

616.2  
910  
+ e1

LAPORAN PENELITIAN

# FAKTOR - FAKTOR YANG MEMPENGARUHI HASIL TERAPI DESENSITISASI PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL



Oleh:  
Agus Sudarwi

Pembimbing :  
Dr. Hj. Suprihati, SpTHT, MSc

---

BAGIAN /SMF TELINGA HIDUNG DAN TENGGOROK FAKULTAS  
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO RUMAH SAKIT UMUM  
PUSAT DOKTER KARIADI SEMARANG  
1998

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI HASIL TERAPI  
DESENSITISASI PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL**

Telah disetujui

Pembimbing penelitian



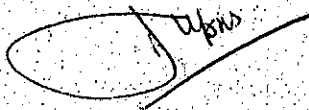
Dr. Hj. Suprihati, SpTHT, MSc.

NIP: 130 605 721

Mengetahui:

KPS Bidang IK THT

FK Undip



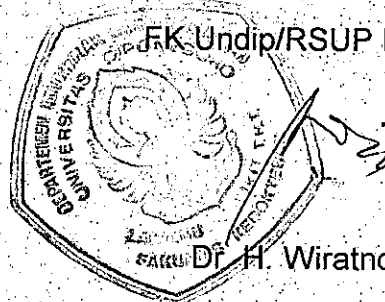
Dr. Hj. Suprihati, SpTHT, MSc.

NIP: 130 605 721

Mengetahui:

Ketua Bagian/SMF THT

FK Undip/RSUP Dr. Kariadi



Dr. H. Wiratno, SpTHT

NIP: 130 350 523

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah swt. Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan hidayahnya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini. Penelitian saya yang berjudul " Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil terapi desensitisasi pada penderita rinitis alergi perenial", dilakukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung dan Tenggorok di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dengan segala kerendahan hati saya menyampaikan rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Ibu Dr. Hj. Suprihati, SpTHT, Msc, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dengan penuh kesungguhan pada penelitian ini.
2. Bapak Dr. H. Wiratno, SpTHT, selaku Ketua Bagian / SMF THT Undip / RSUP Dr. Kariadi yang telah membimbing saya selama dalam pendidikan, dalam alih ilmu dan pengalaman klinis.
3. Para guru besar dan staf pengajar di bagian THT FK Undip / SMF THT RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan saran dan masukan pada penelitian ini.
4. Dekan FK Undip, yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan PPDS I di bagian THT.

5. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk penelitian ini.
6. Bapak Dr. Wahyu Rochadi, MSc, atas masukan dan bimbingan dalam bidang statistik, sehingga penelitian ini dapat selesai dengan baik.
7. Sejawat residen THT dan paramedis SMF THT RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah membantu saya hingga selesainya penelitian ini.
8. Bapak / ibu saya, mertua saya, istri dan anak-anak saya, yang telah memberi dorongan dan semangat selama pendidikan dan penyelesaian penelitian ini.

Semoga Allah swt. memberi balasan dan pahala yang sebesar-besarnya atas budi baiknya. Amiin.

Semarang, Oktober 1998

Dr. Agus Sudarwi

## DAFTAR ISI

JUDUL .....	i
PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
ABSTRAK .....	viii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Batasan istilah .....	1
1.2. Latar belakang .....	1
1.3. Masalah .....	4
1.4. Tujuan penelitian .....	4
1.5. Manfaat penelitian .....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Siklus rinitis alergi .....	5
2.2. Diagnosis .....	7
2.3. Pengelolaan .....	10
2.4. Kerangka teori .....	21
2.5. Kerangka konsep .....	22

### BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan penelitian .....	23
3.2. Kriteria inklusi dan eksklusi .....	24
3.3. Definisi operasional .....	24
3.4. Besar dan cara pengambilan sampel .....	26
3.5. Evaluasi hasil terapi .....	27
3.6. Alat dan tempat penelitian .....	28
3.7. Pelaksana dan waktu penelitian .....	28
3.8. Analisis data .....	29
3.9. Jadwal penelitian .....	30

### BAB IV. HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik .....	31
4.2. Hubungan lama suntikan dengan hasil terapi .....	32
4.3. Hubungan jenis suntikan dengan hasil terapi .....	33
4.4. Hubungan dosis suntikan dengan hasil terapi .....	34
4.5. Hubungan keteraturan suntikan dengan hasil terapi .....	35
4.6. Hubungan penghindaran alergen dengan hasil terapi .....	36
4.7. Hubungan penyakit alergik dengan hasil terapi .....	37
4.8. Hubungan jenis alergen dengan hasil terapi .....	38
4.9. Pengaruh beberapa faktor risiko terhadap hasil terapi .....	39
4.10. Sekor gejala sebelum dan sesudah terapi .....	40

BAB V. PEMBAHASAN .....	41
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN	

## ABSTRAK

**Tujuan penelitian:** untuk mendapatkan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil terapi desensitisasi (TD), khususnya yang mungkin berpengaruh terhadap kegagalan terapi desensitisasi pada penderita rinitis alergi perenial (RAP).

