CACING JANTUNG *Dirofilaria immitis* PADA ANJING

S. WIDODO[1] dan T.F. KARMIL [2]

PENDAHULUAN

Dirofilaria immitis (*D. immitis*), khususnya pada anjing, telah banyak diteliti dan dilaporkan, baik yang menyangkut tentang epidemiologi, sifat penyakit, siklus hidup dan penularan, sifat antigen, interaksi parasit dan inang, teknik diagnostik dan tentang terapi. Dalam prakteknya, diagnosanya masih mengandalkan teknik sederhana, yaitu simptomatika dari *D. immitis*. Gejala klinik *D. immitis* tergantung dari banyaknya cacing dewasa dan mikrofilaria di dalam tubuh penderita. Sampai saat ini belum diperoleh tanda-tanda dini yang spesifik, baik klinis maupun laboratoris dari *D. immitis* pada anjing.

Dirofilaria immitis IN THE DOG : AN OVERVIEW

The life cycle, pathogenesis, clinical findings, diagnosis and therapy as well as preventive management of *D. immitis* in dogs were overviewed.

Siklus Hidup *D. immitis*

Nematoda Filaria, *D. immitis*, dikenal juga sebagai *Filaria sanguinis* atau *Dirofilaria louisianensis* Faust (Beaver, Cupp dan Jung, 1984), suatu cacing dari

1) Laboratorium Klinik Hewan Kecil, Jurusan Klinik Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan-IPB, Bogor.
2) Laboratorium Klinik Hewan Kecil, Jurusan Klinik Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan-UNSYIAH, Banda Aceh.

genus *Dirofilaria*, adalah agen penyebab **Canine Heartworm Disease (CHD)** pada anjing **dan Human Pulmonary Dirofilariasis (HPD)** atau Tropical Pulmonary Iosinophilia pada manusia (Yamagata, Gershwin dan Wong, 1992). Cacing dewasa ini pada umumnya terdapat pada anjing di hampir seluruh dunia, khususnya di daerah subtropik dan tropik. Mammalia lain seperti serigala, kucing, rubah (Carlson & Nielson, 1983), musang (Parrott, Greiner dan Parrott, 1984), berang-berang (anjing air), tikus air, singa laut, racoon juga bisa sebagai inang alami (Smith, 1972; Neafie, Connor and Meyers, 1984). *D. immitis* juga pernah dilaporkan menyerang kuda (Turman, Johnson and Lichtenfels, 1984). Setelah kasus pertama pada manusia di Detroit, Michigan (Dashiell, 1961), 40 kasus berikutnya dilaporkan di Amerika Utara, Jepang (Yashimura, 1985; Mimori, Tada and Takeuchi, 1986) dan Australia (Neafie et al., 1976 *dalam* Binford & Connor (1976): Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases). Data dari Bagian Pathologi Jurusan Parasitologi dan Pathologi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor menunjukkan adanya 46 ekor kasus *D. immitis* selama dua dasa warsa terakhir.

Infeksi alami pada anjing sehat terjadi diawali oleh gigitan nyamuk *Anopheles* dan atau *Culex* yang membawa larva mikrofilaria infektif stadium 3 (L3). Larva tersebut berkembang di dalam jaringan subkutan dan fasia interamuskuler penderita selama kurang lebih 2 bulan kemudian menjadi bentuk "immature" (Anonimus, 1986) dan mulai migrasi ke ventrikel kanan jantung dan arteri pulmonalis (Soulsby, 1974). Pematangan atau maturitas cacing terjadi setelah 6 - 8 bulan pasca infeksi, cacing betina menjadi dewasa dan kemudian menghasilkan mikrofilaria yang dapat ditemukan dalam darah. Kesempurnaan siklus hidup *D. immitis* terjadi ketika nyamuk lainnya menghisap mikrofilaria baru bersamaan dengan mengambil/ menghisap darah dari hewan anjing penderita (Smith, 1972; Soulsby, 1974; Hungerford, 1975; Fuller, Wong and Hurrel, 1987; Miyamoto, 1988; Ibrahim, Tamashiro, Moraga dan Scott, 1989 dan Yamagata, Gerswin and Wong, 1992). Di Indonesia belum pernah dilaporkan tentang jenis- jenis nyamuk yang bertindak sebagai vektor dari *D. immitis*. Pada studi eksperimental yang kami lakukan di Subbagian Klinik Penyakit Dalam Hewan Kecil FKH-IPB, L_3 dari seekor anjing penderita *D. immitis* dapat hidup didalam tubuh nyamuk *Aedes aegypti* strain Liverpool (belum dilaporkan).

