

Kelainan yang Berhubungan dengan Larva *Anisakis* sp.

Forman Erwin Siagian,* Gandhy Todo Yansen Siagian, Aryan Obrien Siagian*****

*Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia,

**Puskesmas Kecamatan Pasar Rebo di Jakarta,

***Departemen Kelautan dan Perikanan Republik Indonesia

Abstrak

Meningkatnya konsumsi ikan laut dimasyarakat dapat membawa dampak negatif di bidang kesehatan. Berbagai kelainan dapat disebabkan oleh parasit yang menginfeksi ikan, misalnya cacing *Anisakis* sp yang menyebabkan anisakiasis. Infestasi larva dapat menyebabkan gangguan berupa alergi, apendisitis bahkan obstruksi saluran cerna. Tanda patologis dan gejala klinisnya seringkali tidak khas, akibatnya diagnosisnya sering sulit ditegakkan sehingga terapi yang sesuai tidak dapat diberikan. Pentingnya pemahaman mengenai anisakiasis dan mekanismenya dalam menyebabkan penyakit akan membantu meningkatkan kewaspadaan terhadap potensi infeksi.

Kata kunci: hipersensitivitas, ikan laut, larva, cacing, Anisakiasis, Anisakidae

Health Derangement Caused by the larvae of Anisakis Sp.

Abstract

The increase of fish consumption, especially that originated from the deep sea, gives negative impact on health. Fish parasite like *Anisakis* sp can caused several health derangement such as allergy, appendicitis and even intestinal obstruction. The pathology and clinical signs are not always pathognomonic. Therefore, it is often difficult to diagnose correctly entailing in the delay of proper treatment. It is important to pay attention and better understanding about anisakiasis and the pathogenesis mechanism. Hence, it would increase awareness of the infection.

Keyword: hypersensitivity, marine fish, larvae, worm, anisakiasis, Anisakidae

Korespondensi: formanerwin@yahoo.com

Pendahuluan

Akhir-akhir ini, konsumsi *seafood* dan produk makanan hasil laut terutama ikan, makin meningkat. Jenis makanan itu mendapat tempat dihati pencinta kuliner karena alasan tingginya kandungan protein, rasanya yang sedap serta biasanya disajikan dalam keadaan segar. Jepang, Spanyol dan negara-negara Skandinavia dikenal sebagai konsumen nomor satu jenis makanan-makanan produk laut.¹

Di sisi lain, sering terjadi reaksi alergi pada orang dengan riwayat hipersensitivitas, akibat makan *seafood*, terutama ikan. Alergi ikan banyak ditemukan pada orang dewasa yang banyak mengkonsumsi ikan/produk laut. Sekali terjadi alergi biasanya akan menetap sehingga menghalanginya untuk mengkonsumsi produk laut dikemudian hari. Hipersensitivitas itu biasanya terjadi pada satu jenis makanan *seafood* tertentu misalnya udang.

Keadaan yang mirip dengan alergi akibat *seafood* sering terjadi pada anisakiasis yang sering didiagnosis sebagai alergi akibat makanan laut dan akhirnya menyebabkan salah penanganan.¹⁻³ Anisakiasis, pada manusia umumnya bersifat akut dan terjadi akibat mengkonsumsi *seafood* (terutama ikan yang berasal dari laut dalam) mentah atau dimasak kurang matang.¹⁻⁴

Klasifikasi Biologi dan Sejarah Singkat

Famili Anisakidae, kelompok cacing yang termasuk kelas nematoda, berjumlah cukup banyak. Spesies yang penting dari segi medis adalah *Anisakis simplex* (sering ditemukan pada ikan herring), *Pseudoterranova decipiens*, dulunya dikenal sebagai *Phocanema decipiens* atau *Terranova decipiens* (banyak ditemukan pada ikan cod dan anjing laut), *Contracaecum* spp dan *Hysterothylacium* spp).^{1,2} Sejak dekade 60 an, istilah anisakiasis ditujukan bukan hanya untuk zoonosis yang disebabkan larva III (stadium