**Rancangan penelitian:** studi kasus-kelola.

**Metodologi penelitian:** subyek penelitian adalah penderita RAP yang telah dilakukan TD minimal 20 minggu dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Beratnya gejala RAP dinilai dengan "sekor gejala" dari 0 (tidak ada gejala) sampai 3 (gejala berat), sedangkan sekor 1 dan 2 diantaranya. Faktor risiko yang diteliti adalah keteraturan suntikan, penghindaran alergen, jenis suntikan, penyakit alergik yang diderita, jumlah jenis alergen, dosis suntikan, lama suntikan, umur dan jenis kelamin, yang kemudian dicari secara retrospektif dari catatan medik dan anamnesis. Sebagai kasus adalah penderita dengan hasil terapi jelek (yaitu masih mempunyai sekor 2 atau 3) dan sebagai kontrol/kelola adalah penderita dengan hasil terapi baik (yaitu sekor gejala menjadi 0 atau 1). Analisis hasil dengan uji "Chi-square", "Odds-ratio" (OR) dan "Regresi logistik" (RL).

**Hasil penelitian:** didapatkan 71 penderita yang memenuhi kriteria penelitian, 11 penderita (15,50%) dengan hasil jelek/gagal (kasus) dan 60 penderita (84,50%) dengan hasil baik (kelola). Dengan uji "Chi-square" didapatkan 4 variabel yang bermakna sebagai faktor risiko terhadap kegagalan terapi desensitisasi, yaitu ketidak teraturan suntikan ( $\chi^2=0,00000$  dan  $OR=103,2$ ), tidak melakukan penghindaran terhadap alergen yang dicurigai ( $\chi^2=0,02085$  dan  $OR=5,1$ ), jenis suntikan/M1&M2 ( $\chi^2=0,03438$  dan  $OR=39$ ) dan penderita penyakit alergik jamak ( $\chi^2=0,03925$  dan  $OR=7,1$ ). Setelah dilakukan uji "regresi logistik" dari ke empat faktor risiko tersebut, hanya 2 variabel yang bermakna secara mandiri (independen) sebagai faktor risiko terhadap kegagalan TD, yaitu ketidak teraturan suntikan ( $p=0,0010$ ) dan tidak melakukan penghindaran terhadap alergen yang dicurigai ( $p=0,0564$ ).

**Kata kunci:** RAP, Faktor risiko TD.



## ABSTRACT

**Objectives:** to obtain the risk factors which influencing the result of desensitisation therapy (DT), especially the factors which may influence the unsuccessful result of DT on perennial allergic rhinitis (PAR) patients.

**Study design:** case - control study.

**Methods:** research subjects were PAR patients who receiving DT for at least 20 weeks and fulfilled the eligibility criteria of this study. The degree of PAR symptom was evaluated by 4-point symptom scale (0= no symptom to 3= severe symptom). The risk factors being studied were regular injection, allergen avoidance, kind of allergen injection, the present of other allergic diseases, the number of positive allergen (according to skin test) the dose of injection, duration of DT, age and sex. Those risk factors were obtained retrospectively the medical record and taking history. The case were patients who have unsuccessful therapy result (still had score 2 or 1) and the control were patients who have successful therapy result (symptom score 0 or 1). Data analysis were tested by Chi-square test, Odds-ratio (OR) and Logistic regression (LR).

**Results:** there were 71 patients who were suitable for the study criteria, 11 patients (15,50%) have unsuccessful results (case) and 60 patients (84,50%) have successful results (control). By Chi-square test, there were 4 significant risk factors associated with the unsuccessful DT result. They were irregular injection ( $\chi^2=0,00000$ , OR=103,2), not doing allergen avoidance ( $\chi^2=0,020805$ , OR=5,1), the kind of allergen injection/M1&M2 ( $\chi^2=0,03438$ , OR=3,9) and the present of other allergic diseases ( $\chi^2=0,03925$ , OR=7,1). By logistic regression test, however only 2 significant risk factors independently associated with the unsuccessful DT result irregular injection ( $p=0,00010$ ) and not doing allergen avoidance ( $p=0,0564$ ).

