

Penyakit *Malignant Catarrhal Fever* di Indonesia dan Upaya Pengendaliannya (Malignant Catarrhal Fever in Indonesia and Its Control Strategy)

Rini Damayanti

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata No. 30, Bogor 16114
agusrini@indo.net.id

(Diterima 25 Agustus 2016 – Direvisi 2 September 2016 – Disetujui 5 September 2016)

ABSTRACT

Malignant catarrhal fever (MCF) is an immunoproliferative and lethal disease of many species of the order Artiodactyla (such as families Bovidae, Cervidae and Suidae) caused by a member of the MCF virus (MCFV) group belongs to the genus Macavirus in the subfamily Gammaherpesvirinae. There are two types of MCF i.e. Wildebeest-Associated MCF (WA-MCF) which is caused by Alcelaphine Herpesvirus-1 (AIHV-1) with wildebeest as reservoir animal; and Sheep-Associated MCF (SA-MCF) which is caused by Ovine herpesvirus 2 (OvHV-2) with sheep and goats as reservoir animals. AIHV-1 virus has already been isolated whereas OvHV-2 has not been isolated so that vaccines are not yet available. Both types cannot be differentiated by clinical and pathological findings. This disease was previously diagnosed based on the epidemiological information and clinicopathological findings, but now it can be diagnosed by using molecular biological tests. This paper describes the epidemiology of MCF virus, MCF cases in Indonesia and efforts to control this disease. In Indonesia, SA-MCF cases have been reported almost in all provinces as endemic as well as epidemic nature. Separation of reservoir animal with susceptible species, "producing" a SA-MCF virus free sheep and attempt to develop a recombinant vaccine against SA-MCF is the main control strategy that can be suggested.

Key words: Malignant catarrhal fever, disease control, Indonesia

ABSTRAK

Malignant catarrhal fever (MCF) adalah penyakit yang bersifat immunoproliferatif dan menyebabkan kematian pada hewan peka yang tergabung pada Ordo Artiodactyla (misalnya famili Bovidae, Cervidae dan Suidae) yang disebabkan oleh salah satu anggota grup virus MCF (MCFV) yang termasuk dalam genus Macavirus dan sub-famili Gammaherpesvirinae. Terdapat dua macam MCF, yaitu Wildebeest-Associated MCF (WA-MCF) yang disebabkan oleh virus Alcelaphine Herpesvirus-1 (AIHV-1) dengan hewan reservoir wildebeest dan Sheep-Associated MCF (SA-MCF) yang disebabkan oleh virus Ovine Herpesvirus-2 (OvHV-2) dengan reservoir domba dan kambing. Agen penyebab WA-MCF sudah dapat diisolasi sedangkan agen penyebab SA-MCF belum dapat diisolasi sehingga saat ini vaksin juga belum tersedia. Kedua bentuk MCF tidak dapat dibedakan secara klinis dan patologis. Penyakit ini semula didiagnosis berdasarkan informasi epidemiologi dan gambaran klinis, serta patologis, namun saat ini dapat dilakukan dengan pengujian biologi molekuler. Tujuan penulisan ini adalah memberikan gambaran tentang epidemiologi penyakit MCF, perkembangan kasus di Indonesia dan upaya pengendaliannya. Di Indonesia, SA-MCF dilaporkan kejadiannya hampir di seluruh provinsi, baik bersifat endemis maupun epidemis. Memisahkan hewan reservoir dengan hewan peka, "memproduksi" domba bebas virus SA-MCF dan upaya pengembangan vaksin rekombinan untuk SA-MCF adalah alternatif pengendalian yang dapat disarankan.

Kata kunci: *Malignant catarrhal fever*, pengendalian penyakit, Indonesia

PENDAHULUAN

Penyakit *Malignant catarrhal fever* (MCF) atau *snotsiekte* atau *malignant head catarrh*, di Indonesia disebut dengan penyakit ingusan, adalah penyakit imunolimfoproliferatif yang bersifat fatal dan menyerang bangsa sapi seperti *Bos taurus*, *Bos indicus*, *Bos javanicus* (Zamila et al. 2011), kerbau (*Bubalus bubalis*), bison (*Bos bonasus*) (Li et al. 2006) dan beberapa jenis rusa (Gasper et al. 2012), babi (Alcaraz et al. 2009), bahkan pada kuda (Costa et al. 2009).

Selain itu, ruminansia kecil yang semula diduga hanya sebagai reservoir, ternyata dapat tertular MCF yaitu pada domba *Stone's* (*Ovis dalli stonei*) dengan gejala klinis dan perubahan histopatologis MCF, dan dengan *polymerase chain reaction* (PCR) virus penyebab MCF (Himsworth et al. 2008) dapat dideteksi. Jacobsen et al. (2007) melaporkan perubahan histopatologis yang sama dengan MCF pada tiga ekor kambing. Pada penularan buatan, inokulum yang berasal dari domba berhasil diinfeksi secara aerosol ke domba lainnya (Li et al. 2005).

Penyakit MCF pertama ditemukan di Afrika pada sapi yang digembalakan dengan sekawanan *wildebeest*, sehingga disebut *wildebeest-associated* MCF (WA-MCF) (Whitaker et al. 2007). Selanjutnya penyakit dengan gejala klinis dan patologis serupa ditemukan di luar Afrika pada sapi yang dipelihara berdekatan dengan domba, sehingga disebut *sheep-associated* MCF (SA-MCF) (Schultheiss et al. 2007). Dengan demikian secara epidemiologis, dikenal dua bentuk MCF, yakni WA-MCF dan SA-MCF yang secara klinis dan patologis tidak dapat dibedakan (Russell et al. 2009).

Agen penyebab WA-MCF pertama kali diisolasi dari *wildebeest* oleh Plowright pada tahun 1960 dan selanjutnya disebut dengan *Alcelaphine Herpesvirus-1* (AIHV-1) (Davison et al. 2009). Virus penyebab SA-MCF hingga saat ini belum dapat diisolasi, namun berdasarkan sel limfoblastoid yang diisolasi dari kasus SA-MCF diperoleh genom virus penyebabnya yang disebut *Ovine Herpesvirus-2* (OvHV-2) (Davison et al. 2009). Genom virus penyebab SA-MCF ini telah secara lengkap disekuon oleh Hart et al. (2007).

Penyakit MCF ini masih menjadi masalah di Indonesia, selain bersifat fatal, MCF juga sporadis dan bahkan mewabah terutama pada sapi Bali yang digembalakan berdekatan dengan domba. Hal ini disebabkan karena kurangnya pemahaman terhadap epidemiologi penyakit dan belum tersedianya vaksin karena agen penyebabnya belum dapat diisolasi. Makalah ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang epidemiologi penyakit, perkembangan kasus MCF di Indonesia dan upaya pengendaliannya.

ETIOLOGI

Virus-virus penyebab *malignant catarrhal fever*

Virus penyebab MCF disebut grup virus MCF (MCFV) termasuk ke dalam genus Macavirus (Rhadinovirus), famili Herpesviridae, subfamili *Gammaherpesvirinae*, (Li et al. 2011a). Secara epidemiologi molekuler, terdapat 10 jenis virus penyebab MCF yang terdiri dari dua golongan. Kelompok pertama, 6 jenis virus yang dapat menyebabkan MCF klinis, yaitu virus AHV-1 penyebab WA-MCF dengan *reservoir wildebeest*, virus OvHV-2 penyebab SA-MCF dengan *reservoir* domba, virus *Caprine Herpesvirus-2* (CpHV-2) dengan *reservoir* kambing, virus MCFV-WTD pada rusa ekor putih (*white-tailed deer*), virus MCFV dengan *reservoir ibex* dan virus *Alcelaphine Herpesvirus-2* (AIHV-2)-like dengan *reservoir Jackson hartebeest* (Whitaker et al. 2007; Schultheiss et al. 2007). Kelompok kedua, terdiri atas empat jenis virus MCF dengan hewan *reservoir roan antelope, oryx, muskox* dan *aoudad* menyebabkan MCF asimtomatis (Li et al.