Patogenesis dan Immunopatologi

Pada kasus CHD dijumpai perubahan patologis yang cukup luas, khususnya pada paru-paru dan arteri pulmonalis (Tarish dan Atwell, 1991). Perubahan ini disebabkan oleh reaksi inang terhadap antigen *D. immitis* dan terhadap kejadian sekunder seperti trombosis. Tanda-tanda inflamasi menggambarkan keseluruhan respons inang terhadap lesio, gejala utama peningkatan aliran darah ke tempat infeksi, pembengkakan dan kesakitan sebagai hasil aktivitas biologis berbagai sistem inflamasi, yaitu sistem kaskade komplemen, jalur koagulasi bergantung faktor Hageman, aktivasi kinin dan fibronolisis, mediator kimia (amina) dari sel-sel mast dan basofil, produk metabolisme asam arakhidonat serta kelebihan lipida aktif seperti faktor pengaktif platelet (PAF). Aktifitas dan sekresi mediator-mediator ini menyebabkan perubahan permeabilitas pembuluh darah dan direkrutnya sel-sel sekretori yang berasal dari lokal dan sirkulasi untuk turut berpartisipasi dalam proses inflamasi ini (Baker dan Muller, 1988).

Pada kejadian diluar sindroma vena cava, terlihat adanya hemolisis subklinik kronis dan hemosiderosis ginjal (Suton dan Atwell, 1982) dengan kemungkinan mekanisme yang terlibat dalam destruksi prematur eritrosit berupa: 1) hemolisis mikroangiopati akibat "trapping" fibrin dalam "disseminated intravasculer coagulation" (DIC), 2) trauma mekanik yang berhubungan dengan banyaknya jumlah cacing Dirofilaria, 3) hemolisin yang dihasilkan oleh pelbagai stadia *D. immitis*, 4) perubahan biokimia dari eritrosit dan serum dan 5) mekanisme immunologik.

Parasit cacing yang bermigrasi di dalam jaringan dianggap sebagai xenograf fungsional (Tizard, 1988). Cacing tersebut tidak ditolak secara spontan oleh sistem imun berperantara sel. Sebagai buktinya adalah sebagian cacing bertahan hidup sampai dewasa. Tetapi banyak pula bukti bahwa sel T yang tersensitisasi berhasil membunuh cacing yang terbenam dalam mukosa melalui cara: 1) menginduksi respons inflamasi dari hipersensitivitas tipe lambat, yang cenderung menarik sel-sel mononuklear ke tempat invasi dan mengubah lingkungan setempat agar tidak cocok untuk pertumbuhan dan migrasi dan 2) sel limfosit T sitotoksik (Tc) menghancurkan larva (Tizard, 1988; Feldmann, Lamb dan Owen, 1989).

Meskipun antibodi konvensional dari kelas IgM, IgG dan IgA dihasilkan untuk respon imun terhadap Ag cacing, namun kelas imunoglobulin terpenting yang terlibat dalam resistensi terhadap cacing adalah IgE, yang ditandai dengan adanya reaksi hipersensitivitas tipe I, peningkatan kadar eosinofil, edema, asma dan dermatitis (Ronald, 1982; Feldmann *et. al.*, 1988; Tizard, 1988). Makrofag dapat berikatan dengan larva cacing dan menghancurkannya dengan jalur berperantara-IgE, demikian juga dengan memperantarai sel mast, IgE menginduksi pelepasan faktor anafilaksis kemotaksis eosinofil untuk memobilisasi cadangan eosinofil dalam jumlah besar ke dalam sirkulasi. Pada infeksi cacing, eosinofilia sangat sering dijumpai (Halliwell dan Gorman, 1989).