**Key words:** PAR, Risk factors of DT.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Batasan istilah**

Rinitis alergi perenial (RAP) adalah manifestasi penyakit alergi pada membrana mukosa hidung, ditandai dengan rasa gatal, bersin , beringsus encer dan hidung tersumbat yang disebabkan oleh alergen perenial.<sup>1</sup>

Terapi desensitisasi (TD) adalah pengobatan alergi dengan cara pemberian ekstrak alergen yang sesuai, dengan dosis bertahap untuk meringankan gejala-gejala melalui mekanisme respon imun.<sup>2</sup> Jenis ekstrak alergen yang diberikan adalah laprin M1&M2 atau L5&L6.

Hasil terapi dibedakan menjadi 2 yaitu : Jelek, bila evaluasi klinik didapatkan derajat sedang atau berat. Baik, bila evaluasi klinik didapatkan derajat ringan atau tanpa gejala.

Faktor-faktor yang berpengaruh (faktor risiko) adalah faktor-faktor yang dianggap berpengaruh terhadap hasil terapi pada penderita RAP.

### **1.2. Latar belakang**

Rinitis alergi perenial merupakan penyakit yang tidak mengancam hidup manusia, tetapi sering mengalami kekambuhan, sulit disembuhkan,

merugikan produktifitas kerja dan memerlukan biaya besar untuk usaha penyembuhannya ("National health survey, Amerika Serikat, 1975").<sup>3</sup>

Rinitis alergi (RA) di Indonesia hampir dapat dipastikan merupakan bentuk RAP. Kesimpulan ini berdasarkan hasil penelitian Sumarman (1991), Sumarman dan Madiadipoera (1992) dan Sumarman (1996), yang mendapatkan hasil tes kulit ("prick test") sebagian besar positif terhadap debu rumah, tungau debu rumah dan kecoa, sedangkan terhadap alergen serbuk bunga rumput-rumputan dan spora jamur sangat kecil persentasenya.<sup>3</sup>

RAP dapat timbul mulai bayi, tampak jelas pada usia 5-10 tahun, puncaknya pada usia 20 tahun dan mulai menurun setelah usia 30 tahun. Di negara industri insidensinya lebih tinggi dibandingkan negara agraris.<sup>3</sup> Insidensinya belum diketahui secara pasti. Di Inggris (Sibbald&Rink, 1991) didapatkan insidens RA pada usia 16-65 tahun sebesar 16%, dimana 8% mempunyai gejala perenial, 6% gejala perenial dan seasonal dan 2% hanya gejala seasonal.<sup>4</sup> Di Amerika Serikat (Smith dan Slavin) didapatkan untuk semua kelompok umur 8-10%, sedangkan bila dilihat dari semua kunjungan dokter insidensinya 2,5%, dimana dari insidens tersebut 0,5% memerlukan desensitisasi. Dari beberapa senter di Indonesia dilaporkan insidens RAP sebagai berikut: I.B Agung dan Soetomo (Jogyakarta, 1977) sebesar 15-20%, Madiadipoera (Bandung, 1989) sebesar 1,5%,

Bratawijaya (Jogyakarta,1990) sebesar 23,4%, Rusmono (Jakarta,1992) sebesar 1,14% dan Suprihati (Semarang,1994) sebesar 5-7%.<sup>2,6,7</sup>

Terapi RA umumnya ditujukan untuk menghindari pemaparan alergen dan pemberian obat simtomatik. Jika dengan cara tersebut gagal harus dipertimbangkan untuk pemberian TD.<sup>7,8,9</sup> TD pertama kali dilakukan oleh Noon&Freeman,1911 untuk mengobati polinosis walaupun pada saat itu belum diketahui efek terhadap sistem imun atau bukti ilmiah. Penelitian secara ilmiah baru dilakukan sekitar tahun 1950-an dan diketahui bermanfaat dan efektif untuk pengobatan rinitis alergi, asma alergi dan alergi terhadap sengatan serangga.<sup>2,10,11</sup> Beberapa peneliti melaporkan angka keberhasilan TD terhadap RA berkisar antara 70-80%. Sumarman (Bandung,1983) mendapatkan respon membaik 86%, Mahdi (Surabaya,1993 ) 72% dan Muller (Kopenhagen,1993) 80%.<sup>4,12,13</sup>

Penatalaksanaan RAP sangat sulit, karena keberhasilannya dipengaruhi oleh faktor eksternal dan internal, dimana ke dua faktor tersebut saling berinteraksi untuk memunculkan gejala penyakitnya.<sup>3</sup>

Di sub unit alergi klinik THT RSDK Semarang, TD sudah dipakai sebagai terapi alternatif pada pasien RAP, untuk itu kami ingin mengetahui angka kegagalan TD dan faktor-faktor apa yang mempengaruhi kegagalan tersebut.