2011a). Menurut Ackermann (2006) agen penyebab MCF dapat diisolasi dari induk semang dari ordo Artiodactyla (hewan berteracak) dan dari hewan *reservoir* dari subfamili Caprinae (virus OvHV-2) dan subfamili Alcelaphinae (virus AIHV-1) serta pada hewan peka yang berasal dari famili Bovidae, Cervidae dan Suidae.

Hasil sekuen terkini dari OvHV-2 yang berasal dari *large granular lymphocyte* (LGL) *cell line* sapi mengindikasikan bahwa genom sangat mirip dengan AIHV-1 dan bersifat *co-linear* dengan Rhadinovirus dimana genom bersegmen unik 130 kbp tersusun dari *terminal repeats* 1.1 kbp pada AIHV-1 atau 4.2 kbp pada OvHV-2 dengan 73 *predicted open reading frames* (ORFs) pada sekuen OvHV-2 dan 71 pada sekuen AIHV-1 (Hart et al. 2007). Dari 10 gen unik pada AIHV-1 (A1-A10), 8 gen bersifat homolog dengan OvHV-2 tetapi tidak ekuivalen untuk A1 dan A4 sedangkan virus OvHV-2 diberi kode tambahan dengan Ov2.5, Ov3.5, Ov4.5 dan Ov8.5 yang menandakan posisinya (Haig et al. 2008).

Sifat fisik dan kimia virus

Virus penyebab MCF dapat bertahan sampai 13 hari pada kondisi lingkungan yang lembab dan stabil antara pH 5,5-8,5. Virus akan mati dengan penambahan disinfektan, antara lain sodium hipoklorite (3%). *Cell-associated virus* dapat bertahan di luar sel selama 72 jam di luar induk semangnya (OIE World Organization for Animal Health 2013c).

PENGENALAN PENYAKIT

Spesies rentan

Penyakit MCF secara umum dapat menyerang sapi dan hewan ungulata lainnya, termasuk bison (Li et al. 2006), rusa (Schultheiss et al. 2007) dan babi (Costa et al. 2010). Di Indonesia, urutan kepekaan hewan terhadap MCF berturut-turut adalah sapi Bali (*Bos javanicus*), sapi Bali persilangan, kerbau (*Bubalus bubalis*), sapi Ongole (*Bos indicus*) dan sapi Brahman (*Bos taurus*) (Daniels et al. 1988; Dettwiler et al. 2011). Selain itu, kelinci adalah hewan percobaan yang sangat peka terhadap MCF melalui infeksi buatan (Cunha et al. 2013). Bison jauh lebih peka dibandingkan dengan sapi (Li et al. 2006; Taus et al. 2006) dan domba (O'Toole et al. 2007). Hewan peka MCF merupakan *dead-end-host*, yakni tidak menularkan ke hewan peka lainnya dan hanya ditularkan via hewan *reservoir*nya (Ackermann 2006). Hewan *reservoir* pada umumnya tidak menunjukkan gejala klinis MCF, namun dilaporkan pernah terjadi kasus *MCF-like disease* pada domba (Li et al. 2005) dan kambing (Jacobsen et al. 2007).

Cara penularan

Penularan MCF terjadi terutama karena terjadi kontak langsung antara hewan peka dan reservoir (Benetka et al. 2009). Cara penularan dari domba ke sapi belum diketahui dengan pasti dan kemungkinan besar terjadi melalui sekresi hidung, mata dan vagina. Li et al. (2008) menyatakan bahwa penyebaran virus MCF dari jarak jauh (1-5 km) dapat ditularkan dari peternakan domba ke *ranch* bison. Transmisi buatan dengan inokulasi darah utuh pernah dilaporkan oleh Wiyono & Damayanti (1999) dan dapat menyebabkan MCF klinis dan patologis pada sapi Bali dan kerbau, tetapi tidak pada Sapi Bali *cross breed* dan sapi PO.

Cara penularan SA-MCF mirip dengan WA-MCF dimana domba dan *wildebeest* berperan sebagai *reservoir* virus. Menurut Whitaker et al. (2007) anak *wildebeest* memperoleh virus AIHV-1 baik secara vertikal dari induknya maupun secara horizontal dari sesama anak *wildebeest*. Penularan di antara *wildebeest* menurut Swai et al. (2013) adalah melalui aerosol, tertelan limbah, cairan atau bulu anak *wildebeest* yang baru lahir. Secara alami MCF tidak ditularkan dari hewan peka ke hewan peka lainnya tetapi pada infeksi buatan penyakit ini dapat ditularkan dari sapi terinfeksi

ke sapi lainnya menggunakan inokulum darah sejumlah satu liter (Wiyono & Damayanti 1999).

Gejala klinis

Manifestasi MCF secara klinis muncul pada hewan peka jika virus MCF ditemukan dalam jumlah/dosis memadai yang ditularkan oleh hewan reservoir. Penyakit pada umumnya bersifat akut dengan spektrum gejala klinis yang sering dijumpai berupa demam, eksudat kental dari mata dan hidung, kekeruhan kornea, diare, dan gejala syaraf (O'Toole & Li 2014). Jumlah virus yang masuk tidak mempengaruhi derajat keparahan penyakit melainkan berpengaruh pada masa inkubasi, dan penetapan kapan dapat dideteksi virus MCF pada sel darah putih (O'Toole et al. 2007). Meskipun ada dua bentuk MCF, secara klinis dan patologis tidak dapat dibedakan (Whitaker et al. 2007). Gejala klinis yang sering dijumpai berupa demam, eksudat mukopurulent dari mata dan hidung, hipersalivasi, kekeruhan kornea mata, diare, pembengkakan limfoglandula superfisial dan gejala syaraf (O'Toole & Li 2014). Gambar 1 memperlihatkan beberapa gejala klinis khas MCF.



Gambar 1. Sapi yang terserang MCF, (A) Kekeruhan kornea mata, eksudat mukopurulent dari hidung; (B) Hipersalivasi; (C) Pembengkakan limfoglandula superfisial

Sumber: Koleksi pribadi

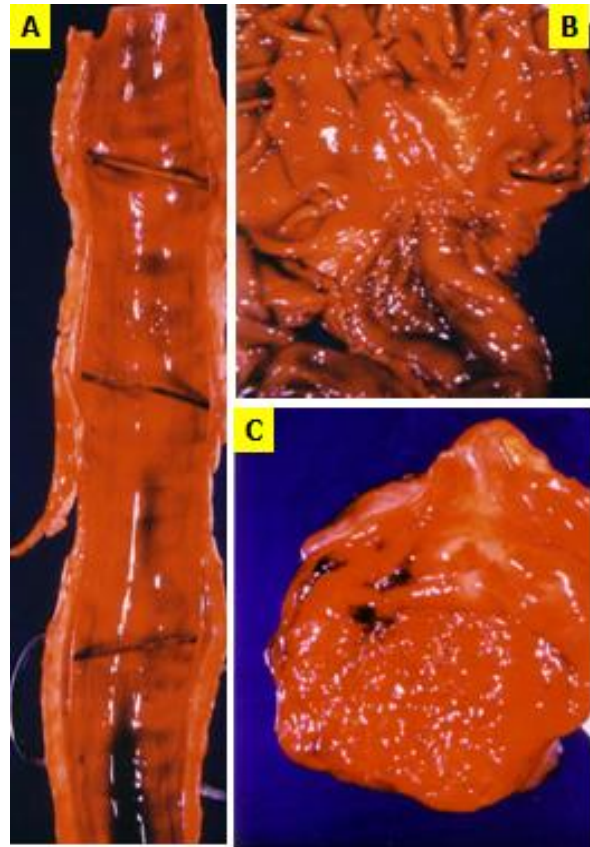
Infeksi subklinis

Secara alami hewan peka yang tertular MCF bersifat fatal terutama pada bison, sapi dan beberapa jenis rusa, namun infeksi subklinis dapat ditemukan (Løken et al. 2009). Studi pada 300 bison dengan klinis sehat menunjukkan 23,7% (71/300) memiliki antibodi terhadap MCF dan 11,3% (8/71) dari hewan seropositif tersebut berhasil dideteksi DNA OvHV-2 pada sel darah putihnya dengan uji PCR (O'Toole et al. 2007). Hasil penularan buatan pada sapi dan bison dengan virus OvHV-2 secara aerosol membuktikan bahwa hewan peka dapat terinfeksi virus tanpa menunjukkan gejala klinis (infeksi subklinis) (Taus et al. 2006). Hasil survei di rumah potong hewan (RPH) juga menunjukkan bahwa kasus subklinis dapat terjadi (Damayanti 1994).

