblotting" (Katz *et al.*, 1992; Scott *et al.*, 1992).

Diagnosis juga dapat dilakukan dengan penyuntikan mencit dari otak

penderita, kemudian diamati gejala klinis dan kelainan histologi otaknya serta identifikasi PrP^{SC} pada otak mencit yang diinfeksi.

Karena agen penyebab TSE tidak antigenik (French, 1982), sehingga tidak merangsang pembentukan antibodi, maka uji serologi untuk penyakit ini tidak dapat dikembangkan.

Baru-baru ini, para peneliti di California Institute of Technology diberitakan telah berusaha untuk mengembangkan suatu metode deteksi adanya infeksi BSE pada sapi hidup melalui pemeriksaan cairan serebrospinal ("spinal fluid") tanpa harus membunuh sapi yang diperiksa. Namun, sayangnya penjelasan terperinci tentang metode ini belum ada (Winarno, 1996).

PENELITIAN BSE

Sejak diidentifikasinya BSE di Inggris pada tahun 1986, kegiatan penelitian penyakit ini telah dilaksanakan dengan gencar. Sebagian besar penelitian diarahkan untuk 1) mengidentifikasi berbagai hospes yang peka, 2) distribusi agen penyebab pada sapi penderita BSE yang telah dikonfirmasi, 3) distribusi agen pada penderita yang masih dalam masa inkubasi, 4) mempelajari cara-cara penularan horizontal dan vertikal, dan 5) cara-cara untuk menghilangkan kontaminasi virus TSE pada jaringan terinfeksi. Namun, karena masa inkubasi BSE secara alami cukup lama sekitar 1-5 tahun atau mungkin lebih dan sejak diidentifikasinya penyakit ini pada tahun 1987, maka hasil-hasil penelitian BSE masih belum dapat memberikan penjelasan secara tuntas mengenai keseluruhan aspek penyakit tersebut. Sehingga dalam interpretasi dan pembahasan hasil-hasil penelitian penyakit ini masih banyak menggunakan analogi penyakit "scrapie".

BSE secara eksperimental telah dicoba dan berhasil ditularkan ke sapi, domba, kambing, babi, marmot, mink, dan mencit secara parenteral (melalui suntikan) suspensi otak sapi terserang

BSE (WHO, 1995). Usaha penularan secara eksperimental melalui saluran pencernaan (oral) hanya berhasil pada sapi domba, kambing, mink, dan mencit (WHO, 1995). Penularan buatan pada sapi secara oral dengan 100 gram otak sapi terinfeksi dapat menyebabkan sakit setelah 3 tahun dari sejak inokulasi.

Penularan secara oral terhadap babi dari otak sapi terserang BSE atau otak domba terserang "scrapie" tidak berhasil menyebabkan sakit meskipun telah berlangsung selama 5 tahun (dari otak sapi) dan setahun (dari otak domba). Usaha untuk melakukan transmisi baik secara oral maupun parenteral dari otak sapi penderita BSE ke ayam juga tidak berhasil, namun sampai hasil tersebut diumumkan pada tahun 1995, penelitian ini belum sampai 5 tahun setelah infeksi (WHO, 1995).

Kegiatan penelitian untuk mempelajari penularan BSE secara vertikal belum selesai diamati (WHO, 1995). Hasil penelitian distribusi agen pada jaringan penderita BSE memperlihatkan bahwa hanya otak dan serebrospinal yang infeksius dan dapat menularkan penyakit pada mencit. Telah dicoba berbagai jaringan seperti kelenjar susu, susu, limpa, plasenta, dan lain-lain jaringan untuk diinfeksi kepada mencit dengan jalan peroral, tetapi tidak pernah menimbulkan penyakit. Suatu percobaan untuk menginfeksi sapi dengan plasenta sapi lain penderita BSE juga tidak berhasil menginduksi terjadinya penyakit (WHO, 1995).

Suatu percobaan untuk menelusuri penyebaran agen BSE pada penderita yang masih dalam masa inkubasi memperlihatkan bahwa jaringan yang infeksius setelah sapi diinfeksi secara oral dengan otak penderita BSE sebelum memperlihatkan gejala klinis adalah usus halus ileum bagian distal (WHO, 1995), sehingga organ ini tampaknya merupakan tempat infeksi pertama kali masuknya agen ke dalam tubuh sapi yang akhirnya mencapai susunan syaraf pusat (otak dan serebrospinal).