Simptom Klinik

Banyak anjing dan karnivora lain yang terinfeksi *D. immitis* sering tidak memperlihatkan gejala klinik (subklinik), kecuali ditemukan adanya mikrofilaria dalam darah. Pada tahap awal (infeksi ringan) timbul gejala pernafasan lambat dan kelesuan. Pada kasus berat muncul tanda-tanda gangguan sirkulasi akibat gangguan mekanik dan *endarteritis progresif*. Endokarditis, thromboemboli dan demam dilaporkan terjadi pada kasus berat (Neu, 1993). Pada kasus dimana terdapat cacing dewasa dalam jumlah cukup banyak, penderita akan menunjukkan gangguan fungsi katup jantung, terutama bila cacing berada di dalam atrium kanan, ventrikel kanan dan arteri pulmonalis ketiga bagian atas. Jantung kanan menderita dilatasi dan hipertrofi. Keadaan ini menyebabkan pembendungan vena, disertai sirosis hati dan asites (Soulsby, 1974). Hepatomegali dan osteoartropathi hipertrofi merupakan akibat lanjutan dari kondisi ini. Kematian sering terjadi akibat emboli dan tromboemboli karena terdamparnya *D. immitis* dewasa yang mati pada daerah percabangan arteri pulmonalis. Cacing dewasa yang mati menginduksi perubahan arteri pulmonalis dalam waktu 3 - 6 minggu (Bush dan Noxon, 1992). Trombi, proliferasi villi yang ekstensif dan akibat respons terhadap inflamasi granulomatosa akan menghambat aliran darah ke lobus kaudalis paru-paru. Sindroma ini ditandai dengan adanya onset demam, dyspnoea, takhikardia, hipotensi, lemah, batuk atau hemoptisis. Gambaran rontgen laterolateral bidang thoraks menunjukkan adanya peningkatan permeabilitas vaskuler. Dari data Klinik Hewan FKH-IPB tercatat adanya kematian tidak terduga dari seekor pasien anjing lokal umur 5 tahun dengan tanda-tanda klinis anemia hipokrom normositer, takhikardia aritmia dan hidrops asites serta infestasi cacing intestinalis sehari setelah pengobatan antihelminth dari golongan pirantel. Pada nekropsi ditemukan adanya sejumlah cacing jantung dalam ventrikel kanannya.

Angka anemia pada anjing terinfeksi lebih tinggi (37%) dibandingkan anjing tidak terinfeksi (14%) dan lebih banyak pada hewan dengan sindroma vena cava (91%) dibandingkan dengan hewan "occult dirofilariasis" (62,5%) sedangkan onset anemia hemolitik dan hemoglobinuria adalah ciri dari sindroma vena cava (Suton & Atwell, 1982).

Diagnosa

Secara klinik, gambaran infeksi *D. immitis* sangat bervariasi, tergantung dari jumlah mikrofilaria yang bersirkulasi dan jumlah cacing dewasa yang "terdampar" didalam organ tubuh. Berdasarkan anamnesa, dijumpai penurunan berat badan, lemah fisik, batuk spontan, akumulasi cairan subkutan, temperatur badan yang tinggi dengan membran mukosa yang sianotis. Seperti telah diuraikan diatas, variasi tanda-tanda klinik selanjutnya dapat ditemukan: anemia dengan "cardiac murmur", pada gambaran rontgen tampak adanya hipertrofi dan dilatasi jantung kanan, batuk spontan, peningkatan vaskularisasi daerah thoraks, pembendungan vena dengan asites.

Mikrofilaria hanya mungkin ditemukan jika dilakukan pemeriksaan preparat ulas darah segar, atau dengan pewarnaan khusus asam fosfatase, yang diambil pada waktu malam hari (Boring, 1977 dalam Kirk et al., 1977). Mf menunjukkan gerakan seperti ular (menggeliat), berukuran 300-320 mikron panjang dan 6-8 mikron lebar, kepala pipih dengan ekor lurus. Eosinofilia menunjukkan adanya infeksi cacing secara umum.

Modified Knott's test (MKT), masih dianggap metoda pilihan untuk identifikasi mikrofilaria *D. immitis* hewan terinfeksi. Namun MKT kurang efektif, tidak aplikatif dalam mendeteksi bentuk-bentuk infeksi seperti: bentuk infeksi "occult" (tanpa kehadiran Mf didalam peredaran darah), infeksi dengan larva L_3, L_4, L_5 dan cacing muda, infeksi dengan cacing betina atau jantan saja (Fuller *et al.*, 1987).