III) *A. simplex* melainkan juga oleh seluruh anggota famili Anisakidae.¹

Infeksi Anisakidae pada manusia untuk pertama kali dilaporkan lebih dari 50 tahun yang lalu oleh Van Thiel (dikutip dari Audicana dan Kennedy¹) yang mendeskripsikan ‘*suatu temuan yang sangat tidak biasa*’ yaitu ditemukannya nematoda laut di tengah massa eosinofilik intestinal yang diambil dari dalam perut seorang pasien dengan nyeri abdomen akut. Pemeriksaan histopatologis dan parasitologis menemukan bahwa cacing itu *Anisakis* spp, zooparasit yang banyak ditemukan pada ikan laut dalam dan mamalia laut. Jika menginfeksi manusia, penyakitnya dinamai anisakiasis. Sejak saat itu, penyakit ini makin banyak dilaporkan, terutama oleh peneliti di Jepang, yang merefleksikan tingginya konsumsi ikan mentah di negara tersebut.^{1,3,4} Selain Jepang, negara lain yang punya kebiasaan makan produk laut adalah Belanda dan Spanyol dengan konsumsi ikan herring dan Amerika Selatan dengan konsumsi *ceviche* kedua negara tersebut dilaporkan juga memiliki kasus anisakiasis tinggi.⁵⁻⁸

Distribusi Geografis dan Epidemiologi

Larvae *Anisakis* banyak ditemukan pada ikan dan mamalia laut di laut utara, samudra Atlantik dan samudra Pasifik bagian utara. Kasus anisakiasis tersebar di berbagai belahan dunia, terutama daerah atau negara dengan konsumsi ikan mentah tinggi. Contohnya Jepang, karena konsumsi *sushi* dan *sashimi*, Belanda dengan konsumsi ikan herringnya dan Amerika Selatan dengan konsumsi *ceviche* nya juga dilaporkan memiliki kasus anisakiasis tinggi.¹

Tingginya permintaan / kebutuhan menyebabkan komoditas perikanan laut menjadi primadona perdagangan. Ditopang oleh kemajuan teknologi, terutama di bidang industri perikanan dan transportasi, menyebabkan distribusi ikan untuk

konsumsi mencakup wilayah yang sangat luas; eknesnya ikan yang mungkin terinfeksi juga mungkin tersebar ke daerah yang sangat jauh secara tidak disengaja dan dikonsumsi oleh berbagai kalangan.^{2,3} Di Jepang, lebih dari 2000 kasus anisakiasis manusia dilaporkan pertahunnya.⁵ Urawa dan Fujisaki⁶ tahun 2006 melaporkan peningkatan prevalensi infeksi berat oleh larva *A. simplex* pada otot ikan salmon dewasa yang ditangkap nelayan Jepang di laut Bering Tengah (53-54⁰N, 180⁰) dan sungai Chitose di wilayah Hokkaido, Jepang. Dari rata-rata 20 larva/ikan ditahun 2002 dan sebelumnya maka sejak 2003, dalam empat tahun berturut-turut, terjadi peningkatan signifikan dan mencapai puncaknya pada 2006 (rata-rata 160 parasit/ikan). Siklus hidup parasit yang kompleks serta temuan bentuk infeksi yang 'tidak biasa' diduga menunjukkan perubahan ekosistem di wilayah samudra Pasifik bagian utara.⁶

Podolska dan Horbowy⁷ melakukan penelitian pada rongga badan ikan herring yang didapat dari bagian selatan laut Baltik antara tahun 1992-1993, 1995-1997 dan 1999 untuk mengetahui prevalensi dan intensitas infeksi ikan herring yang terinfeksi larva *A. simplex* berdasarkan rentang dan urutan kronologis, luas daerah terinfeksi, faktor kondisi tubuh ikan, jenis kelamin dan perkembangan gonad. Hasilnya, didapatkan prevalensi total sebanyak 72% dalam keseluruhan faktor dan variabel-variabel yang sangat signifikan adalah ukuran panjang ikan, tahun penangkapan/penelitian, urutan kronologis dan luas daerah terinfeksi. Prevalensi dan intensitas infeksi meningkat dengan bertambahnya panjang ikan. Selain itu, ikan yang ditangkap dari daerah sekitar daratan (pantai/teluk) cenderung lebih terinfeksi dibanding ikan yang didapat dari laut dalam. Ikan yang ditangkap pada catur wulan pertama dan kedua juga cenderung lebih

