

Kombinasi Lesi Badan Negri, *Spongiform*, dan *Perivascular Cuffing* pada Otak Anjing Penderita Rabies

(THE COMBINATION OF NEGRI BODIES, SPONGIFORM, AND PERIVASCULAR CUFFING IN RABIES AFFECTED DOG'S BRAIN)

**I Ketut Berata¹, I Made Kardena¹,
Ida Bagus Oka Winaya¹, I Ketut Eli Supartika²**

¹Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan,
Universitas Udayana, Jln. Sudirman, Denpasar
Telepon (0361) 223791; E-mail: iketutberata@yahoo.com

²Laboratorium Patologi, Balai Besar Veteriner Denpasar
Jln Raya Sesetan, Banjar Pegok, Denpasar, Bali

Abstrak

Tingginya kejadian lesi *spongiform* (61%) dan *perivascular cuffing* (89%) pada otak anjing penderita rabies di Bali, menjadi latar belakang yang menarik untuk dikaji, termasuk hubungannya dengan keberadaan badan Negri. Adapun tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara lesi badan Negri, *spongiform*, dan *perivascular cuffing*. Penelitian menggunakan 28 sampel otak anjing penderita rabies yang telah didiagnosis rabies di Balai Besar Veteriner Denpasar. Otak anjing terdiri dari masing-masing bagian *cerebrum*, *cerebellum* dan *hippocampus* diambil untuk diproses menjadi sediaan histologi dengan teknik *embedding block* dengan parafin serta pewarnaan dengan metode Harris hematoksilin eosin (HE). Variabel yang diperiksa pada masing-masing *cerebellum*, *cerebrum* dan *hippocampus* meliputi adanya badan Negri, *spongiform* dan *perivascular cuffing*. Hasil pemeriksaan kombinasi lesi badan Negri dengan lesi *spongiform* masing-masing ditemukan pada *cerebellum* (14%), *cerebrum* (4%) dan *hippocampus* (32%). Kombinasi lesi badan Negri dengan *perivascular cuffing* masing-masing ditemukan pada *cerebellum* (18%), *cerebrum* (7%), dan *hippocampus* (43%). Dari hasil pemeriksaan tersebut tampak kombinasi lesi badan Negri dengan *spongiform* maupun dengan *perivascular cuffing* tertinggi pada *hippocampus* dibandingkan *cerebellum* maupun *cerebrum*. Kombinasi lesi *spongiform* dengan *perivascular cuffing* tertinggi terdapat pada *cerebrum* adalah 50%, sedangkan pada *cerebellum* ada 32%, dan *hippocampus* ada 36%. Simpulan penelitian ini adalah badan Negri tampaknya berhubungan erat dengan terbentuknya lesi *perivascular cuffing*, walaupun tidak seerat lesi *spongiform* yang terbentuk pada otak anjing yang terinfeksi penyakit rabies.

Kata-kata kunci : badan Negri, *spongiform*, *perivascular cuffing*

Abstract

A relatively high incidence of spongiform lesions (61%) and perivascular cuffing (89%) in brains of dogs that suffered from rabies in Bali was an interesting background to do further studied. This study aim was to identify the association between Negri bodies, spongiform and perivascular cuffing in dog's brain that infected with rabies in Bali. The research used 28 of dog's brain samples infected with rabies and have been diagnosed using fluorescence antibody technique (FAT) in the Veterinary Disease Investigation Center, of Denpasar. Each of the brain samples contained of cerebrum, cerebellum and hippocampus that were taken for histological examination using hematoxylin-eosin staining. The presence of negri bodies, spongiform, and perivascular cuffing were analyzed for their association. The results showed that combination lesions of Negri bodies and spongiform found in the cerebellum (14%), cerebrum (4%), and hippocampus (32%), while combination lesions of perivascular cuffing and Negri bodies found in cerebellum (18%), cerebrum (7%), and hippocampus (43%). The highest intensity combination lesion of Negri bodies and spongiform was found in hippocampus compared to the cerebellum and cerebrum. The highest intensity for combination of spongiform and perivascular cuffing was found in cerebrum 50%, cerebellum 32%, and hippocampus 36%. It can be concluded that there might be association between the existence of Negri bodies and perivascular cuffing lesions with the existed area of rabies infected dog's brain, but not likely as spongiform.