Patologi anatomi dan histopatologi

Walaupun ada dua bentuk MCF, akan tetapi secara klinis dan patologis kedua bentuk MCF tersebut tidak dapat dibedakan (Whitaker et al. 2007). Lesi PA yang khas yaitu pembengkakan limfoglandula superfisial, perdarahan pada trakhea, pneumonia, petekhi pada epikardium dan perikardium, perdarahan dan ulserasi mukosa abomasum dan vesika urinaria serta perdarahan usus (O'Toole & Li 2014). Gambar 2 menunjukkan kelainan PA yang paling sering dijumpai pada MCF yaitu perdarahan difus pada mukosa trakhea, abomasum dan vesika urinaria (Damayanti & Wiyono 2005).

Secara histopatologis, lesi patognomonik berupa peradangan pada dinding pembuluh darah (vaskulitis) pada berbagai organ, dengan derajat keparahan lesi bervariasi (Luvizotto et al. 2010), disertai dengan peradangan non-supuratif pada *rete mirabile*, otak, trakhea, paru-paru, jantung, hati, ginjal, kandung kemih, abomasum dan usus halus (Dettwiler et al. 2011). Vaskulitis didominasi oleh infiltrasi limfosit dan makrofag, disertai sel plasma pada beberapa organ seperti kornea mata, otak, meningen, *rete mirabile*, ginjal, hati, kelenjar adrenal dan pada kulit (Jacobsen et al. 2007). Sampel *rete mirabile* yang dikoleksi untuk histopatologi dianggap paling mewakili untuk konfirmasi diagnosis MCF (O'Toole & Li 2014). Vaskulitis pada organ selain *rete* hampir selalu disertai dengan vaskulitis pada *rete*. Sebaliknya vaskulitis pada *rete* belum tentu disertai vaskulitis pada organ lain (Damayanti 1995). Hal ini menunjukkan bahwa pada infeksi MCF vaskulitis berasal dari *rete* lalu menyebar ke organ lain. Meskipun vaskulitis tergolong lesi patognomonik untuk MCF, derajat keparahannya sangat bervariasi per organ per kasus, dan dapat bersifat segmental maupun difus (Damayanti & Wiyono 2005).



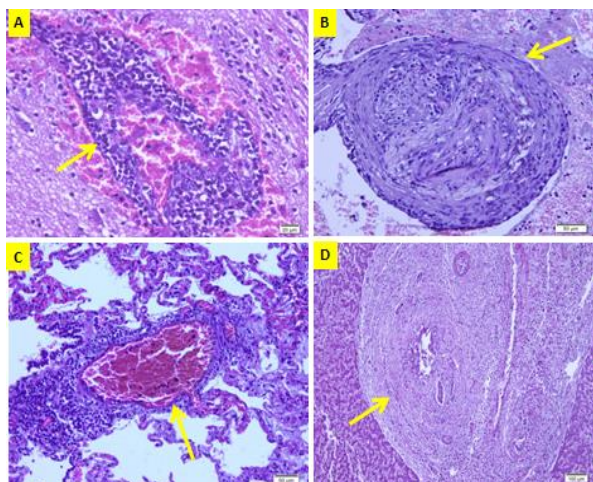
Gambar 2. Gambaran PA pada sapi Bali yang terserang MCF alami. Perdarahan hebat pada (A) Mukosa trakhea; (B) Abomasum; (C) Vesika urinaria

Sumber: Damayanti & Wiyono (2005) yang dimodifikasi

Derajat keparahan lesi yang ditentukan secara kualitatif berdasarkan banyaknya sel radang yang menginfiltrasi tiap organ sangat bervariasi untuk tiap individu hewan (Neimanis et al. 2009). Lesi ringan dan lesi sedang secara histopatologik berkorelasi dengan gejala klinik dan PA-nya. Hewan yang sakit dan dipotong di TPH perseorangan secara darurat biasanya tergolong ke dalam MCF dengan lesi ringan atau sedang untuk menghindari kerugian ekonomi (Damayanti 1995). Sebaliknya kasus MCF pada infeksi alami yang tidak sempat dipotong di RPH dan ditemukan sekarat atau mati biasanya menunjukkan lesi parah (Damayanti 1996b). Gambar 3 dan Gambar 4 menunjukkan lesi berupa peradangan non supuratif yang disertai lesi patognomonik berupa vaskulitis pada beberapa organ.

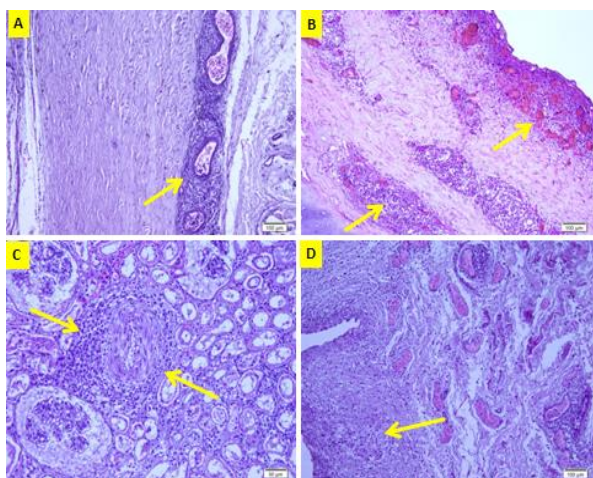
Patogenesis

Patogenesis MCF diuraikan berdasarkan lesi PA dan HP yang berkorelasi satu sama lain. Infektifitas kedua bentuk MCF hanya dapat dideteksi pada sel (*cell associated*) dan virusnya tidak pernah ditemukan bebas



Gambar 3. Lesi peradangan non supuratif dan vaskulitis pada (A) Otak; (B) *Rete mirabile*; (C) Paru paru; (D) Hati

Sumber: Koleksi pribadi



Gambar 4. Lesi peradangan non-supratif dan vaskulitis pada (A) Kornea mata; (B) Mukosa trakea; (C) Ginjal; (D) Vesika urinaria

Sumber: Koleksi pribadi

di luar sel sehingga MCF tidak dapat menular dari hewan yang terinfeksi MCF ke hewan peka lainnya (Li et al. 2011b).

Lesi HP yang patognomonik adalah vaskulitis (Luvizotto et al. 2010) yang salah satunya dapat ditemukan pada *rete mirabile* (Jacobsen et al. 2007). Karena dari *rete mirabile* keluar cabang-cabang antara lain berupa arteri *carotid cerebral* dan arteri *ophthalmic interna*, sehingga berakibat jika infeksi awal yang ditandai vaskulitis pada *rete* berkembang menjadi MCF klinis. Dinding pembuluh pada vaskulitis akan menebal dan lumen menyempit sehingga mengganggu sirkulasi darah ke organ-organ yang mendapat suplai darah dari *rete* (Luvizotto et al. 2010).

Aksi sitolitik langsung dari virus terhadap jaringan dan reaksi imunologi dimana hewan yang terinfeksi menjadi hipersensitif terhadap antigen yang bersangkutan diduga berperan dalam menimbulkan vaskulitis (Neimanis et al. 2009). Reaksi *immune complex, cell mediated immunity* dan virus menyebabkan disfungsi sel yang mengatur mekanisme sistem kekebalan (Zajac & Harrington 2014). Infiltrasi sel limfosit pada vaskulitis bersifat proliferasif dan virus MCF hanya menyerang limfosit tertentu yaitu CD8⁺ (Damayanti 1996a).