Untuk serodiagnosis, suatu teknik immunoassay terhadap infeksi *D. immitis*, telah diperkenalkan 2 macam antigen *D. immitis* test kit, yaitu DIRO- CHECK(R) dan ELISA-Ag-Test seperti CITE Semi-quant(R) dan telah diproduksi secara komersial. Kit ini untuk mendeteksi ada tidaknya infeksi ringan atau infeksi "occult". Disamping mahal, kit ini susah didapat di Indonesia, juga masih diragukan kespesifikan dan kesensitifannya (Fuller *et. al.*, 1987).

Diagnosa Banding

D. immitis harus dibedakan dari cacing subkutan *Dipetaloma reconditum* yang memiliki panjang 260-280 mikrom dan lebar 6-7 mikron, bentuk ujung kepala dan ekor yang tumpul dengan ekor "botton hooked", bergerak maju kedepan. Selain itu dilaporkan juga sebagai diagnosa banding adalah *D. repens* dan *D. dracunculoides*.

Prognosa

Prognosa *D. immitis* adalah dubius sampai dengan fausta. Pada kejadian kronis sering timbul thromboemboli sampai dengan pneumonia thromboemboli dan syok pulmonum (Boring, 1977 *dalam* Kirk, et al., 1977). Kegagalan ginjal pada umumnya mengiringi kasus infeksi *D. immitis* sehingga pengobatan dengan adultisida preparat arsen menjadi problematis (Rawling & Calvert, 1989 *dalam* Ettinger, 1989).

Therapi

Pada umumnya tinggi rendahnya tingkat kesuksesan therapi dari pada kasus *D. immitis* pada anjing bergantung kepada tingkat keparahan kerusakan jaringan dimana *D. immitis* dewasa, hidup atau mati, "terdampar" dan melakukan kerusakan mekanis disana serta tergantung daripada kronisitas penyakit ataupun pada penderita yang asimptomatik (Boring, 1977 dalam Kirk et al., 1977).

Untuk pengobatan, **Thiacertasamida** -suatu preparat arsen- dengan dosis 0,2 ml/kg bb atau 2 mg/kg bb terbagi atas 2 (dua) dosis diberikan secara intravena selama 2 sampai 3 hari. Enam minggu setelah therapi dengan preparat arsen dilanjutkan dengan eliminasi Mf menggunakan **Dithiazin Iodida**, 4 mg/kg bb selama 7 hari per-oral atau dengan menggunakan **Levamisol HCl**, 10 mg/kg bb/hari selama 15 hari yang diberikan per-oral (Eikmeier, 1986). Akhir-akhir ini juga digunakan **Ivermectin** dengan dosis maksimum 6 µg/kg bb dengan interval ulangan 30 hari (Neu, 1993).

Pada penggunaan preparat arsen harus dilakukan kontrol fungsi hati dan ginjal secara rutin sebelum, selama dan sesudah therapi, sedang untuk kasus kronik dan asimptomatik harus dilakukan pengamatan radiografis daerah thoraks mengingat cacing dewasa yang mati seringkali menginduksi pneumonia thromboemboli (Boring, 1977 dalam Kirk *et al.*, 1977). Monitor terhadap suhu badan wajib dilakukan selama masa pengobatan. Mengantisipasi kejadian pneumonia dan demam tinggi pada penderita sangat dianjurkan memberikan antibiotika spektrum luas dan antiflogistika-antipiretika dari kelompok asam salisilat.

Tindakan Preventif

Vektor bagi *D. immitis* adalah nyamuk *Anopheles* dan *Culex*. Pengendalian terhadap nyamuk ini lebih sulit dibanding kepada pemutusan siklus hidup *D. immitis* pada anjing dan hewan hewan lain yang dapat terkena secara alami. Anjing dengan infestasi *Mf* merupakan carrier.