Keywords : negri bodies, spongiform, perivascular cuffing

PENDAHULUAN

Pada pemeriksaan histopatologi otak anjing terinfeksi rabies di Bali ditemukan lesi *spongiform* cukup tinggi yaitu masing-masing 61% dari 28 kasus anjing. *Spongiform* adalah lesi vakuolisasi pada otak dan lesi ini lebih dikenal pada kasus penyakit sapi gila (*bovine spongiform encephalopathy*/BSE)) dan penyakit scrapie pada domba (Anne, 1997). Mekanisme *spongiform* pada BSE dijelaskan oleh Lane *et al.*, (2014) bahwa *spongiform* terbentuk akibat lokalisasi prion (PrP^{Sc}) yang menyebabkan degenerasi neuron disertai kehilangan sebagian jaringan neuron. Setelah kehilangan sebagian jaringan neuron, baru kemudian tampak fase klinis BSE.

Perbandingan lesi *spongiform* yang terjadi pada otak musang penderita penyakit rabies dan scrapie, dilaporkan adanya kesamaan bentuk, tetapi berbeda dalam hal ukuran dan jumlahnya. *Spongiform* inilah diduga sebagai penyebab kehilangan memori, sebagai salah satu fungsi otak (Bundza dan Charlton, 1988). Tetapi, mekanisme *spongiform* pada otak anjing penderita rabies belum banyak dilaporkan. Perbedaannya adalah tidak tampak adanya peradangan *perivascular cuffing* pada penyakit prion (*prion diseases*)

Perivascular cuffing adalah akumulasi limfosit di sekitar pembuluh darah sebagai manifestasi reaksi peradangan atau respons imun (Hunt, 2013). Pada kasus-kasus penyakit yang bersifat neurotrofik, lesi *perivascular cuffing* menunjukkan penyakit bersifat kronis (menahun). Umumnya reaksi peradangan ini terjadi bersamaan dengan proses gliosis pada otak penderita (Lane *et al.*, 2014). Lesi peradangan pada kasus penyakit prion, umumnya bersifat sangat minimal dan dapat diketahui berdasarkan adanya prostaglandin-E2 (PGE2) dari cairan erebrospinal (Luisa *et al.*, 2000). Hasil pemeriksaan pendahuluan menunjukkan bahwa 89% otak anjing penderita rabies di Bali menunjukkan adanya *perivascular cuffing*.

Diagnosis definitif penyakit rabies pada anjing secara patologi didasarkan pada adanya badan Negri di bagian *hippocampus* otak (Lahaye *et al.*, 2009). Walaupun ada peneliti yang melaporkan bahwa badan Negri dominan tampak dalam sel-sel Purkinje di *cerebellum* (Hunt, 2011). Perbedaan pendapat ini mendorong penelitian-penelitian tentang rabies, disesuaikan dengan wilayah kejadiannya, spesies hewan

penderita, dan faktor-faktor resiko lainnya. Sebaran badan Negri di bagian-bagian otak anjing penderita rabies dilaporkan bervariasi antara di *hippocampus*, otak besar, dan otak kecil (Salbahaga *et al.*, 2013). Tingginya angka kejadian lesi *spongiform* dan *perivascular cuffing* pada otak anjing penderita rabies di Bali merupakan hal menarik untuk dikaji. Kombinasi antara lesi *spongiform* dan *perivascular cuffing* dengan badan Negri sangat penting dipelajari dalam menelusuri patogenesis virus rabies.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara lesi badan Negri, *spongiform* dan *perivascular cuffing* pada anjing penderita penyakit rabies di Bali.