Virus penyebab WA-MCF sudah berhasil diisolasi (Swai et al. 2013), sedangkan virus SA-MCF belum dapat diisolasi karena jumlah virus yang bersirkulasi sangat terbatas (Meier-Trummer et al. 2009). Mekanisme *cytotoxic T-lymphocyte line* pada limfoglandula kelinci yang diinfeksi buatan dengan virus SA-MCF menunjukkan bahwa *cell line* tersebut diidentifikasi sebagai subset limfosit T dengan limfoblastoid yang disebut dengan *large granular lymphocyte* (LGL) yang bersifat sitotoksik pada biakan sel (Anderson et al. 2007). Melalui PCR, sel LGL ini terbukti mengandung DNA virus SA-MCF namun isolasi virus utuh tidak berhasil dilakukan. Analisis fenotipik pada LGL sapi dan rusa membuktikan bahwa sel yang berperan adalah reseptor sel T (CD2⁺), limfosit sitotoksik/supresor (CD4⁻/CD8⁺/T19⁻), sel T penolong (*helper cell*) CD4⁺/CD8⁻/T19⁻, sedangkan pada rusa tidak ditemukan fenotip baik berupa supresor maupun penolong (CD4⁻/CD8⁻/T19⁺) (Anderson et al. 2007).

Teknik imunohistokimia menunjukkan bahwa CD8(+), CD4(+) dan *Major Histocompatibility Complex type I* (MHC-I) mendominasi lesi vaskular pada MCF (Damayanti 1999) dimana MHC-I adalah antigen permukaan yang berfungsi mengontrol kekebalan dan terbukti lebih dominan daripada limfosit B dan MHC-II pada limfoglandula sapi Bali yang terserang MCF. MHC-I hanya berperan jika berikatan dengan CD8 (+) yang bersifat sitotoksik. Hal ini menjelaskan mengapa pada hewan yang terserang MCF hampir selalu berakibat fatal karena tidak ada kekebalan yang terbentuk (Damayanti 1999).

Berdasarkan analisis polikromatik fenotip, CD8(+)/perforin(+) gammadelta sel T, CD4(+)/perforin(-) alphabeta sel T dan sel B yang menginfiltrasi lesi vaskular pada vesika urinaria, ginjal dan hati, membuktikan bahwa dominasi subset limfosit CD8(+) bersifat sitotoksik dan bukan berasal dari subset limfosit CD8(+) alphabeta sel T sehingga lesi MCF merupakan penyakit yang disebabkan oleh disregulasi kekebalan (Nelson et al. 2010). Selain itu, predileksi jaringan yang disukai oleh virus OvHV-2 berkaitan erat dengan derajat keparahan lesinya, yang diduga diperantarai oleh fragmen 25 (ORF25) transkrip yang mengkode protein kapsid virus pada jaringan

yang dapat dideteksi pada fibroblast perivaskular yang menjelaskan patogenesis vaskulitis pada SA-MCF (Nelson et al. 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Meier-Trummer et al. (2009) pada kelinci yang diinfeksi dengan SA-MCF menunjukkan bahwa secara histopatologis antigen tidak dapat dideteksi tetapi dengan *in situ hybridization* dapat dibuktikan bahwa replikasi OvHV-2 terjadi pada jaringan tertentu. Infeksi MCF pada kelinci membuktikan perbedaan infeksi yang disebabkan oleh OvHV-2 dan AIHV-1, dimana lesi pada OvHV-2 lebih dominan pada jaringan limfoid organ viseral sedangkan lesi pada AIHV-1 lebih sering terjadi pada limfoglandula perifer, serta lesi berupa nekrosis lebih sering ditemukan pada OvHV-2 daripada pada AIHV-1 (Anderson et al. 2007).

Menurut Ackermann (2006), domba sebagai *reservoir* tetap sehat walaupun membawa virus penyebab MCF, sedangkan sapi pada umumnya sakit/mati karena virus MCF *Gammaherpesvirus* yang cenderung bersifat laten dan lisis, tergantung pada jenis hewan dan jenis sel yang diinfeksi. Pada hewan *reservoir*, terjadi keseimbangan antara sel-sel terinfeksi secara laten dengan mekanisme pertahanan tubuh dan biasanya virus diekskresikan dalam jumlah kecil secara terus menerus maupun intermitten, sedangkan pada hewan peka keseimbangan ini tidak terjadi, sehingga virus bersifat mematikan sel.

DIAGNOSIS

Diagnosis epidemiologis, klinis, patologis

Diagnosis SA-MCF di lapang ditentukan berdasarkan pada kombinasi data epidemiologis dan gambaran klinis. Di laboratorium, konfirmasi diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan patologi anatomi dan histopatologi serta dengan pengujian *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (Cunha et al. 2008).

Untuk WA-MCF diagnosis dapat dikonfirmasi melalui uji serologi dan isolasi virus AIHV-1 (Whitaker et al. 2007). Perkembangan teknik biologi molekuler seperti PCR juga dimanfaatkan untuk mendiagnosis WA-MCF (Cunha et al. 2009). Pada WA-MCF isolasi virus dapat dilakukan pada biakan sel sapi yang berasal dari sel dari organ thyroid, ginjal, paru dan limpa. Keberadaan virus dapat dideteksi dengan pewarnaan imunofluoresen atau imuno peroksidase, netralisasi virus (VN) atau dengan mikroskop elektron (Whitaker et al. 2007).

Diagnosis serologis

Terdapat beberapa uji serologi untuk mendeteksi antibodi terhadap AIHV-1 pada WA-MCF:

complement fixation (CF), *immunodiffusion* (ID), *counter immunoelectrophoresis* (CIE), *indirect immunoperoxidase* (IIP) (OIE World Organization for Animal Health 2013a). Namun uji VN pada AIHV-1 sangat memakan waktu maka alternatif lain digunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan antigen spesifik yang sudah distandardisasi (Fraser et al. 2006). Uji IIP tergolong non-spesifik, namun dengan uji ini dapat diketahui virus serupa yang bertanggung jawab pada infeksi WA-MCF maupun SA-MCF, yang dibuktikan oleh Li et al. (2011a) melalui ELISA dimana sejumlah antigen AIHV-1 dapat dideteksi pada serum *wildebeest* dan domba dari kasus SA-MCF. Diantara uji serologis di atas, yang paling efektif adalah uji ELISA (Fraser et al. 2006).

Uji serologis bermanfaat untuk mengetahui prevalensi hewan *reservoir* dan hewan peka yang terinfeksi secara subklinis di lapang. Uji ini sebaiknya tidak digunakan untuk menguji titer antibodi anak domba kurang dari empat bulan karena masih mengandung *maternal antibody* tetapi memakai teknik PCR (Cunha et al. 2008). Pada hewan *reservoir* dewasa uji serologis dapat digunakan untuk mengetahui status infeksi walaupun tidak dapat membedakan virus-virus MCFnya. Demikian pula halnya terhadap hewan peka yang sedang terinfeksi. Namun demikian mengingat terdapat fenomena subklinis maka pengujian serologis ini harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi (Løken et al. 2009). Uji serologis dapat juga digunakan sebagai acuan untuk menetapkan persyaratan *pre-shipment* pada lalu lintas ternak domba dengan menggunakan pengujian serologis.

Diagnosis biologi molekuler

Virus penyebab SA-MCF belum dapat diisolasi hingga saat ini maka uji PCR *nested* menjadi sangat penting untuk diagnosis molekuler untuk mendeteksi agen penyebab tanpa harus mengisolasi virus SA-MCF. Target primer adalah fragmen DNA pada ORF 75 virus OvHV-2 yang mengkode tegumen protein virus (Cunha et al. 2008).