Di negara-negara 4 musim Diethylcarbamacin (DEC) dengan dosis 5 mg/kg bb/hari diberikan kepada anjing-anjing anakan memasuki musin panas, dimana keterpaparan nyamuk cukup tinggi dan pengobatan dihentikan memasuki musim dingin (Boring, 1977 dalam Kirk *et al.*, 1977). Untuk kondisi tropis atau hiperendemik seperti di Indonesia tindakan pencegahan dianjurkan untuk dilakukan sepanjang tahun. Namun demikian untuk kondisi Indonesia program pencegahan penularan cacing jantung diantara anjing belum dibakukan oleh karena laporan kasus klinik yang sangat jarang (lihat kajian Pathologi). Rawling & Calvert (1989) *dalam* Ettinger (1989) memberikan program pencegahan infeksi *D. immitis* untuk daerah hiperendemis sebagai berikut:
(1) Tes konsentrasi *Mf* pada saat vaksinasi pertama kali. (2) Pada hasil tes (-), diberikan DEC, pada hasil tes (+) dengan konsentrasi kurang dari 50Mf/ml darah diberikan DEC atau ivermectin; jika konsentrasi lebih dari 50 Mf/ml, dilakukan therapi atas *D. immitis*. (3) Tes konsentrasi diulang setiap 6 bulan sekali.

***D. immitis* suatu Anthropozoonosis?**

D. immitis banyak diteliti dan menjadi perhatian serius karena berkembang menjadi penyakit zoonosis. Pada manusia, kasus Human Pulmonary Dirofilariasis (HPD) telah banyak dilaporkan dan setiap tahun cenderung meningkat, namun sampai sekarang masih dianggap sebagai "accidental host" (Tada, Sakegushi and Eto, 1985; Neafie *et al.*, 1984; Yashimura, 1985; Mimori *et,al.*, 1986). Pada Local Chest Hospital, University of Queensland, Australia didokumentasi adanya kasus HPD sekitar 1-2 kasus per tahun dengan prevalensi pada anjing sekitar 36 % (Atwell, 1994).

Siklus hidup cacing ini pada manusia belum sepenuhnya diketahui (Edington dan Gilles, 1976). Menurut Beaver, Jung dan Cupp (1984), cacing ini juga terdapat didalam ventrikel kanan seperti halnya pada anjing, namun mati sebelum mencapai dewasa dan dibawa ke dalam arteri pulmonalis, terperangkap dan membentuk nidus trombus. Cacing dewasa tidak dijumpai di dalam paru-paru, juga tidak ditemukan mikrofilaria di dalam darah perifer. Hasil radiografi thoraks memperlihatkan adanya "coin lesions" padat di dalam paru.

Pada hampir semua kasus pada manusia umumnya diketahui pada umur tua, akibat kesalahan diagnostik penyakit lain seperti tumor paru, kegagalan ginjal dan obstruksi pembuluh darah kecil di otak dan lain sebagainya. Temuan ini diperoleh melalui biopsi, radiografi thoraks, operasi atau bedah mayat. Hal ini menuntut suatu pengkajian yang mendalam mengenai kemungkinan HPD dapat terjadi secara alami serta peluang teknik diagnostik yang dikembangkan pada hewan dapat aplikatif terhadap HPD. Pertimbangan ini dikemukakan oleh karena sistem imun yang timbul akan memberi pengenalan dan responsi yang sama terhadap Ag *D. immitis* antara hewan dan manusia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Drh. Hernomoadi Huminto, MVSc, Kepala Laboratorium Patologi Veteriner atas informasi data penderita *D. immitis* pada anjing yang ada di Bagian Pathologi-Fakultas Kedokteran hewan, Institut Pertanian Bogor.

DAFTAR PUSTAKA

Anonymus, 1986. The Merck Veterinary Manual. (Ed). Fraser & Mayr. Merck and Co. Inc., Rahway. New York. USA.

Atwell, R.B. 1994. Komunikasi Pribadi.

Baker, J. R. and R. Muller. 1988. Advances in Parasitology. Vol. 27. Academic Press, New York. pp.: 131-154.

Beaver, P. C., R. C. Jung and E. W. Cupp. 1984. Clinical Parasitology. 9th. ed. Lea and Febiger. Philadelphia. p. 387.

Boring, J. G. 1977. Heartworm Disease. *In*: Kirk R.W. (Ed). Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice VI. WB. Sanders Company. Philadelphia. London. Toronto. pp: 360 - 363.

Busch, D. G. and J. O. Noxon. 1992. Peumothorax in dog infected with *Dirofilaria immitis*. JAVMA: 201 (12): 1893.

Carlson, B. L. and S. W. Nielsen. 1983. *Dirofilaria immitis* infection in a gray fox. JAVMA: 183 (11): 1275-1276.