terinfeksi dibanding ikan yang ditangkap pada akhir tahun (catur wulan terakhir). Meski stabil pada tahun 1993, prevalensi infeksi meningkat sangat tajam pada 1997 dan 1999. Prevalensi infeksi juga lebih tinggi pada ikan jantan dibanding betina; suatu fenomena yang mungkin berkaitan dengan fenomena sistem imun yang terkait gender.⁶ Di Norwegia yang konsumsi ikannya juga tinggi dilaporkan ada variasi musim pada infeksi *A. simplex* yang ditemukan di tiga komoditas ikan yang paling banyak dikonsumsi, *Pollachius virens*, *Gadus morhua* dan *Sebastes marinus* yang ditangkap dari wilayah pesisir Norwegia bagian tengah dengan puncak insidens infeksi terjadi antara bulan Maret dan April.⁸

Pada manusia, banyak juga penelitian yang telah menemukan besarnya sensitisasi terhadap antigen *A. simplex*. Del Rey Moreno *et al.*,⁹ menemukan derajat sensitasi terhadap antigen *A. simplex* pada populasi sehat di wilayah Antequerra (Spanyol bagian selatan) menggunakan antibody IgE spesifik. Hasilnya, seroprevalensi positif terdeteksi sebanyak 22,1%. Dengan teknik imunoblotting diketahui adanya antigen berukuran 60 kDa yang ditemukan pada individu dengan kandungan IgE spesifik terhadap antigen *A. simplex* yang tinggi.

Penelitian lain pada pasien dispepsia menggunakan pemeriksaan serologi untuk mendeteksi IgE spesifik terhadap protein Ani s 1, salah satu allergen utama milik *A. simplex*, ditemukan prevalensi sebesar 13,8%.¹⁰ Antibodi spesifik terhadap antigen itu bisa menjelaskan faktor epidemiologis lain selain akibat konsumsi ikan mentah penyebab seropositifitas pada populasi tersebut. Perilaku konsumsi ikan asin/ikan yang diawetkan, ikan mentah serta riwayat bedah lambung merupakan faktor independen yang berhubungan dengan seropositifitas. Selain itu, anisakis pada manusia juga sering kali tidak terdiagnosis

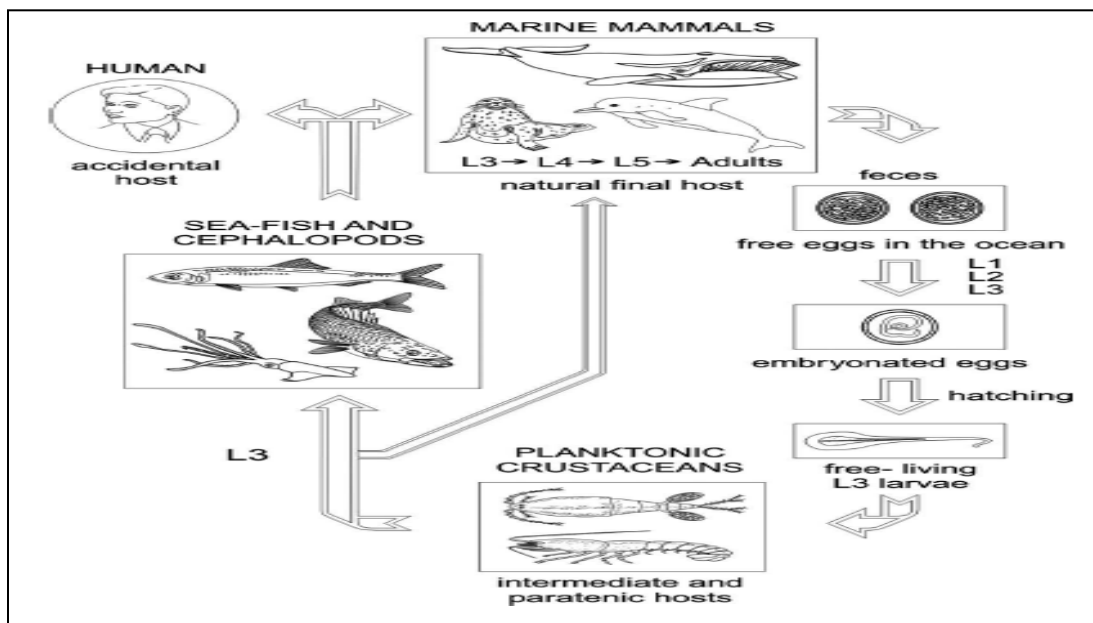
dan secara klinis tampak sebagai gejala dispepsia saluran cerna bagian atas.¹⁰