Kegiatan penelitian yang bertujuan untuk melihat penyebaran virus BSE

pada organ-organ sapi terserang BSE dilakukan berdasarkan metode inokulasi pada mencit (karena belum ada metode lain yang lebih sensitif) yang tentunya sensitifitasnya tidak tinggi. Penyakit hanya akan muncul dalam waktu yang diharapkan bila kadar agen penyebabnya berkonsentrasi (titer) tinggi. Dengan demikian tidak infeksiusnya jaringan penderita BSE pada mencit, belum tentu tidak mengandung agen penyebab.

ASPEK ZOONOSIS DARI BSE

Dari pengamatan kasus alami penyakit TSE (kuru dan CJD) yang disebabkan oleh agen yang memiliki persamaan sifat biologik dengan agen BSE, jelaslah bahwa manusia kemungkinan rentan terhadap penyakit TSE. Lebih dari itu agen penyebab kuru dan CJD dapat ditularkan kepada hewan lain, dengan demikian agen tersebut dapat menular secara horisontal dari manusia ke hewan dan mungkin sebaliknya karena berasal dari manusia tentu akan dapat menulari manusia lagi.

Agen penyebab TSE lainnya ("scrapie" dan BSE) secara eksperimental juga dapat menginfeksi hewan lain termasuk chimpanzee dan kera yang merupakan primata. Meskipun terdapat hasil penelitian yang menunjukkan bahwa agen-agen tersebut berbeda galur dengan agen penyebab CJD dan kuru pada manusia, namun ada kemungkinan perbedaan tersebut tidak menghalangi kemampuannya untuk menginfeksi manusia, terutama jika kadar agen yang menginfeksi sangat tinggi.

Hasil-hasil penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat kerentanan terhadap TSE ditentukan oleh gen pengendali pembentukan PrP yang tampaknya terdapat pada semua mamalia (WHO, 1995), termasuk manusia. Dengan demikian manusia secara teoritis juga potensial rentan terhadap

infeksi oleh agen penyebab BSE. Ditambah lagi dengan munculnya V-CJD di Inggris yang diduga berkaitan dengan merebaknya kasus BSE di negara tersebut (European Commission, Directorate General, 1996), maka penyakit BSE dapat dikatakan "Potensial Zoonosis".

Namun, untuk dapat membuktikan secara langsung apakah BSE memang menular kepada manusia tidak mudah, karena tidak mungkin dapat dilakukan infeksi buatan kepada manusia. Namun perkembangan bioteknologi, terutama dalam aspek rekayasa genetika telah mampu menghasilkan mencit transgenik yang mengandung gen pengendali pembentukan PrP manusia, sehingga di dalam sel-sel syaraf mencit tersebut hanya terdapat PrP manusia (Collinge *et al.*, 1995). Mencit-mencit tersebut diinfeksi dengan agen penyebab CJD dan BSE bersamaan dengan mencit-mencit genotipe lain. Mencit yang hanya mengandung PrP manusia tadi menjadi sakit setelah diinfeksi dengan agen penyebab CJD dan mati dalam waktu 196 hari setelah infeksi. Sedangkan genotipe mencit yang sama (hanya mengandung PrP manusia) setelah diinfeksi dengan agen penyebab BSE ternyata tidak sakit sama sekali meskipun sudah diamati selama 264 hari (Collinge *et al.*, 1995). Namun demikian, penelitian ini masih harus diteruskan pengamatannya sampai 600-700 hari untuk memastikan bahwa mencit-mencit tersebut mati oleh karena umur tua dan bukannya oleh infeksi BSE. Meskipun penelitian Collinge *et al.* (1995) tersebut belum selesai, namun telah memberikan harapan berharga bagi penyidikan transmisi agen penyebab BSE ke manusia. Penelitian Collinge dan koleganya tersebut, sementara ini menunjukkan bahwa gen "prion protein" dan "prion protein" manusia tidak dapat dipengaruhi oleh agen penyebab BSE. Dengan demikian, terdapat kemungkinan besar bahwa agen penyebab BSE tidak menular ke manusia (Collinge *et al.*, 1995; Hope, 1995b). Hasil penelitian tersebut juga mengisyaratkan bahwa agen penyebab CJD berbeda dengan BSE.

MENGURANGI RISIKO PENULARAN BSE KE MANUSIA

Meskipun terdapat harapan besar bahwa manusia mungkin tidak dapat tertular BSE, namun sangat bijaksana kalau manusia tidak perlu mengambil risiko ketularan. Untuk semakin memperkecil risiko tertularnya manusia oleh BSE, WHO bersama-sama dengan FAO dan OIE telah mengeluarkan petunjuk-petunjuk atau saran-saran sehubungan dengan kasus BSE dan risikonya bagi manusia (FAO, 1992; WHO, 1995; WHO, 1996; International Office des Epizooties, 1996).