METODE PENELITIAN

Sampel Penelitian

Sampel penelitian berupa jaringan otak bagian *cerebrum*, *cerebellum* dan *hippocampus* dari 28 ekor anjing yang telah didiagnosis oleh Balai Besar Veteriner Denpasar, menderita penyakit rabies, tahun 2008-2009. Diagnosis definitif diteguhkan dengan test *Flourescent Antibody Technique* (FAT). Jumlah sampel yang diteliti masing-masing terdiri dari 28 sampel *cerebellum*, *cerebrum* dan *hippocampus*.

Pembuatan Sediaan Histopatologi

Tahap pembuatan sediaan histopatologi dilakukan sesuai prosedur Kiernan (1990). Otak diambil dengan ukuran masing-masing 1x1x1 cm dan dimasukkan kedalam *neutral buffer formalin* 10% selama 24 jam sebagai tahap fiksasi. Proses berikutnya dilakukan *trimming* untuk selanjutnya dimasukkan kedalam tempat jaringan khusus (*tissue cassette*) dalam proses *tissue processor*. Dalam *tissue processor* berlangsung proses dehidrasi dan *clearing* dengan alkohol bertingkat dari 70% sampai alkohol absolut. Jaringan dikeluarkan dari *tissue processor*, dilakukan *embedding* dan *blocking* dengan parafin. Selanjutnya jaringan dipotong menggunakan mikrotom berukuran 5 µm. Jaringan terpotong ditangkap dengan gelas objek. Setelah kering, selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan metode Harris haematoxylin eosin (HE). Pada pewarnaan HE, sediaan pada gelas objek direndam dalam *xylool* 1 dan *xylool* 2 selama masing-masing dua menit untuk dilakukan deparafinasi, kemudian didehidrasi dengan perendaman secara berurutan dalam

alkohol absolut, alkohol 95%, dan alkohol 80% masing-masing selama dua menit, lalu dicuci dengan air mengalir. Pewarnaan dengan hematoksin dilakukan selama delapan menit, selanjutnya dibilas dengan air mengalir, lalu dicuci dengan *lithium* karbonat selama 15-30 detik, kemudian dibilas dengan air mengalir, serta diwarnai dengan eosin selama 2-3 menit. Sediaan yang diwarnai eosin dicuci dengan air mengalir lalu dikeringkan. Sediaan dimasukkan ke dalam alkohol 95% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 kali celupan, lalu ke dalam alkohol absolut lagi selama dua menit. Selanjutnya dicelupkan ke dalam *xylol* 1 selama satu menit dan *xylol* 2 selama dua menit. Kemudian sediaan ditetesi perekat permount dan ditutup dengan gelas penutup dan selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop cahaya.

Variabel yang Diperiksa dan Analisis Data

Pemeriksaan histopatologi otak meliputi bagian *cerebellum* (otak kecil) *cerebrum* (otak besar), dan *hippocampus*. Lesi yang diperiksa meliputi adanya badan Negri (*Negri bodies*),

spongiform, dan *perivascular cuffing* pada masing-masing bagian otak yang diperiksa. Badan Negri diperiksa berdasarkan adanya *inclusion body* berwarna eosinofilik bersifat intrasitoplasmik. *Spongiform* didasarkan pada adanya vakuolisasi pada neuron. Lesi *perivascular cuffing* didasarkan pada adanya infiltrasi sel-sel limfosit di dalam ruang Virchow-Robin (di sekitar pembuluh darah). Lesi kombinasi adanya badan Negri dengan lesi *spongiform* dan *perivascular cuffing* ditabulasi, selanjutnya dianalisis secara deskriptif kualitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan adanya badan Negri, lesi *spongiform*, dan *perivascular cuffing* pada otak bagian *cerebellum*, *cerebrum*, dan *hippocampus* pada masing-masing sampel kasus disajikan pada Tabel 1, sedangkan kombinasi lesi badan Negri, *spongiform* dan *perivascular cuffing* disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Lesi Badan Negri (BN), *Spongiform* (SF) dan *Perivascular Cuffing* (PVC) pada Masing-masing Cerebellum, Cerebrum dan Hipocampus Anjing Penderita Penyakit Rabies