### **1.3. Masalah**

Bagaimana pengaruh faktor-faktor risiko terhadap hasil terapi desensitisasi, khususnya yang mungkin berpengaruh terhadap kegagalan terapi pada penderita rinitis alergi perenial ?.

### **1.4. Tujuan penelitian:**

Untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil terapi desensitisasi, khususnya yang mungkin berpengaruh terhadap kegagalan terapi pada penderita rinitis alergi perenial.

### **1.5. Manfaat penelitian:**

Terapi desensitisasi dapat dipakai sebagai terapi alternatif dalam penatalaksanaan RAP dan untuk mencapai hasil terapi yang optimal diperlukan usaha menghindari/ meminimalkan faktor-faktor risiko.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Siklus rinitis alergi**

Rinitis alergi dibedakan menjadi 2 bentuk, yaitu "seasonal allergic rhinitis" atau rinitis alergi musiman (RAM) dan "perennial allergic rhinitis" atau rinitis alergi perenial (RAP), dimana ke duanya mempunyai mekanisme dan gejala serta terapi yang hampir sama. RAM terpapar alergen dalam waktu tertentu atau beberapa bulan, sedangkan RAP terus-menerus atau berselang sehingga menimbulkan gejala klinik kronik atau periodik.

Reaksi hipersensitivitas tipe I pada RA terdiri dari 3 tahap, yaitu: 1. Tahap sensitisasi, dimana mulai sistem imunitas terpapar alergen yang pertama sampai terbentuknya IgE spesifik yang menempel pada dinding sel mast dan basofil, juga tersedianya sel B yang mampu membentuk imunoglobulin spesifik. 2. Tahap aktivasi, ini terjadi saat paparan ulang alergen menempel pada IgE spesifik pada dinding sel mast dan basofil, sehingga melepaskan mediator kimia. 3. Tahap efektor, yaitu terjadinya pengaruh akibat mediator-mediator kimia terhadap jaringan sasaran.<sup>7</sup>

Berdasarkan waktu berlangsungnya reaksi, reaksi alergi dibagi dalam 2 fase, yaitu reaksi alergi fase segera (RAFS) atau "immediate phase allergic reactions" yang berlangsung segera setelah terpapar alergen sampai sekitar 60 menit kemudian, dengan puncak reaksi pada 10-15 menit pertama dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) atau "late phase allergic reactions" yang timbul sejak berakhirnya RAFS sampai 24 jam bahkan 48 jam kemudian, dengan puncak reaksi pada 5-8 jam pertama (Lichtenstein,1988; Kaliner,1997).<sup>3</sup> Perbedaan ke dua fase ini adalah RAFS berlangsung melalui mekanisme imunologik spesifik, sedangkan RAFL yang semula dimulai dengan mekanisme spesifik, selanjutnya berlangsung mekanisme yang tidak spesifik (Lichtenstein,1986; Turner,1997). Pada kedua fase tersebut dilepaskan berbagai mediator kimia yang dapat menimbulkan gejala alergi.

Pada RAFS setelah kontak dengan alergen gejala yang timbul terutama disebabkan oleh histamin, yang dapat merangsang reseptor di ujung-ujung saraf dan menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler serta merangsang saraf para simpatis untuk produksi kelenjar.<sup>14</sup> Akhir RAFS mediator "eosinophil chemotactic factor-A" (ECF-A) dan "neutrophil chemotactic factor-A"(NCF-A) mempengaruhi sel eosinofil dan neutrofil untuk memasuki jaringan sasaran (Ishizaka,1989; Linhtenstein,1989). Eosinofil yang terkumpul akan melepas "platelete

activating factor" (PAF) yang berperan sebagai kemotaktik faktor bagi sel eosinofil dan mediator leukotrine (LTB<sub>4</sub>) menarik basofil ke jaringan. Sepanjang RAFL akan terus-menerus terbentuk mediator kemotaktik eosinofil, sehingga akumulasi eosinofil akan bertambah dominan pada RAFL (Meltzer,1993).<sup>3</sup> Selain eosinofil ditemukan juga limfosit terutama pada mukosa konka inferior, sedangkan sel-sel inflamasi lainnya sangat jarang ditemukan (Sumarman,1996). Limfosit ini akan mempengaruhi beratnya gejala, karena dapat melepas "histamine releasing factors" (HRFs), dimana ini dapat memacu mastosit/basofil untuk melepas histamin. Dengan demikian mekanisme RAP menjadi sangat kompleks, sehingga penanganannya menjadi sulit.