Kemungkinan manusia dapat terinfeksi oleh BSE dapat melalui makanan, obat-obatan ("pharmaceuticals") atau kosmetik yang terkontaminasi atau dipersiapkan dari bahan asal ternak penderita BSE (WHO, 1995; WHO, 1996).

Terjadinya penularan secara efektif dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: 1) kadar agen penyebab, semakin tinggi kadar agen tersebut yang menginfeksi manusia peluang terjadinya penularan semakin besar. Hal ini berarti penularan melalui jalur makanan dan obat-obatan yang dikonsumsi secara oral sangat potensial, 2) rute infeksi, dan 3) faktor genetik, baik manusianya yang berhubungan dengan sequence dari gen PrP maupun galur agen penyebabnya.

Penularan melalui Makanan

Teknologi pengolahan makanan baik yang berupa pemanasan (pemasakan, sterilisasi, dan lain-lain) maupun perlakuan kimia (pengasaman, fermentasi, radiasi, dan lain-lain) yang efektif untuk dapat membunuh agen penyebab TSE, belum banyak tersedia, maka cara pencegahan penularan melalui jalur makanan hanya dapat didasarkan pada pemilihan ternak sehat dan bebas BSE. Di negara dimana terjadi kasus BSE, harus dilakukan pelarangan pemakaian organ-organ rumi-

nansia seperti otak, sumsum punggung, limpa, tonsil, thymus, usus, dan kelenjar limfa yang semuanya disebut "Specific Bovine Offals" (SBOs) dan berbagai jenis protein yang berasal dari ruminansia (seperti tepung tulang) untuk diproses sebagai makanan maupun pakan ternak (WHO, 1995; WHO, 1996; International Office des Epizooties, 1996).

Hasil-hasil penelitian BSE menunjukkan bahwa hanya otak dan sumsum punggung serta usus halus ileum bagian sekal yang mengandung agen BSE (infeksi). Namun karena metode pemeriksaan yang hanya didasarkan pada inokulasi mencit yang kurang sensitif, maka lebih baik jika diambil tindakan dengan sangat hati-hati dengan mengambil analogi dari kasus "scrapie" pada domba/kambing.

Pada ternak yang terserang "scrapie", agen penyebab "scrapie" dapat ditemukan pada berbagai organ termasuk organ-organ yang pada sapi disebut SBOs. Oleh sebab itulah organ-organ tersebut hendaknya mendapatkan perhatian untuk menghindari terjadinya penularan BSE dari sapi ke manusia (WHO, 1995). Oleh sebab itulah IOE (International Office des Epizooties, 1996) secara tegas melarang organ-organ spesifik seperti otak, mata, sumsum punggung, thymus, limpa, usus halus ileum bagian distal, dan protein yang dihasilkan dari organ-organ tersebut dari sapi yang berumur lebih dari 6 bulan untuk diekspor dari negara dengan kasus BSE tinggi.

Sebaliknya produk-produk tertentu yakni: a) susu dan produk-produk dari susu meskipun berasal dari negara dengan kasus BSE tinggi dinyatakan aman, karena bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa susu tidak menularkan BSE maupun penyakit TSE lainnya baik pada hewan maupun manusia (WHO, 1996). Produk sapi lainnya yang juga dinyatakan aman dan tidak menularkan BSE adalah b) gelatin, dan c) tallow (WHO, 1996).

Penularan yang Berhubungan dengan Pekerjaan

Meskipun kasus CJD tidak berhubungan dengan pekerjaan, namun masih harus dipertimbangkan bahwa orang yang bekerja dengan produk ternak akan memiliki risiko lebih tinggi dari orang lain. Karena itu untuk mengurangi penularan yang berhubungan dengan pekerjaan ini, maka pekerja di daerah endemik BSE disarankan: untuk menghindari terjadinya luka, terutama oleh alat-alat yang telah kontak dengan SBOs, menggunakan pakaian tahan air, menggunakan alat pelindung yang sesuai dan sedapat mungkin mengurangi kontak dengan SBOs (WHO, 1995).