Pengujian PCR ini sudah banyak digunakan, termasuk di Indonesia (Wiyono et al. 1994). Selain itu, pengembangan *quantitative PCR* (qPCR)/*real time PCR* SA-MCF dengan *primer-probe set* DNA yang berasal dari *lymphoblastoid cell line* asal sapi yang terinfeksi akut SA-MCF telah dilakukan. Uji PCR *nested* lebih sensitif dibandingkan dengan uji *real time PCR*, maka uji PCR *nested* terutama digunakan untuk menguji sampel dari hewan *reservoir* dan untuk mendeteksi infeksi subklinis (Cunha et al. 2008). Sedangkan uji *real time PCR* terutama untuk menguji sampel klinis MCF dalam jumlah banyak (Traul et al. 2007).

Langkah penting berikutnya dalam hal PCR MCF yaitu pengembangan *multiplex PCR* untuk mendeteksi dan membedakan virus-virus MCF (Cunha et al. 2009), terutama untuk sampel yang berasal dari kelompok hewan peka dan *reservoir* dari berbagai spesies yang bercampur (*mixed-species operations*) seperti di kebun binatang dan taman margasatwa.

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis penyakit yang dapat dikelirukan dengan MCF antara lain *rinderpest*, *septicaemia epizootica* (SE), *infectious bovine rhinotracheitis* (IBR), *bovine viral diarrhoea-mucosal disease* (BVD-MD), *Bluetounge*, Penyakit Mulut dan Kuku (PMK), stomatitis vesikular dan keracunan tanaman (OIE World Organization for Animal Health 2013a). Pada sapi Bali, MCF harus dibedakan dari penyakit Jembrana dan pada kerbau dapat dikelirukan dengan Surra oleh *Trypanosoma evansi* (Daniels et al. 1988).

Penyakit SE ditandai dengan konjungtivitis, lakrimasi, *dyspnoea*, odema daerah kepala dan enteritis bersifat hemoragik seperti pada MCF akut. Perbedaannya, pada SE tidak ditemukan eksudat mukopurulent pada mata dan hidung seperti pada MCF dan pada SE demam tidak setinggi pada MCF (OIE World Organization for Animal Health 2013b).

Infectious bovine rhinotracheitis (IBR) bentuk respirasi mempunyai gejala klinis mirip MCF pada stadium awal yaitu demam tinggi, konjungtivitis, eksudat serous dari mata dan hidung dan *dyspnoea* (Damayanti & Sudarisman 2005). *Bovine viral diarrhoea-mucosal disease* (BVD-MD) juga dapat dikelirukan dengan MCF karena ditemukan demam tinggi, diare, lesi mukosal, lakrimasi hebat dan konjungtivitis seperti halnya pada MCF, tetapi mortalitasnya rendah (Bachofen et al. 2010).

Infeksi oleh *Trypanosoma evansi* (Surra) menyerupai MCF dengan gejala demam tinggi, eksudat mukopurulent dari mata dan hidung, hipersalivasi dan pembengkakan limfoglandula superfisial, namun Surra juga ditandai oleh anaemia, kurus dan ikterus membran mukosa (Laha & Sasmal 2009). Secara histopatologik, ensefalitis dijumpai pada Surra dan MCF tetapi vaskulitis tidak ada pada Surra (Damayanti et al. 1994).

Penyakit lain yang menyerupai MCF karena ditandai dengan demam dan ensefalitis adalah *Bluetounge* yang merupakan infeksi virus Arbo (OIE World Organization for Animal Health 2013c). Penyakit Jembrana pada sapi Bali secara klinis sulit dibedakan dari MCF namun setelah agen etiologi Jembrana dapat diisolasi dan diidentifikasi sebagai *Lentivirus* maka konfirmasi diagnosis menjadi lebih mudah ditentukan (Tenaya et al. 2012).

EPIDEMIOLOGI PENYAKIT MALIGNANT CATARRHAL FEVER DI INDONESIA

Di Indonesia, penyakit MCF dilaporkan untuk pertama kali oleh Paszotta pada tahun 1894 di Kediri, Jawa Timur (Mansjoer 1954). Saat ini penyakit telah tersebar hampir di seluruh provinsi di Indonesia (Dit Keswan Ditjen PKH 2014). Namun demikian, di beberapa daerah banyak kejadian MCF tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan (Daniels et al. 1988).

Kejadian endemis *malignant catarrhal fever*

Penyakit endemik adalah penyakit yang terus menerus terjadi di suatu tempat atau prevalensi suatu penyakit biasa terdapat di suatu tempat. Kejadian alami SA-MCF yang bersifat endemis di luar negeri banyak dilaporkan selain di Asia juga di Amerika, yakni di negara-negara yang tidak memiliki *wildebeest*, antara lain dilaporkan terjadi pada sapi Bali di Malaysia (Zamila et al. 2011), pada babi di Amerika Utara (Alcaraz et al. 2009), pada satwa liar *Moose* (*Alces alces*) di Kanada (Neimanis et al. 2009) dan satwa liar rusa mule (*free-ranging mule deer*) di Amerika (Schultheiss et al. 2007). Sedangkan kejadian endemi WA-MCF di luar negeri terutama di negara-negara yang memiliki *wildebeest*, misalnya kejadian WA-MCF ternak sapi di padang gembalaan Masai, Kenya, Afrika (Swai et al. 2013).

Data kejadian SA-MCF di Indonesia yang dilaporkan oleh Daniels et al. (1988) merupakan data tahun 1980-1986 yang berasal dari 13 provinsi di Indonesia yaitu Sumatera Barat, Riau, Jambi, Lampung, Sumatera Selatan Bengkulu, Jawa Barat, Jawa Timur, Bali, Nusa Tenggara Barat (NTB), Nusa Tenggara Timur (NTT), Sulawesi Tenggara dan Sulawesi Selatan. Dari ke-13 provinsi tersebut terdapat empat provinsi yang tingkat kejadiannya cukup tinggi, yaitu NTB, Jawa Timur, NTT dan Bali.

Penyakit MCF sering disebut sebagai kasus sporadik karena berlangsung singkat di beberapa tempat dan pada waktu pengamatan masing-masing kejadian tidak saling berhubungan, terutama dalam proses penyebarannya. Data kasus MCF antara tahun 2006 hingga 2013 diperoleh dari Direktorat Kesehatan Hewan (2014) seperti tertera pada Tabel 1. Data kasus tersebut didiagnosis berdasarkan pada gejala klinis, dapat disertai/tidak disertai dengan data PA dan HP. Pada tabel tersebut terlihat bahwa MCF bersifat sporadis pada tahun 2010, terutama pada sapi dan kerbau di delapan provinsi yaitu Jawa Tengah, Jawa Timur, NTB, NTT, Aceh, Kalimantan Timur, Bengkulu dan Jambi dengan kasus tertinggi terjadi di NTB dan Jawa Tengah. Dari tahun 2006 hingga 2013

jumlah provinsi dengan kasus MCF terus meningkat, dimana pada tahun 2006 MCF hanya dilaporkan di Provinsi NTB tetapi pada tahun 2013 terdapat di delapan provinsi.

Berdasarkan jenis ternaknya pada Tabel 1 terlihat bahwa kasus tidak hanya dilaporkan pada sapi dan kerbau saja melainkan pada pada kambing, domba dan babi. Dari total 1751 kasus MCF pada kurun waktu itu, terjadi 1063 kasus pada sapi, 480 kasus pada kerbau, 201 kasus pada kambing, 6 ekor pada domba dan 1 ekor babi. Laporan MCF pada domba, kambing dan babi masih sangat jarang dilaporkan. Namun mengingat kasus MCF memang pernah dilaporkan pada domba (Himsworth et al. 2008), kambing (Jacobsen et al. 2007) dan babi (Alcaraz et al. 2009), maka selanjutnya diagnosis MCF pada domba, kambing dan babi di Indonesia perlu dilakukan. Konfirmasi diagnosis dapat dilakukan dengan dengan teknik biologi molekuler guna mengetahui jenis/*cluster* virus MCF sebagaimana diuraikan sebelumnya (Li et al. 2011a).