Armentia *et al.*,² menyatakan bahwa reaksi alergi terhadap makanan dapat disebabkan kontaminasi makanan yang menginduksi hipersensitisasi dan gejala alergi seperti urtikaria, angio-edema, anafilaksis dan asma bronkial. Kelompok peneliti itu mengamati munculnya gejala alergi pasca konsumsi daging ayam pada delapan pasien yang sebelumnya telah didiagnosis memiliki riwayat sensitasi *A. simplex*. Penelusuran terhadap pellet pakan ayam menemukan proporsi mayoritas sumber proteinnya ternyata ikan yang mungkin saja telah terkontaminasi. Selanjutnya dilakukan uji *in vivo* (*pin-prick test*, *bronchial challenge* dan uji *double blind placebo controlled* terhadap daging ayam) dan *in vitro* secara *immunoblotting* pada serum pada delapan pasien itu untuk mendeteksi sensitasi *A. simplex*.² Hasilnya, keseluruhan pasien menunjukkan tanda seropositif *A. simplex*; saat serum ayam yang mengkonsumsi pellet digunakan sebagai antigen terjadi reaksi imunologis

yang ditandai dengan pembentukan beberapa pita yang berbeda ukuran berdasarkan berat molekul protein (30, 45, 60, 62 dan 92 kDa). Reaksi itu tidak terjadi jika yang digunakan serum ayam yang hanya mengkonsumsi sereal.² Artinya, berdasarkan uji *in vivo* dan *in vitro* telah dibuktikan kemungkinan sensitasi terhadap protein *A. simplex* dapat terjadi bukan hanya akibat konsumsi ikan mentah tetapi dapat juga terjadi akibat konsumsi daging ayam 'terkontaminasi' larva cacing karena diberi pakan pellet berbahan baku ikan.

Anisakiasis dan Gejala Klinis pada Manusia

Anisakiasis klasik terjadi pada manusia akibat konsumsi ikan terkontaminasi larva stadium III (L3) *A. simplex* yang mentah atau dimasak kurang matang. Pada stadium itu, perkembangan larva terhenti sampai ikan yang terinfeksi dimakan oleh anjing laut atau ikan lumba-lumba. Bila dimakan akan mengalami dua tahap perkembangan menjadi L4 dan kemudian L5, sampai mencapai stadium cacing dewasa.¹



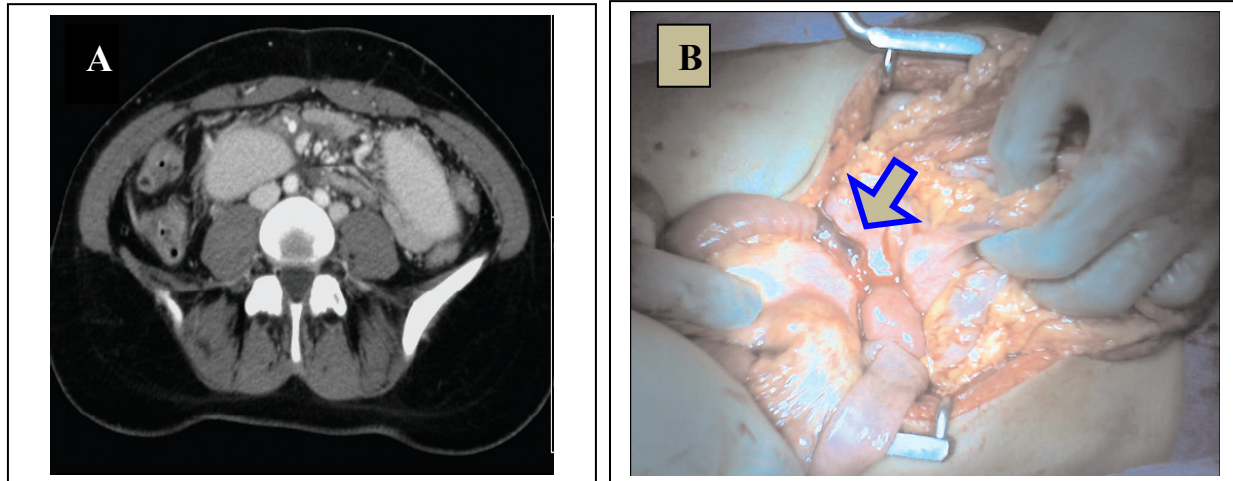
Gambar 1. Siklus hidup *A. simplex*. Cacing dewasa hidup dalam lambung hospes definitif (mammalia laut). Pasca kopulasi dan fertilisasi, telur berisi sel dikeluarkan bersama tinja. Didalam air laut, sel telur berkembang menjadi larva. Telur yang berisi embryo kemudian pecah dan keluarlah L3. L3 kemudian dimakan oleh hospes perantara dan