Penularan melalui Produk Kedokteran dan Kosmetik

Dengan semakin terbukanya pengetahuan tentang agen penyebab BSE dan TSE lainnya, beberapa kelompok manusia menekankan bahwa berhati-hati dalam memilih bahan material untuk produksi obat-obatan dan kosmetika yang berasal dari ternak, terutama sapi, merupakan cara terbaik untuk memberikan keamanan maksimal. Oleh sebab itu dalam memilih bahan material yang berasal dari hewan hendaknya mempertimbangkan situasi epidemiologi BSE di suatu negara, peternakan dan umur hewan yang akan dipilih sebagai penghasil bahan material (WHO, 1995).

Material untuk bahan medis dan kosmetika dianjurkan dipilih dari sapi sehat yang berasal dari peternakan bebas BSE dan dari negara yang juga bebas BSE serta memiliki sistem monitoring (surveillance) yang ketat (WHO, 1996). Di samping itu juga mempertimbangkan jenis jaringan yang digunakan sebagai bahan material dan mempertimbangkan dosis dan aplikasi produk akhirnya. Sebelum dipasarkan uji keamanan produknya perlu dilakukan untuk menjamin keamanan pemakainya (WHO, 1995).

MEMPERTAHANKAN INDONESIA BEBAS BSE

Kita patut bersyukur, karena negara kita masih bebas dari BSE. Sistem pemberian pakan ternak sapi Indonesia yang tidak dicampur dengan protein asal hewan, terutama ruminansia, meningkatkan keyakinan kita bahwa sapi-sapi Indonesia tidak mungkin tertular BSE. Satu-satunya kemungkinan jalan masuknya BSE ke Indonesia adalah melalui pemasukan ternak, terutama sapi atau produk ternak dari luar negeri. Oleh sebab itu, hanya ada satu jalan untuk mempertahankan status Indonesia bebas BSE yakni menghindari impor ternak, terutama sapi, dan produk-produk ternak dari negara-negara tertular BSE. Meskipun produk-produk tertentu seperti susu, gelatin, tallow (WHO, 1996) dan semen (International Office des Epizooties, 1996) dinyatakan aman dari agen penyebab BSE, namun lebih bijaksana kalau produk-produk tadi diimpor dari negara bebas BSE yang jumlahnya masih jauh lebih banyak dari negara-negara tertular BSE.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari uraian di atas dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut: 1) Penyakit BSE yang populer dengan sebutan penyakit sapi gila atau "mad cow" adalah salah satu penyakit degenerasi syaraf yang bersifat progresif dan dapat menular. Penyakit ini dideteksi untuk pertama kalinya di Inggris pada tahun 1986 sebagai akibat dari pemberian pakan yang mengandung protein ruminansia yang terkontaminasi oleh agen penyebabnya. 2) BSE telah tersebar di 10 negara dan wilayah di luar Inggris yang meliputi Canada, Denmark, Pulau Falkland, Jerman, Itali, Oman, Perancis, Swiss, Republik Irlandia, dan Portugal. 3) Di Canada, Denmark, Pulau Falkland, Jerman, Itali, dan

Oman kasus BSE sangat rendah dan hanya ditemukan pada sapi yang diimpor dari Inggris, oleh sebab itu negara-negara tersebut dapat dinyatakan bebas BSE setelah mengikuti ketentuan-ketentuan OIE. 4) BSE merupakan salah satu dari penyakit TSE yang menyerang hewan dan manusia, antara lain yang terkenal adalah "scrapie" pada domba/kambing, kuru, dan CJD pada manusia. Baik "scrapie", kuru, CJD, dan BSE disebabkan oleh agen unik yang sampai saat ini masih

menjadi perdebatan apakah termasuk dalam "unconventional viruses" ataukah disebabkan oleh molekul protein yang disebut prion. 5) Dari berbagai hasil penelitian tentang penyakit BSE dan penyakit sejenis lainnya pada hewan dan manusia, diketahui bahwa penyakit BSE tersebut potensial zoonosis dan manusia potensial rentan terhadap BSE, terutama bila mendapatkan infeksi agen dengan titer tinggi. 6) Walaupun ada bukti-bukti yang

memberikan harapan bahwa BSE tidak menular ke manusia, namun sangat bijaksana bila manusia memperkecil risiko untuk tertular BSE. 7) Karena Indonesia bebas terhadap BSE, maka untuk menghindari masuknya BSE ke Indonesia, disarankan agar menghindari impor ternak, terutama sapi dan produk ternak dari negara-negara tertular BSE, karena hanya inilah satu-satunya jalan untuk mempertahankan status Indonesia bebas BSE.