| No. Urut | No Kasus | Lesi | Cerebellum | Cerebrum | Hipocampus |
|----------|----------|------|------------|----------|------------|
| 1. | 159N08 | BN | + | - | + |
| | | SF | + | + | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 2. | 170N08 | BN | - | - | - |
| | | SF | + | - | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 3. | 170N08 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | - | + |
| | | PVC | + | + | - |
| 4. | 183N08 | BN | - | - | - |
| | | SF | + | + | + |
| | | PVC | + | - | + |
| 5. | 189N08 | BN | - | - | - |
| | | SF | + | + | + |
| | | PVC | + | + | - |
| 6. | 191N08 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | - |
| | | PVC | + | + | - |
| 7. | 1N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | - | - |
| | | PVC | - | + | - |
| 8. | 8B09 | NB | - | - | - |
| | | SF | + | - | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 9. | 41B09 | BN | + | — | - |
| | | SF | - | + | - |
| | | PVC | + | - | - |

Tabel 1 Lanjutan

| No. Urut | No Kasus | Lesi | Cerebellum | Cerebrum | Hipocampus |
|----------|------------|--------|------------|----------|------------|
| 10. | 59N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 11. | 101N09 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | + | - |
| | | PVC | - | + | - |
| 12. | 162N09 | BN | + | - | + |
| | | SF | + | + | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 13. | 163N09 | BN | + | - | - |
| | | SF | + | - | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 14. | 163N09 | BN | + | - | + |
| | | SF | - | + | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 15. | 167N09 | BN | + | + | + |
| | | SF | + | + | - |
| | | PVC | + | + | + |
| 16. | 196N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | - | + | + |
| 17. | 202N09 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 18. | 205N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | - |
| | | PVC | - | + | - |
| 19. | 205N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | + | + | - |
| 20. | 205N09 | NB | - | - | - |
| | | SPONGE | + | - | + |
| | | PVC | - | + | + |
| 21. | 221N09 | NB | - | - | + |
| | | SPONGE | + | + | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 22. | 224N09 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 23. | 225N09/636 | BN | BN | - | + |
| | | SF | + | - | + |
| | | PVC | - | + | + |
| 24. | 227N09/647 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | - | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 25. | 228N09/649 | BN | - | - | + |
| | | SF | - | - | - |
| | | PVC | - | - | + |
| 26. | 229N09/659 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | - | + |
| | | PVC | - | + | - |
| 27. | 231N09/654 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | + | + |
| | | PVC | + | + | + |
| 29. | 204N09/597 | BN | - | - | - |
| | | SF | - | - | - |
| | | PVC | + | + | + |

Keterangan : BN=badanNegri; SF=Spongiform; PVC=Perivascular Cuffing; (+)=Ada Lesi; (-)=Tidak Ada Lesi

Tabel 2. Frekuensi Pembentukan Badan Negri, *Spongiform* dan *Perivascular Cuffing* dan Kombinasinya pada *Cerebellum*, *Cerebrum* dan *Hippocampus*.

| Lesi | <i>Cerebellum</i> | <i>Cerebrum</i> | <i>Hippocampus</i> |
|--|-------------------|-----------------|--------------------|
| Badan Negri | 6(21%) | 2(07%) | 14(50%) |
| Spongiform | 10(36%) | 17(61%) | 15(54%) |
| Perivascular cuffing | 10(36%) | 25(89%) | 19(68%) |
| Kombinasi Badan Negri – Spongiform (BN-SF) | 4(14%) | 1(04%) | 7(32%) |
| Kombinasi Badan Negri – Pervascular cuffing (BN-PVC) | 5(18%) | 2(07%) | 12(43%) |
| Kombinasi Badan Negri – Pervascular cuffing (BN-PVC) | 5(18%) | 2(07%) | 12(43%) |
| Kombinasi Spongiform – Perivascular cuffing (SF-PVC) | 9 (32%) | 14 (50%) | 10 (36%) |