atau hospes paratenik. Ikan laut yang lebih besar kemudian memakan hospes perantara dan atau hospes paratenik yang terkontaminasi dan berperan dalam penyebaran / distribusi parasit. Stadium L3 yang infeksiif berada dalam organ dalam *viscera*, bagian otot atau bebas mengapung dalam rongga tubuh ikan. Ikan laut yang lebih besar kemudian dimakan oleh mamalia laut. Dalam tubuh hospes definitif mamalia laut ini terjadi dua kali perkembangan (L4 → L5 → dewasa) sebelum terjadi maturitas cacing dewasa secara seksual untuk memproduksi telur kembali. Jika manusia mengkonsumsi ikan laut yang mengandung L3, terjadilah zoonosis dan manusia bertindak sebagai hospes aksidental. L3 dalam tubuh manusia tidak berkembang sehingga siklus hidupnya tidak dapat berlangsung sempurna. (dikutip dengan modifikasi dari Audicana *et al.*¹)

Infeksi *A. simplex* pada manusia sering menyebabkan gangguan saluran cerna; hal itu dihubungkan dengan reaksi alergi/hipersensitifitas yang menyebabkan respons imunologis bertaraf ringan sampai sedang.¹⁻¹⁰ Pada beberapa pasien, gejala klinis yang lebih dominan adalah reaksi hipersensitivitas generalisata tanpa gejala saluran cerna.^{1,3}

Pada satu kasus infeksi berat oleh larva stadium IV *A. simplex* dilaporkan appendisitis akut sehingga dibutuhkan tindakan appendektomi dan reseksi terhadap zona intestinal yang mengalami indurasi. Pada jaringan ditemukan beberapa larva L4

A. simplex yang masih hidup.¹¹ Di Tampa, Florida, seorang wanita berusia 28 tahun terpaksa harus mengalami laparotomi karena terjadi obstruksi total usus akibat massa berbentuk nodul granular pada mesenterium usus halus yang ternyata berisi larva Anisakis. Gejala klinis berupa nyeri abdomen akut, mual dan muntah persisten yang mulai timbul hanya dua minggu setelah memakan *sushi*.¹² Tindakan medis untuk kegawatdaruratan yang berhubungan dengan anisakiasis dengan gejala obstruksi adalah tindakan bedah dengan endoskopi yang ditujukan untuk mengeluarkan parasit dari lumen usus.^{11,12}



Gambar 2. A. CT scan abdomen menunjukkan obstruksi usus halus bagian proksimal. B. foto intraoperative memperlihatkan adanya massa yang menyumbat di sebelah retroperitoneal.¹²

Terdapat empat bentuk klinis yang disebabkan oleh larva *A. simplex* yaitu gangguan lambung, intestinal, ektopik dan alergi.^{1-3, 9,10-13} Pernah dilaporkan, meskipun sangat jarang, gejala rematik yang menyertai reaksi anafilaksis. Beberapa reaksi alergi terjadi bahkan hanya akibat

pajanan dengan jumlah antigen sangat kecil, tanpa adanya parasit dalam keadaan hidup.^{1-3, 9,10,12,13} Alergi akibat larva *A. simplex* dapat bermanifestasi sebagai alergi berat yang disebabkan oleh makanan yang bisa diprovokasi oleh uji kontak pada kulit atau inhalasi sejumlah alergen yang dapat

menyebabkan gangguan kerja seperti konjungtivitis, asma bronkial dan dermatitis kontak protein.¹