DAFTAR PUSTAKA

- Clark, W.W., J.L. Hourigan, and W.J. Hadlow. 1995. Encephalopathy in cattle experimentally infected with the scrapie agent. *Am. J. Vet. Res.* 56(5): 606-612.
- Collinge, J., M.S. Palmer, K.C.L. Sidle, A.F. Hill, I. Gowland, J. Meads, E. Asante, R. Bradley, L.J. Doey, and P.L. Lantos. 1995. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature* 378: 779-788.
- European Commission, Directorate General. 1996. Guide to bovine spongiform encephalopathy (BSE): Information for the consumers. European Commission. Directorate-General XXIV, Consumer Policy.
- FAO. 1992. WHO consultation on public health issues related to animal and human spongiform encephalopathy. Geneva, 12-14 December 1991. FAO Briefing Note. *Bull. WHO* 70(2): 183-190.
- French, E.L. 1982. Slow Viruses. *Advances in Veterinary Virology. Post-Graduate Committee in Veterinary Science.* Sydney, Australia, Proceeding No. 60: pp.163-180.
- Gajdusek, D.C. 1977. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197: 943-960.
- Gajdusek, D.C. 1990. Subacute spongiform encephalopathies: Transmissible cerebral amyloidoses caused by unconventional viruses. *In Virology* 2nd ed. (Eds Fields *et al.*), Raven Press. New York. pp. 2289-2319.
- Gajdusek, D.C. and V. Zigas. 1957. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The Endemic Occurrence of "kuru" in Native Population. *New Eng. J. Med.* 257: 974-978.
- Hope, J. 1995a. A short history of prions. *Nature* 378: 761.
- Hope, J. 1995b. Mice and beef and brain diseases. *Nature* 378: 761-722.
- Hope, J. 1996. Scrapie, CJD and BSE: A tale of mice, mad cows and brain diseases. Seminar on Mad Cow and Its Implication on Food Safety. Organised by Indonesia Academy of Science, at Bogor 6 June 1996.
- International Office des Epizooties. 1996. New recommendation on bovine spongiform encephalopathy. Annual General Session of the International Office des Epizooties. Press Release. Paris, 28 May 1996.
- Katz, J.B., J.C. Pedersen, A.L. Jenny, and W.D. Taylor. 1992. Assesment of western immunoblotting for the confirmatory diagnosis of ovine "scrapie" and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *J. Vet. Diagn. Invest* 4: 447-449.
- Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food. 1996. BSE, a chronology of events. Appendix 1 of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain: a progress report, updated 17 April 1996. Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food.
- Prusiner, S.B. 1995. The prion diseases. *Scientific American*, January: pp. 48-57.
- Prusiner, S.B., D.C. Bolton, D.T. Groth, K.A. Bowman, S.P. Cochran, and M.P. McKinley. 1982. Further Purification and Characterization of Scrapie Prion. *Biochemistry.* 21(26): 6942- 6950.
- Scott, A.C., G.A.H. Wells, M.J. Chaplin, and M. Dawson. 1992. Bovine spongiform encephalopathy: detection of fibrils in the central nervous system is not affected by autolysis. *Res. Vet. Sci.* 52: 332-336.
- Soeharsono, S. 1996a. Dampak mad cow bagi peternakan Indonesia. *Kompas* 3 April.
- Soeharsono, S. 1996b. Mad Cow dan dampaknya bagi konsumen Indonesia. *Kompas* 30 Maret.
- Soeharsono, S. 1996c. The Epidemiology of Scrapie. Seminar on Mad Cow and its Implication on Food Safety. Organised by Indonesia Academy of Science, at Bogor 6 June 1996.
- Sotelo, J., C.J. Gibbs, and D.C. Gajdusek. 1980. Autoantibodies against axonal neurofilaments in patients with kuru and CJD. *Science* 210: 190-193.
- Wells, G.A.H., A.C. Scott, C.T. Johnson, R.F. Gunning, R.D. Hancock, M. Jeffrey, M. Dawson, and R. Bradley. 1987. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Record* 121: 419-420.
- WHO. 1995. Report of a WHO consultation on public health issues related to animal dan human transmissible spongiform encephalopathy. Geneva, WHO 17-19 May 1995.
- WHO. 1996. Report of a WHO consultation on public health issues related to animal and human transmissible spongiform encephalopathy with participation of FAO and OIE. Geneva, WHO, 2- 3 April 1995.
- Wilesmith, J.W., G.A.H. Wells, M.P. Cranwell, and J.B.M. Ryan. 1988. Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Record* 123: 638-644.
- Winarno, F.G. 1996. Mad Cow. Seminar on Mad Cow and Its Implication on Food Safety. Organised by Indonesia Academy of Science, at Bogor 6 June 1996.