Dashiell, G. P. 1961. A Case of Dirofilariasis Involving The Lung. Am. J. Trop. Med. Hyg. 10:37

Edington, G.M. and H.M. Gilles. 1976. Pathology in the Tropics. 2nd Ed. Edward Arnold. pp. 140-141.

Eikmeier, H. 1986. Therapie der Innerekrankheiten der Haustiere. 3. erweiterte Auflage. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart.

Feldmann, M., J. Lamb and M. J. Owen. 1989. T Cell. John Wiley & Sons, Toronto. p: 330.

Fuller, S. H., Wong M. M. and Hurrell, J. G. R. 1987. Immunochemical Study on The Antigens of *Dirofilariasis immitis*. Vet. Immunol. and Immunopathol. 17: 345-356.

Halliwell, R.E. and N.T. Gorman. 1989. Veterinary Clinical Immunology. W. B. Saunders Company. Philadelphia. p.: 548.

Hungerford, T. G. 1975. Diseases of Livestock. 8th. (Ed). McGraw-Will Book Company. Sydney. pp: 878, 1008.

Miyamoto, K. 1990. Observation of the Vector of the *Dirofilaria immitis* in Hokkaido, Japan. Vet. Bull. 60(2). Abst. 3543.

Mimori, T. I., Tada and T. Takeuchi. 1986. *Dirofilaria* Infection in Breast of A Women in Japan. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Health. 17(2): 165-167.

Neu, H. 1993. Dirofilariose, Herzwurmkrankheit. *in*: Kompendium der Heimtier-krankheit 2. (Ed). E. Wiessner. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart-Jena-New York. pp: 66-67.

Neafie, R., D. H. Connor and W. M. Meyers. 1984. Dirofilariasis. p: 391-395. In. Clinical Pathology. 9th. ed. Lea and Febiger.

Ibrahim, M. S., W. K. Tamashiro, D. A. Moraga and A. L. Scott. 1989. Antigen Shedding from The Surface of The Infective Larvae of *Dirofilaria immitis*. Parasitology, 99: 89 - 97.

Parrott, Y., P. E. C. Greiner and J. D. Parrott. 1984. *Dirofilaria immitis* infection in three ferrets. JAVMA. 184 (5): 582-583.

Ronald, L. 1982. Dermatopathies. *In*: Fenner (Ed). Quick Reference to Veterinary Medicine. J. Lippincott Company. Philadephia, Toronto.

Rawlings, C.A. dan Calvert, C.A. Heartworm Disease. *Dalam*: Ettinger, S.J. (Ed.). Texbook of Veterinary Internal Medicine, Disease of Dog and Cat. 3rd Ed. W.B. Saunders Company. pp.: 1163-1184

Smith, H. A. 1972. Diseases Caused by Parasitic Helminths and Arthropods. In: Veterinary Pathology. 4th Ed. Lea and Febiger. p.: 730-749

Soulsby, E. J. L. 1974. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. 6th Ed. Bailliere, Tin dall and Cassell, London. p.: 293-298.

Sutton, R.H. and Atwell, R.B., 1982. Renal haemosiderosis in association with canine heartworm disease. J. Small Anim. Pract. 23: 773-777.

Tada, I., Y. Sakagushi and K. Eto. 1985. Dirofilaria in Abdomen Cavity of Man in Japan. Am. J. Trop. Med. Hyg., 28: 988.

Tarish, J. H. and R. B. Atwell. 1991. Ultrastructural Localization of Dirofilaria immitis Antigen in Canine Lung Tissue Using The Protein A-Gold Labelling Tech nique. Vet. Parasitol,38: 23-31.

Thurman, J. D., B. J. Johnson and J. R. Lichtenfels. 1984. *Dirofilariasis* with Arteriosclerosis in a Horse. Clinical Reports. JAVMA. 185 (5): 523-524.

Tizard, I. R. 1988. Pengantar Imunologi Veteriner. Airlangga University Press. Hal. 368

Yamagata, G. R., L. J. Gershwin and M. M. Wong. 1992. Immunoglobulin E Recognition of *Dirofilaria immitis* Antigens Is More Specific than Immunoglobulin G. Vet. Parasitol. 44: 223-245.

Yoshimura, H. 1985. Human Dirofilariasis in Japan. Minophegen Medical Review, 30: 136.