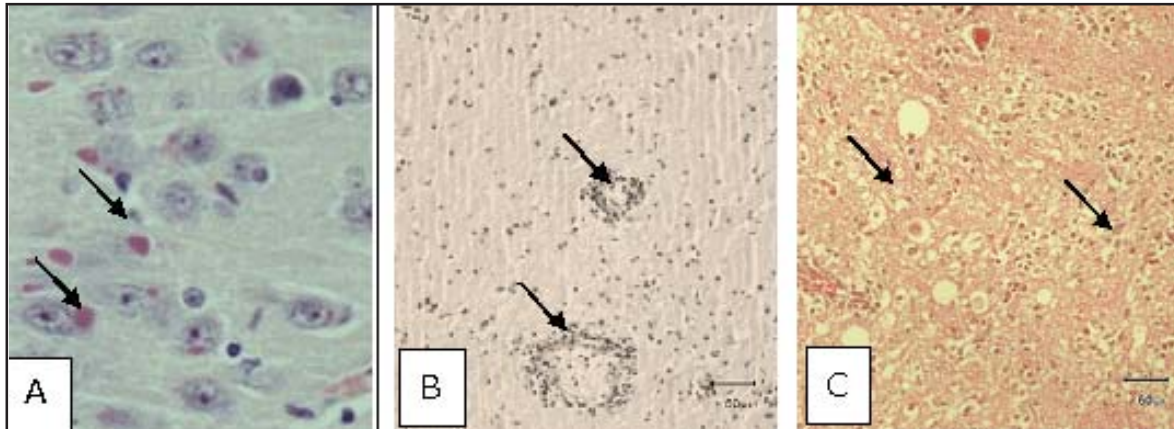
Keterangan : BN=badanNegri; SF=Spongiform; PVC=Perivascular Cuffing; (+)=Ada Lesi; (-)=Tidak Ada Lesi

Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa lesi badan Negri terbanyak ditemukan pada *hippocampus* yaitu 50% dari kasus yang diperiksa, sedangkan pada *cerebellum* dan *cerebrum* terdapat badan Negri masing-masing 21% dan 7%. Hal ini mirip dengan laporan penelitian sebelumnya bahwa predileksi utama virus rabies (*lyssavirus*) adalah pada *hippocampus* (Hooper *et al.*, 1999; Salbahaga *et al.*, 2013). Jika dilihat dari adanya badan Negri yang berkombinasi dengan lesi *spongiform* atau *perivascular cuffing*, tampak bahwa dari 14 kasus yang ada lesi badan Negri, tujuh (50%) di antaranya berkombinasi dengan *spongiform*, dan 12 (86%) berkombinasi dengan *perivascular cuffing*. Dari hasil ini menunjukkan bahwa lesi *perivascular cuffing* timbul mengikuti proses terbentuknya badan Negri. Hasil ini serupa dengan laporan Lahaye *et al.*, (2009). Badan inklusi yang disebut sebagai badan Negri bersifat sangat toksik, sehingga menimbulkan reaksi imun berupa peradangan berbentuk *perivascular cuffing*. Badan Negri merupakan protein yang berantai menyimpang (*misfolding*), sehingga dapat membentuk mikrotubulus. Dalam badan inklusi tersebut terjadi sintesis virus RNA karena telah dibuktikan bahwa komponen virus RNA dapat ditemukan dalam badan inklusi. Tetapi Nietfeld *et al.*, (1989) menyatakan bahwa untuk mendiagnosis rabies tidak semata-mata hanya berdasarkan adanya badan inklusi, karena sering dikelirukan dengan badan inklusi akibat infeksi yang lain.

Lesi patologi pada anjing penderita rabies sering sangat bervariasi sesuai dengan gejala klinis yang ditunjukkan, sehingga diperlukan penanganan yang berbeda. Diagnosis penyakit rabies dapat ditegakkan berdasarkan uji FAT

dan uji biologi (Yousaf *et al.*, 2012). Menurut Charlton *et al.*, (1987) lesi *spongiform* terjadi akibat adanya reaksi vakuola membran sel neuron dan tidak memerlukan reaksi langsung dari komponen virus rabies, sehingga lesi *spongiform* dapat terjadi secara luas pada otak, terutama pada bagian lapisan abu-abu (*grey matter*) otak kecil dan korteks otak besar. Hooper *et al.*, (1999) melaporkan bahwa inokulasi *lyssavirus* pada keelawar di Australia, secara histopatologi selalu ditemukan berupa lesi *spongiform*.