Beberapa institusi pelayanan kesehatan telah menyertakan ekstrak larva *A. simplex* sebagai salah satu alergen untuk deteksi alergen yang berasal dari makanan, uji anafilaksis bahkan uji alergi terhadap obat-obatan.¹ Nieuwenhuizen *et al.*,¹⁴ mengungkapkan dalam analisis suatu studi epidemiologis *cross sectional* mengenai gejala alergi berupa dermatitis dan hipereaktivitas bronkial non spesifik pada pekerja di perusahaan pengolahan ikan di Afrika Selatan. Tingginya prevalensi sensitisasi terhadap *A. simplex* pada pekerja, yang bahkan lebih tinggi dari prevalensi sensitisasi terhadap ikan, ternyata berhubungan dengan riwayat kontak massif dengan daging ikan dan bukan akibat konsumsi ikan.

Patogenitas Anisakiasis

Sensitisasi terhadap antigen *A. simplex* merupakan masalah medis yang banyak dilaporkan.⁴ Hal itu menjadi masalah, antara lain berkaitan dengan dengan diagnosis yang tidak mudah karena gejala klinisnya sering tidak khas. Pemahaman akan patogenesis larva *A. simplex* akan sangat membantu dalam menegakkan diagnosis dan penanganan gejala klinis pasien.

Cacing merupakan parasit multiselular yang dapat hidup cukup lama dalam tubuh inangnya serta dapat menginvasi alat dalaman tertentu hingga dapat menginduksi respons imun yang cukup kuat dan dapat menimbulkan gejala.¹⁵ Secara umum, infeksi parasitik oleh cacing ditandai dengan respons immunomodulatorik dan reaksi alergi.^{1-4,9,10,13-15}

Agar dapat bertahan dalam tubuh inangnya, cacing harus dapat 'mengelabui' sistem kekebalan inang sebagai bagian dari sistem pertahanannya, sehingga sistem kekebalan gagal mengenalinya sebagai

ancaman bagi inang.^{1,15} Caranya antara lain dengan berada dalam lokasi yang sulit dijangkau sistem kekebalan inang, memiliki kemiripan molekuler dengan inang (*molecular mimicry*) atau dengan menekan (*down regulation*) respons imun dengan mensekresi beragam molekul yang bersifat immunomodulator.^{4,15} Molekul tersebut bisa memperkuat atau sebaliknya menekan respons imun, diantaranya dengan merusak toleransi sel T yang menyebabkan implikasi medis serius, misalnya reaksi autoimun, tidak adanya toleransi terhadap antigen oral, meningkatnya kerentanan terhadap infeksi sekunder dan menurunkan efektivitas vaksin yang diberikan.^{1,9,10,15-17} Kemampuan memodulasi respons imun tidak hanya tergantung pada infeksi oleh parasit hidup karena antigen yang berasal dari parasit, apapun stadiumnya dan kondisinya (mati/hidup), ternyata memiliki sifat immunomodulatorik yang sama.¹⁶ Hal itu menjelaskan mengapa ayam yang diberi makan pellet berbahan baku hasil olahan ikan yang mungkin tercemar L3 *A. simplex* juga sama alergeniknya dengan makan ikan tercemar yang mentah atau tidak dimasak matang.²

Reaksi imunopatologis yang ditimbulkan anisakiasis adalah reaksi hipersensitivitas tipe I, III dan IV.¹ Reaksi hipersensitivitas tipe IV terutama terjadi pada subjek yang telah terpajan berulang kali ikan yang terkontaminasi.^{1,17} Kebanyakan reaksi hipersensitivitas tipe III ditimbulkan oleh larvae *A. simplex* yang masih hidup.¹⁷

Kebanyakan infeksi parasitik kecacingan bersifat kronis, bahkan dalam keadaan infeksi berat karena kemampuan cacing, terutama cacing usus, dalam mengembangkan mekanisme untuk mengatasi dan mengelabui sistem kekebalan inang untuk mempertahankan keberadaannya dalam tubuh inang.¹⁵

Respons Protektif Umum Terhadap *A. simplex*

Secara alamiah, tubuh manusia normal memiliki kemampuan mengatasi kecacingan terutama cacing usus. Pada individu normal, infeksi cacing segera mengaktifkan *antigen presenting cell* (APC) yang akan merangsang dikeluarkannya T helper O (Th0) sehingga kemudian respons kekebalan akan berkembang ke arah Th2 yang menghasilkan antara lain Interleukin-4 dan -5 (IL-4 dan IL-5).¹⁵