Kejadian epidemis *malignant catarrhal fever*

Penyakit bersifat epidemis jika kejadian suatu penyakit (wabah) meningkat dengan cepat dan insiden kejadiannya dapat diperkirakan. Di luar negeri, kejadian wabah SA-MCF dilaporkan terjadi di taman margasatwa yang memelihara domba di Carolina Utara yakni menyerang rusa Pere David's (*Elaphurus davidianus*), rusa axis (*Axis axis*), antelope *blackbuck* (*Antelope cervicapra*), rusa *white-tailed* (*Odocoileus virginianus*) dan elk Rocky Mountain (*Cervus elaphus*) (Cooley et al. 2008). Selain itu, juga dilaporkan pada peternakan kerbau Murrah di Brazil (Costa et al. 2009), pada peternakan bison di Kanada (Li et al. 2006; Li et al. 2008). Sedangkan wabah WA-MCF terjadi pada sapi Ankole di kebun binatang di Inggris (Whitaker et al. 2007).

Wabah MCF di Indonesia terjadi jika sekumpulan hewan peka MCF seperti sapi Bali dan rusa dipelihara berdekatan dengan hewan *reservoir* MCF yaitu domba

Tabel 1. Kasus *malignant catarrhal fever* di Indonesia pada tahun 2006-2013

| Provinsi | Jenis ternak | Tahun | | | | | | | | Total |
|----------|--------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | |
| NTB | Sapi | 13 | 74 | 48 | 75 | 298 | 194 | 59 | 99 | 860 |
| | Kerbau | 3 | 22 | 9 | 8 | 24 | 20 | 7 | 25 | 118 |
| | Kambing | 2 | 3 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 5 | 14 |
| Jatim | Sapi | 0 | 8 | 31 | 29 | 13 | 12 | 0 | 0 | 93 |
| | Kerbau | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | Kambing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| NTT | Sapi | 0 | 4 | 2 | 1 | 8 | 7 | 13 | 7 | 42 |
| | Kerbau | 0 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | 7 | 0 | 18 |
| | Babi | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Jateng | Sapi | 0 | 0 | 3 | 45 | 0 | 0 | 0 | 9 | 57 |
| | Kerbau | 0 | 0 | 0 | 0 | 338 | 0 | 0 | 0 | 338 |
| | Kambing | 0 | 0 | 0 | 0 | 103 | 72 | 0 | 4 | 179 |
| | Domba | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| NAD | Sapi | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 0 | 1 | 10 |
| | Kerbau | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Kaltim | Kerbau | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Bengkulu | Kambing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Jambi | Sapi | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total | Sapi | 13 | 86 | 84 | 150 | 327 | 214 | 72 | 117 | 1.063 |
| | Kerbau | 3 | 22 | 12 | 19 | 363 | 21 | 14 | 26 | 480 |
| | Kambing | 2 | 3 | 0 | 0 | 107 | 72 | 7 | 10 | 201 |
| | Domba | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| | Babi | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Sumber: Dit Keswan Ditjen PKH (2014)

atau kambing. Wabah MCF dilaporkan terjadi pada sapi Bali dan rusa (*Cervus timorensis*) di Timor Barat, Nusa Tenggara Timur yang terjadi pada saat sekelompok domba dipindahkan pada kelompok sapi Bali dan rusa yang belum pernah kontak dengan domba dimana tingkat kematian MCF mencapai 65, sedangkan pada sapi Bali mencapai 20% (Daniels et al. 1988). Wabah MCF pada sapi dan kerbau juga dilaporkan pada fasilitas penelitian di Balai Penelitian Ternak, Balai Penelitian Veteriner dan di daerah sekitarnya di Bogor, pada saat sapi dan kerbau dipelihara di kandang yang berdekatan dengan kandang domba (Damayanti & Wiyono 2005). Wabah terakhir dilaporkan telah terjadi kematian pada 25 ekor sapi Bali (dari total populasi 200 ekor) yang dipelihara berdekatan dengan kandang domba di Mataram, NTB (Dinas PKH Provinsi NTB 2016).

UPAYA PENGENDALIAN

Pengendalian MCF diupayakan dengan mempertimbangkan beberapa aspek epidemiologi penyakit yang telah diuraikan di atas, antara lain (1) kejadian penyakit MCF di Indonesia hingga saat ini merupakan jenis SA-MCF (Wiyono et al. 1994); (2) hewan *reservoir* domba membawa virus penyebab SA-MCF tanpa menunjukkan gejala klinis MCF (Cunha et al. 2008); (3) kasus *MCF-like disease* dapat terjadi pada domba (Gasper et al. 2012) dan kambing (Jacobsen et al. 2007); (4) belum diketahui jarak yang pasti untuk memisahkan hewan *reservoir* dengan hewan peka agar tidak terjadi penularan virus MCF dengan mengacu pada Li et al. (2008) yang melaporkan domba masih dapat menularkan penyakit ke peternakan bison yang berjarak 1-5 km; (5) domba yang bebas virus SA-MCF berhasil “diproduksi” oleh (Cooley et al. 2008); (6) hewan peka yang terinfeksi secara sub-klinis tidak dapat berubah menjadi kasus klinis, dan sangat kecil kemungkinan terjadi penularan dari hewan subklinis ke hewan peka lainnya (Li et al. 2006); (7) secara alami virus MCF tidak pernah dilaporkan ditularkan dari hewan peka yang sedang terinfeksi ke hewan peka sehat di sekitarnya karena hewan yang tertular MCF merupakan *dead-end hosts* (Ackermann, 2006); dan (8) kasus MCF klinis muncul pada hewan peka jika jumlah/dosis virus MCF memadai untuk ditularkan oleh hewan *reservoir* (Benetka et al. 2009). Dengan mengacu pada kedelapan pertimbangan di atas maka upaya pengendalian yang dapat dilaksanakan antara lain:

Memisahkan hewan *reservoir* dengan hewan peka

Upaya pengendalian dengan memisahkan hewan *reservoir* dengan hewan peka dengan cara melakukan

pengamatan epidemiologi penyakit di sekitar kasus MCF. Meskipun tidak diperlukan teknologi tinggi namun dalam praktek di lapang, hal ini tidak mudah untuk dilaksanakan, karena (1) Hingga saat ini tidak ada acuan yang pasti seberapa jauh hewan yang peka MCF harus dipisahkan dari hewan *reservoir*; dan (2) Keterbatasan lahan menyebabkan domba digembalakan bersama dengan hewan peka. Upaya pengendalian dengan memisahkan hewan *reservoir* dengan hewan peka harus dilakukan melalui pendekatan sosial budaya setempat.

“Memproduksi” domba yang bebas virus SA-MCF

Cooley et al. (2008) melaporkan tentang keberhasilan “memproduksi” anak domba *mouflon* (*Ovis musimon*) yang bebas dari virus SA-MCF yaitu dengan cara anak domba Mouflon dipisahkan dari induk dan lingkungannya sebelum tertular virus dan diuji dengan *nested PCR* (Traul et al. 2007). Hanya anak domba *Mouflon* yang bebas virus OvHV-2 lah yang dimasukkan ke dalam taman margasatwa bersama satwa lainnya yang peka MCF (Cooley et al. 2008). Upaya pengendalian menurut Cooley et al. (2008) ini cenderung tidak “*cost-effective*” untuk diterapkan pada peternakan rakyat. Namun upaya ini dapat dilakukan misalnya di lokasi unit yang terpisah dari ternak rakyat seperti Unit Perbibitan sapi potong, Balai/Loka Penelitian dengan ternak sapi/kerbau, kebun binatang, taman margasatwa dengan fasilitas yang memiliki satwa liar yang harus dilindungi.

Upaya mengembangkan vaksin terhadap SA-MCF

Vaksinasi merupakan salah satu cara untuk pengendalian penyakit, namun karena virus penyebab SA-MCF belum dapat diisolasi secara utuh maka upaya pengembangan vaksin masih dalam proses penelitian dengan menggunakan virus rekombinan (Russell et al. 2009). Khusus untuk vaksin rekombinan, sebagai produk rekayasa genetika (PRG), maka apabila memasuki proses registrasi masih memerlukan beberapa tahap kajian keamanan lingkungan sehingga upaya ini memerlukan waktu cukup panjang untuk dapat diproduksi dan digunakan di lapang.