Jika ditinjau dari segi kombinasi lesi, adanya badan Negri dan *spongiform* (BN-SF) terbanyak ditemukan pada bagian *hippocampus* yaitu 32%, dibandingkan pada *cerebellum* (14%) dan *cerebrum* (4%). Kombinasi lesi badan Negri-*perivascular cuffing* (BN-PVC), juga terbanyak ditemukan pada *hippocampus* yaitu 43% dibandingkan di *cerebellum* (18%) dan di *cerebrum* (7%). Tetapi, kombinasi lesi *spongiform-perivascular cuffing* (SF-PVC) terbanyak pada *cerebrum* (50%) dibandingkan di *cerebellum* (36%) dan *hippocampus* (32%). Dari hasil ini tampak bahwa adanya badan Negri disertai adanya *perivascular cuffing* lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi lesi badan Negri disertai *spongiform*. Hal ini mirip dengan laporan Charlton *et al.*, (1987) bahwa lesi *spongiform* tidak tergantung pada adanya badan Negri sebagai komponen virus rabies. Pada kasus BSE, spongiosis sel-sel neuron diakibatkan oleh degenerasi neuron secara sporadis setelah dipengaruhi oleh adanya prion (CFFPH, 2012). Respons akibat prion tidak menimbulkan reaksi radang yang menyolok (Bundza dan Charlton, 1988). Kombinasi lesi adanya badan Negri yang disertai *spongiform* (BN-SF) dan badan Negri disertai *perivascular*



Gambar 1. Lesi-lesi pada otak anjing penderita rabies di Bali. A: Badan badan Negri (Negri bodies) B: *Perivascular cuffing*; C: *Spongiosis*

cuffing (BN-PVC) tertinggi terjadi pada *hippocampus* yaitu masing-masing 32% dan 43%. Hal ini menunjukkan bahwa badan Negri sangat erat kaitannya dengan lesi *perivascular cuffing* dibandingkan dengan lesi *spongiform*. Hal ini sesuai dengan laporan Charlton *et al.*, (1987) yang menyatakan bahwa terjadinya lesi *spongiform* tidak tergantung pada adanya badan Negri sebagai komponen virus rabies. Demikian pula kombinasi lesi *spongiform* dengan *perivascular cuffing* (SF-PVC) secara berurutan tertinggi pada *cerebrum* terutama bagian korteks dan pada *cerebellum* terutama di bagian *grey matter*, sangat relevan dengan pendapat Charlton *et al.*, (1987). Tetapi, hal berbeda dilaporkan oleh Hunt (2011) yang menyatakan bahwa badan Negri dominan terdapat pada *cerebellum* terutama pada sel-sel Purkinje. Perbedaan lesi patologi pada penyakit rabies dapat disebabkan oleh faktor strain dan asal virus rabies, sebagaimana dilaporkan oleh McColl *et al.*, (2007). Lebih jauh dilaporkan oleh Bernardi *et al.*, (2005) bahwa galur virus rabies dari hewan peliharaan berbeda keganasannya dengan hewan liar. Tetapi rute infeksi virus rabies tidak menyebabkan perbedaan lesi pada saraf pusat (McColl *et al.*, 2007). Belum ada laporan tentang mekanisme hubungan lesi badan Negri dengan lesi *spongiform* dan *perivascular cuffing* pada anjing penderita rabies.