Respons protektif yang dihasilkan dengan dibentuknya sitokin Th2 kemudian menyebabkan timbulnya mastositosis, respons Immunoglobulin E (IgE) dan eosinofilia yang menjadi ciri khas reaksi alergi/hipersensitivitas dan respons imun terhadap cacing.^{1,4,15-17}

Di negara dengan konsumsi ikan mentah tinggi, seperti Jepang dan Spanyol, telah dilaporkan tingginya prevalensi reaksi alergi yang dimediasi IgE anti *A. simplex* sangat tinggi.^{1-4,9,10,13,14,16,17} Konsumsi ikan di Jepang rata-rata mencapai 239 gram per orang perhari, sementara di daerah Basque-Spanyol rata-rata 90 gram ikan/orang /hari dan untuk keseluruhan Spanyol angka rata-rata adalah 85 gram.¹⁷ Kedua negara tersebut jauh melebihi negara manapun dalam hal konsumsi ikan, dan ternyata sebagian besar dikonsumsi dalam keadaan mentah dan atau dimasak kurang matang. Itu sebabnya sensitasi terhadap *A. simplex* sangat tinggi di kedua negara tersebut.

Sensitisasi yang dimediasi IgE anti *A. simplex* ditimbulkan oleh antigen yang tidak berhubungan dengan protein ikan dan juga tidak dipengaruhi oleh cara memasak atau cara pendinginan untuk mengawetkan ikan.^{1,4,17} Bahkan meski dengan pendinginan dan cara memasak dapat mematikan parasit namun tidak berarti serta merta menghilangkan kapasitas alergenik yang dimiliki antigennya.⁴ artinya, baik dalam keadaan hidup maupun mati, alergen yang

terdapat dalam larva atau cacing dewasa tetap dapat menimbulkan penyakit.¹⁶

Hal itu dibuktikan dengan hasil penelitian Moneo *et al.*,¹⁸ Pasien dengan hasil positif pada uji tusuk (*skin prick test*) terhadap antigen L3 *A. simplex* yang telah dimasak ternyata juga memberikan hasil yang sama seperti terhadap antigen yang berasal dari larva hidup. Hal itu menjelaskan terjadinya sensitisasi ganda terhadap antigen yang berbeda. Hipotesis Ventura *et al.*,¹⁷ menyatakan respons hipersensitivitas tipe cepat yang dimediasi IgE anti *A. simplex* terjadi segera setelah penetrasi larva kedalam mukosa lambung yang diikuti oleh kematian larva. Larva yang mati akan melepaskan materi antigenik yaitu antigen somatik. Hal itu menyebabkan sensitisasi dan reaksi alergi/hipersensitivitas tipe cepat segera setelah kontak dengan ikan terinfeksi meskipun telah dimasak matang namun tetap mengandung larva yang sudah mati.¹⁸ Sensitisasi terjadi segera setelah makan ikan tercemar.

Larva yang masih hidup dapat menyebabkan sensitisasi dengan cara mempenetrasi mukosa lambung dan melepaskan protein ekskresi-sekresi Anis s1, protein alergenik utama yang diproduksi *A. simplex*.^{1,17,18} Alergen yang mungkin berperan dalam *adverse reaction* adalah Anis s 4, alergen yang memiliki resistensi tinggi terhadap pemanasan dan digesti oleh enzim pepsin.^{1,17,18}

Selain respons imunologis terhadap antigen daging ikan, pernah juga dilaporkan kasus dermatitis kontak akibat kontak langsung dengan cacing/larva pada individu yang sering berkontak dengan ikan seperti pada pekerja di perusahaan budidaya dan pengawetan ikan laut bahkan juru masak.^{14,16,17} Dalam kasus itu, reaksi imunologis yang terjadi adalah reaksi hipersensitivitas yang dimediasi sel (*cell mediated hypersensitivity*).

Penutup

Anisakiasis dan alergi terhadap stadium dewasa dan larva akan tetap menjadi masalah kesehatan yang kasusnya berkembang seiring dengan gaya hidup yang berkaitan dengan makanan, cara pengawetan, cara memasak dan cara makan ikan penting dalam timbulnya infeksi dan alergi. Pemahaman yang lebih baik akan potensi alergi/hipersensitifitas dan manifestasi klinis lain yang ditimbulkan cacing *A. simplex* penting diketahui untuk pencegahan.