KESIMPULAN

Malignant catarrhal fever (MCF) yang terdapat di Indonesia merupakan SA-MCF dan agen penyebabnya belum dapat diisolasi. Penyakit bersifat imunoproliferatif dan menyebabkan kematian pada hewan peka yang disebabkan oleh virus OvHV-2 dengan *reservoir* domba dan kambing. Penyakit ini didiagnosis berdasarkan informasi epidemiologi,

gambaran klinis, lesi patologis, serta dengan pengujian biologi molekuler. Di Indonesia, SA-MCF dilaporkan kejadiannya hampir di seluruh provinsi, baik bersifat endemis maupun epidemis. Upaya pengendalian penyakit MCF yang dapat dilakukan yaitu dengan cara pemisahan hewan *reservoir* dengan hewan peka dengan pendekatan sosial budaya kepada peternak; usaha untuk “memproduksi” domba bebas virus SA-MCF yang dapat dilakukan pada unit yang terpisah dari ternak rakyat; dan upaya pengembangan vaksin rekombinan untuk SA-MCF yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut dan beberapa tahap kajian keamanan lingkungan sebelum dipasarkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ackermann M. 2006. Pathogenesis of gammaherpesvirus infections. *Vet Microbiol.* 113:211-222.
- Alcaraz A, Warren A, Jackson C, Gold J, McCoy M, Cheong SH, Li H. 2009. Naturally occurring sheep-associated malignant catarrhal fever in North American pigs. *J Vet Diagn Investig.* 21:250-253.
- Anderson IE, Buxton D, Campbell I, Russell G, Davis WC, Hamilton MJ, Haig DM. 2007. Immunohistochemical study of experimental malignant catarrhal fever in rabbits. *J Comp Pathol.* 136:156-166.
- Bachofen C, Braun U, Hilbe M, Ehrensperger F, Stalder H, Peterhans E. 2010. Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups. *Vet Microbiol.* 141: 258-267.
- Benetka V, Krametter-Froetscher R, Baumgartner W, Moestl K. 2009. Investigation of the role of Austrian ruminant wildlife in the epidemiology of malignant catarrhal fever viruses. *J Wildl Dis.* 45:508-511.
- Brown CC, Baker DC, Baker IK. 2007. Alimentary system-bovine malignant catarrh. In: Maxie MG, editor. *Jubb, Kennedy, and Palmer's. Pathology of domestic animals.* 5th Edition. Edinburgh, Elsevier Saunders. p. 152-158.
- Carter GR, Wise DJ, Flores E. 2005. A concise review of veterinary virology. In: Carter GR, Wise DJ, Flores EF, editors. *International Veterinary Information Service.* New York (US): IVIS.
- Cooley AJ, Taus NS, Li H. 2008. Development of a management program for a mixed species wildlife park following an occurrence of malignant catarrhal fever. *J Zoo Wildl Med.* 39:380-385.
- Costa ÉA, Bastianetto E, Vasconcelos AC, Bomfim MRQ, dafonseca FG, Gomes AD, Leite RC, Resende M. 2009. An outbreak of malignant catarrhal fever in Murrah buffaloes in Minas Gerais, Brazil. *Pesquisa Vet Brasileira.* 29:395-400.
- Costa ÉA, deViott AM, deMachado GS, Bomfim MRQ, Coelho FM, Lobato ZIP, Guedes RMC. 2010. Transmission of ovine herpesvirus 2 from asymptomatic boars to sows. *Emerg Infect Dis.* 16:2011-2012.
- Cunha CW, O'Toole D, Taus NS, Knowles DP, Li H. 2013. Are rabbits a suitable model to study sheep-associated malignant catarrhal fever in susceptible hosts? *Vet Microbiol.* 163:358-363.
- Cunha CW, Otto L, Taus NS, Knowles DP, Li H. 2009. Development of a multiplex real-time PCR for detection and differentiation of malignant catarrhal fever viruses in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 47:2586-2589.
- Cunha CW, Traul DL, Taus NS, Oaks JL, O'Toole D, Davitt, CM, Li H. 2008. Detection of ovine herpesvirus 2 major capsid gene transcripts as an indicator of virus replication in shedding sheep and clinically affected animals. *Virus Res.* 132:69-75.
- Damayanti R. 1994. Kasus *malignant catarrhal fever* subklinis pada sapi Bali di beberapa rumah potong hewan. *JITV.* 1:129-135.
- Damayanti R. 1995. Prevalensi histopatologik *malignant catarrhal fever* pada kerbau yang dipotong di tempat pemotongan hewan perseorangan di Kabupaten Bogor. *JITV.* 1:206-211.
- Damayanti R. 1996a. Deteksi fenotipik subset limfosit pada limfoglandula sapi Bali yang terserang penyakit ingusan dengan teknik imunohistokimiawi. *JITV.* 2:120-126.
- Damayanti R. 1996b. Evaluasi histopatologik pada 70 kasus *malignant catarrhal fever* pada kerbau dan sapi Bali. Dalam: *Prosiding Temu Ilmiah Nasional Bidang Veteriner.* Bogor (Indonesia): Balai Penelitian Veteriner. hlm. 889-896.
- Damayanti R. 1999. Deteksi fenotipik antigen permukaan limfosit B, MHC I dan MHC II pada limfoglandula sapi Bali yang terserang *malignant catarrhal fever* dengan teknik imunohistokimiawi. *JITV* 4:1-9.
- Damayanti R, Graydon RJ, Ladds PW. 1994. The pathology of experimental *Trypanosoma evansi* infection in the Indonesian buffalo (*Bubalus bubalis*). *J Comp Pathol.* 110:237-252.
- Damayanti R, Sudarisman. 2005. Patogenitas isolat lokal virus BHV-1 sebagai penyebab *infectious bovine rhinotracheitis* (IBR) pada sapi Bali. *JITV* 10:227-235.
- Damayanti R, Wiyono A. 2005. Infeksi alami *malignant catarrhal fever* pada sapi Bali: Sebuah studi kasus. *JITV* 10:150-159.
- Daniels P, Sudarisman, Ronohardjo P. 1988. *Malignant catarrhal fever* in Asian Livestock. Canberra (AUS): Australian Center for Agricultural Research Center.
- Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, Thiry E. 2009. The order herpesvirales. *Arch Virol.* 154:171-177.
- Dettwiler M, Stahel A, Kruger S, Gerspach C, Braun U, Engels M, Hilbe M. 2011. A possible case of caprine-associated malignant catarrhal fever in a domestic