SIMPULAN

Kombinasi lesi badan Negri dan *perivascular cuffing* tertinggi pada *hippocampus* dan merupakan lesi yang berhubungan langsung

antara keduanya. Kombinasi lesi badan Negri dan *spongiform* terbanyak ditemukan pada *hippocampus* dan merupakan lesi yang tidak berhubungan langsung antara keduanya. Kombinasi lesi *spongiform* dan *perivascular cuffing* secara berurutan terdapat pada *cerebrum*, *cerebellum*, dan *hippocampus*.

SARAN

Perlu penelitian lanjutan yang mempelajari mekanisme terjadinya kombinasi lesi badan Negri, *spongiform*, dan *perivascular cuffing*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kepala Laboratorium Patologi, Balai Besar Veteriner Denpasar dan Kepala Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, atas materi dan fasilitas penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anne MH. 1997. A Transmissible Spongiform Encephalopathies. *New England J* 337 : 1821-1828
- Bernardi F, Nadin-Davis SA, Wandeler AI, Armstrong J, Gomes AA, Lima FS, Nogueira FR, Ito FH. 2005. Antigenic and genetic characterization of rabies viruses isolated from domestic and wild animals of Brazil identifies the hoary fox as a rabies reservoir. *J Gen Virol* 86(11) : 3153-3162

- Bundza A, Charlton KM. 1988. Comparison of Spongiform Lesions in Experimental Scrapie and Rabies in Skunks. *Acta Neuropathologica* 76 : 275-280
- Charlton KM, Casey GA, Webster WA, and Bundza A. 1987. Experimental rabies in skunks and foxes. Pathogenesis of the spongiform lesions. *Lab Invest* 57(6) : 634-645
- Hooper PT, Fraser GC, Foster RA, Storie GJ. 1999. Histopathology and immunohistochemistry of bats infected by Australian bat lyssavirus. *Aust Vet J* 77(9) : 595-599
- Hunt R. 2013. Microbiology and Immunology On-Line: Chapter 20 : *Rabies*. South Carolina. The Board of Trustees of the University of South Carolina.
- Kiernan JA. 1990. *Histological and Histochemical Methods : Theory & Practice*. 2nd Ed. Pergamon Press. Pp 330-354.
- Lahaye X, Vidy A, Pomier, C, Obiang L, Harper F, Gaudin Y, Blondel D. 2009. Functional Characterization of Negri Bodies (NBs) in Rabies Virus-Infected Cells: Evidence that NBs Are Sites of Viral Transcription and Replication. *J Virol* 83(18) : 7948-7958
- Lane F, Alibhai J, Manson JC, Gill AC. 2014. *Mechanisms of Cell Death in the Transmissible Spongiform Encephalopathies*. Edinburgh UK. The Roslin Institute and R(D)SVS. University of Edinburgh. Easter Bush Veterinary Centre, Roslin,
- Luisa M, Anita G, Franco C, Maria P, Anna L, Susanna A, Colm C, Hugh PV, Maurizio P, Giulio L. 2000. Increased Brain Synthesis of Prostaglandin E2 and F2 Isoprostane in Human and Experimental Transmissible Spongiform Encephalopathies. *J Neuropathology & Experimental Neurology* 59(10) : 866-871
- McCull KA, Chamberlain T, Lunt RA, Newberry KM, Middleton D, Westbury HA. 2002. Pathogenesis studies with Australian bat lyssavirus in grey-headed flying foxes (*Pteropus poliocephalus*). *Aust Vet J* 80(10) : 636-641
- Mc Coll KA, Chamberlain T, Lunt RA, Newberry KM, Westbury HA. 2007. Susceptibility of domestic dogs and cats to Australian bat lyssavirus (ABLV). *J Vet Microbiol* 123(1-3) : 15-25
- Nietfeld JC, Rakich PM, Tyler DE, Bauer RW. 1989. Rabies-like inclusions in dogs. *J Vet Diagn Invest* 1 : 333-338
- Salbahaga DP, Supartika KE, Berata IK. 2012. Distribusi Negri's Bodies dan Peradangan pada Otak Anjing Penderita Rabies di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus* 1(3) : 352-360.
- Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Khan MR, Ashfaq UA, Khan S. 2012. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. *Virology* 9 : 50-55