Daftar Pustaka

1. Audicana TM, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. Clin Microbiol Rev 2008; 21 (2): 360-79
2. Armentia A, Martin-Gil FJ, Pascual C, Martin-Esteban M, Callejo A, Martinez C. *Anisakis simplex* allergy after eating chicken meat. J Invest Allergol Clin Immunol 2006; 16 (4): 258-63
3. Gracia-Bara MT, Matheu V, Zubeldia JM, Rubio M, Ordoqui E, Lo'pez-Sa'ez MP, Sierra Z, Tornero P, Baeza ML. *Anisakis simplex*-sensitized patients: should fish be excluded from their diet? Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 679-85.
4. Baeza Ochoa y ML, San Martin MS. Heat stability of *Anisakis simplex* larvae antigens. Allergol Immunol Clin. 2000; 15: 240-6
5. Umehara A, Kawakami Y, Araki J, Uchida A, Sugiyama H. Molecular analysis of Japanese *Anisakis simplex* worms. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2008; 39 (suppl. 1): 26-31
6. Urawa S, Fujisaki Y. 2006. Heavy infection of *Anisakis simplex* (Nematoda: Anisakidae) larvae in the muscle of maturing chum salmon: a preliminary report. (NPAFC Doc. 993). 6 p. National Salmon Resources Center, Fisheries Research Agency, Toyohira-ku, Sapporo 062-0922, Japan.
7. Podolska M, Horbowy J. The analysis of infection of Baltic herring (*Clupea harengus membras*) with *anisakis simplex* larvae using generalized linear models. Mini symposium on Ecosystem change in the Baltic (Session U). International Council for the exploration of the sea. 2001
8. Stromnes E, Andersen K. "Spring rise: of whaleworm (*Anisakis simplex*; Nematoda, ascaridoidea) third stage larvae in some fish species from Norwegian waters. Parasitol Res 2000; 86: 619-24
9. Del Rey Moreno A, Valero A, Mayorga C, Gomez B, Torres MJ, Hernandez J, Ortiz M, Lozano Maldonado J. Sensitization to *Anisakis simplex* s.l in a healthy population. Acta Tropica 2006; 97: 265-9
10. Toro C, Caballero ML, Baquero M, Garcia-samaniego J, Casado I, Rubio M, Moneo I. High prevalence of seropositivity to a major allergen of *Anisakis simplex*, Ani s 1, in dyspeptic patients. Clin Diag Lab Immunol 2004; 11 (1): 115-8
11. Rosales MJ, Mascaro C, Fernandez C, Luque F, Moreno MS, Parras L, Cosano A, Munoz JR. Acute intestinal anisakiasis in Spain: a fourth -stage *Anisakis simplex* larva. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1999; 94 (6):823-6
12. Roland SK, Keeling WB, Gunasekaran S, Shapiro DH. Is it safe to eat sushi? Bowel obstruction related to anisakiasis. Surg Rounds 2008; 31 (3): 105-14
13. López sáez MP, Zubeldia JM, matheu V, Gracia MT, De Barrio M, Tornero P, et al. Sensitization to *Anisakis simplex*: prevalence in an allergy outpatient clinic of Madrid (Spain). Rev Esp Allergol Immunol Clin 1999; 14 (1): 23-29
14. Nieuwenhuizen N, Lopata AL, Jeebhay MF, Herbert DR, Robins TG, Bromhacher F. Exposure to the fish parasite *Anisakis* causes allergic airway hyperreactivity and dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1098-105
15. Joprang FS, Supali T. Peran Cacing usus dalam menekan kejadian atopi. Maj kedok FK UKI 2008; 26 (1): 17-23
16. Audicana MT, Ansotegui IJ, de Corres LF, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: dangerous-dead and alive? Trends Parasitol 2002; 1: 20-5
17. Ventura MT, Tummolo RA, Di Leo E, D'Ersasmo M, Arsieni A. immediate and cell mediated reactions in parasitic infections by *Anisakis simplex*. J Investing Allergol Clin Immunol 2008; 18 (4): 253-9
18. Moneo I, Caballero ML, Gomez F, Ortega E, Alonso MJ. Isolation and characterization of a major allergen from the fish parasite *Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 177-82