- water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Switzerland. *Bmc Vet Res* 7:1-6.
- Dinas PKH Provinsi NTB. 2016. Laporan kasus *malignant catarrhal fever* di Mataram. Mataram (Indonesia): Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan, Provinsi Nusa Tenggara Barat.
- Dit Keswan Ditjen PKH. 2014. Laporan kasus *malignant catarrhal fever* di Indonesia pada tahun 2006-2013. Direktorat Kesehatan Hewan, Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan.
- Fraser SJ, Nettleton PF, Dutia BM, Haig DM, Russell GC. 2006. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies against malignant catarrhal fever viruses in cattle serum. *Vet Microb.* 116:21-28.
- Gasper D, Barr B, Li H, Taus N, Peterson R, Benjamin G, Pesavento PA. 2012. Ibex-associated malignant catarrhal fever-like disease in a group of bongo antelope (*Tragelaphus eurycerus*). *Vet Pathol.* 49:492-497.
- Haig DM, Grant D, Deane D, Campbell I, Thomson J, Jepson C, Russell GC. 2008. An immunisation strategy for the protection of cattle against alcelaphine herpesvirus-1-induced malignant catarrhal fever. *Vaccine.* 26:4461-4468.
- Hart J, Ackermann M, Jayawardane G, Russell G, Haig DM, Reid H, Stewart JP. 2007. Complete sequence and analysis of the ovine herpesvirus 2 genome. *J General Virol.* 88:28-39.
- Himsworth CG, Harms JN, Wobeser G, Hill J. 2008. Bilateral perirenal hemorrhage in two stone's sheep (*Ovis dalli stonei*): A possible manifestation of malignant catarrhal fever. *J Vet Diagn Investig.* 20:676-678.
- Jacobsen B, Thies K, von Altrock A, Förster C, König M, Baumgärtner W. 2007. Malignant catarrhal fever-like lesions associated with ovine herpesvirus-2 infection in three goats. *Vet Microbiol.* 124:353-357.
- Laha R, Sasmal NK. 2009. Detection of *Trypanosoma evansi* infection in clinically ill cattle, buffaloes and horses using various diagnostic tests. *Epidemiol Infect.* 137:1583-1585.
- Lankester F, Lugelo A, Mnyambwa N, Ndagayye A, Keyyu J, Kazwala R, Russell GC. 2015. Alcelaphine herpesvirus-1 (malignant catarrhal fever virus) in wildebeest placenta: Genetic variation of ORF50 and A9.5 alleles. *PLoS ONE.* 10:2015.
- Li H, Cunha CW, Taus NS. 2011a. Malignant catarrhal fever: Understanding molecular diagnostics in context of epidemiology. *Int J Mol Sci.* 12:6881-6893.
- Li H, Cunha CW, Gailbreath KL, O'Toole D, White SN, Vanderplasschen A, Taus NS. 2011b. Characterization of ovine herpesvirus 2-induced malignant catarrhal fever in rabbits. *Vet Microbiol.* 150:270-277.
- Li H, Karney G, O'Toole D, Crawford TB. 2008. Long distance spread of malignant catarrhal fever virus from feedlot lambs to ranch bison. *Canadian Vet J.* 49:183-185.
- Li H, O'Toole D, Kim O, Oaks JL, Crawford TB. 2005. Malignant catarrhal fever-like disease in sheep after intranasal inoculation with ovine herpesvirus-2. *J Vet Diagn Invest.* 17:171-175.
- Li H, Taus NS, Jones C, Murphy B, Evermann JF, Crawford TB. 2006. A devastating outbreak of malignant catarrhal fever in a bison feedlot. *J Vet Diagn Invest* 18:119-123.
- Løken T, Bosman AM, vanVuuren M. 2009. Infection with ovine herpesvirus 2 in Norwegian herds with a history of previous outbreaks of malignant catarrhal fever. *J Vet Diagn Invest.* 21:257-261.
- Luvizotto MCR, Ferrari HF, Cardoso TC. 2010. Malignant catarrhal fever-like lesions associated with ovine herpesvirus-2 infection in young calves (*Bos indicus*): A case report. *J Venomous Anim Toxins Including Trop Dis.* 16:178-185.
- Mansjoer M. 1954. Penyidikan tentang penyakit ingusan pada sapi dan kerbau di Indonesia, terutama di Pulau Lombok [Tesis]. [Bogor (Indonesia)]: Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Indonesia.
- Meier-Trummer CS, Tobler K, Hilbe M, Stewart JP, Hart J, Campbell I, Ackermann M. 2009. Ovine herpesvirus 2 structural proteins in epithelial cells and M-cells of the appendix in rabbits with malignant catarrhal fever. *Vet Microbiol.* 137:235-242.
- Neimanis AS, Hill JE, Jardine CM, Bollinger TK. 2009. Sheep-associated malignant catarrhal fever in free-ranging moose (*Alces alces*) in Saskatchewan, Canada. *J Wildl Dis.* 45:213-217.
- Nelson DD, Davis WC, Brown WC, Li H, O'Toole D, Oaks JL. 2010. CD8⁺/perforin⁺/WC1-gammadelta T cells, not CD8⁺ alphabeta T cells, infiltrate vasculitis lesions of American bison (*Bison bison*) with experimental sheep-associated malignant catarrhal fever. *Vet Immunol Immunopathol.* 136:284-291.
- Nelson DD, Taus NS, Schneider DA, Cunha CW, Davis WC, Brown WC, Oaks JL. 2013. Fibroblasts express OvHV-2 capsid protein in vasculitis lesions of American bison (*Bison bison*) with experimental sheep-associated malignant catarrhal fever. *Vet Microbiol.* 166:486-492.
- O'Toole D, Li H. 2014. The pathology of malignant catarrhal fever, with an emphasis on ovine herpesvirus 2. *Vet Pathol.* 51:437-452.
- O'Toole D, Taus NS, Montgomery DL, Oaks JL, Crawford TB, Li H. 2007. Intra-nasal inoculation of American bison (*Bison bison*) with ovine herpesvirus-2 (OvHV-2) reliably reproduces malignant catarrhal fever. *Vet Pathol.* 44:655-662.
- OIE World Organization for Animal Health. 2013a. Chapter 2.4.14. Malignant catarrhal fever [Internet]. [cited 13 October 2016]. Available from <http://www.oie.int/>

- fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.14_MCF.pdf
- OIE World Organization for Animal Health. 2013b. Haemorrhagic septicaemia. [Internet]. [cited 13 October 2016]. Available from [http://doi.org/10.1016/0007-1935\(92\)90101-6](http://doi.org/10.1016/0007-1935(92)90101-6)
- OIE World Organization for Animal Health. 2013c. Malignant catarrhal fever. [Internet]. [cited 13 October 2016]. Available from http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/MALIGNANT_CATHARRAL_FEVER.pdf
- Russell GC, Stewart JP, Haig DM. 2009a. Malignant catarrhal fever: A review. *Vet J.* 179:324-335.
- Schultheiss PC, van Campen H, Spraker TR, Bishop C, Wolfe L, Podell B. 2007. Malignant catarrhal fever associated with ovine herpesvirus-2 in free-ranging mule deer in Colorado. *J Wildl Dis.* 43:533-537.
- Swai ES, Kapaga AM, Sudi F, Loomu PM, Joshua G. 2013. Malignant catarrhal fever in pastoral Maasai herds caused by wildebeest associated alcelaphine herpesvirus-1: An outbreak report. *Vet Res Forum.* 4:133-136.
- Taus NS, Oaks JL, Gailbreath K, Traul DL, O'Toole D, Li H. 2006. Experimental aerosol infection of cattle (*Bos taurus*) with ovine herpesvirus 2 using nasal secretions from infected sheep. *Vet Microbiol.* 116:29-36.
- Tenaya IWM, Heel K, Stumbles PA, Wilcox GE. 2012. Flow cytometric analysis of lymphocyte subset kinetics in Bali cattle experimentally infected with Jembrana disease virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 149:167-176.
- Traul DL, Taus NS, Oaks JL, Toole DO, Rurangirwa FR, Baszler TV, Li H. 2007. Validation of nonnested and real-time PCR for diagnosis of sheep-associated malignant catarrhal fever in clinical samples. *J Vet Diagn Invest.* 19:405-408.
- Whitaker, KA, Wessels ME, Campbell I, Russell GC. 2007. Outbreak of wildebeest-associated malignant catarrhal fever in Ankole cattle. *Vet Record.* 161:692-695.
- Wiyono A, Baxter SIF, Saepulloh M, Damayanti R, Daniels P, Reid HW. 1994. PCR detection of ovine herpesvirus-2 DNA in Indonesian ruminants - Normal sheep and clinical cases of malignant catarrhal fever. *Vet Microbiol.* 42:45-52.
- Wiyono A, Damayanti R. 1999. Studies on the transmission of malignant catarrhal fever in experimental animals: A serial infection of cattle and buffalo by means of whole blood inoculation. *JITV* 4:264-272.
- Zajac AJ, Harrington LE. 2014. Immune response to viruses: Cell-mediated immunity. In: Reference module in biomedical research.
- Zamila Z, Azila Z, Shuhaini A, Esdy A, Yusniza M. 2011. Malignant catarrhal fever (MCF) in Bali cattle (*Bos javanicus*) in a commercial farm in Malaysia. *Malays J Vet Res* 2:35-39.