## **2.2. Diagnosis.**

Diagnosis RAP bertujuan untuk memastikan bahwa yang dihadapi benar-benar penderita RAP, selanjutnya untuk menentukan jenis alergennya, maka diperlukan pemeriksaan "invivo" dan "invitro". Pemeriksaan "invivo" meliputi anamnesis, pemeriksaan klinik, tes kulit dan tes provokasi. Sedangkan pemeriksaan "invitro" meliputi usapan mukosa hidung, kerokan, biopsi mukosa hidung, pemeriksaan IgE total dan spesifik.<sup>4,7,8</sup>



### **2.2.1. Anamnesis.**

Gejala RAP berupa bersin-bersin lebih 5 kali, sekret hidung encer, hidung tersumbat dan rasa gatal di hidung, tenggorok, telinga dan mata. Persentase gejala yang paling besar adalah beringus dan bersin, kemudian disusul gejala hidung tersumbat, sedangkan gejala lainnya persentasenya lebih kecil (Madiadipoera, Bandung,1992; Sumarman, Bandung,1996). Timbulnya gejala kemungkinan didahului terhirupnya bahan tertentu atau perubahan keadaan sekitar (suhu, kelembaban). Dapat juga ditemukan riwayat alergi dari keluarga.<sup>3,4,7</sup>

### **2.2.2. Pemeriksaan fisik.**

Pemeriksaan rongga hidung didapatkan mukosa pucat/livid, sekret hidung serus atau jernih dan udem mukosa yang menyebabkan hidung tersumbat. Pada anak kadang-kadang ujung hidung memerah atau laserasi pada bibir atas.<sup>4,7</sup>

### **2.2.3. Pemeriksaan penunjang.**

#### **2.2.3.1. Tes kulit.**

Tes kulit dapat digunakan sebagai alat diagnosis RAP, karena sel-sel imunitas yang telah tersensitisasi tersebar di hampir seluruh jaringan termasuk di permukaan kulit. Dasar tes ini adalah dengan memasukkan

alergen ke dalam jaringan kulit dan akan bereaksi dengan sel-sel imunitas yang telah tersensitisasi.<sup>2,15</sup> Penderita harus bebas obat-obatan yang mempengaruhi sistem imunitas secara sistemik, misalnya antihistamin generasi I selama 48 jam, antihistamin generasi II 3-4 minggu, kortikosteroid selama 6 minggu. Ada 3 jenis tes kulit, yaitu uji gores ("scratch test"), uji cukit ("prick test") dan intradermal. Dalam klinik sering menggunakan uji cukit, karena dapat dikerjakan secara cepat, berkorelasi baik dengan uji intradermal dan relatif aman. Teknik uji cukit diperkenalkan oleh Lewis dan Grant 1926, yaitu dengan meneteskan larutan alergen pada kulit dan dilakukan pencukitan dengan jarum nomor 26 tanpa mengalami perdarahan. Pemeriksaan reaksi kulit dilakukan setelah 15 menit dan dibagi dalam gradasi 0 – 4+.<sup>15</sup>

#### **2.2.3.2. Tes provokasi hidung.**

Tes provokasi yang dipakai sekarang adalah tes standarisasi yang diperkenalkan oleh Okuda, berupa "disk" (cakram) dengan diameter 3 mm berisi 250 ug alergen. Penilaian dilakukan sejak "disk" ditempelkan pada konka inferior selama 10 detik. Respon induksi yang dinilai adalah bersin, sekresi hidung, hidung tersumbat, hidung gatal, perubahan warna mukosa, eosinofil sekret hidung pre dan pasca tes provokasi.<sup>2,15</sup>

### **2.2.3.3. Pemeriksaan usapan mukosa hidung.**

Tes ini didasarkan atas adanya respon seluler pada RA dimana terjadi serbukan sel-sel radang pada jaringan efektor, salah satu yang dominan adalah eosinofil. Bahan usapan selaput lendir hidung dioleskan pada obyek gelas, kemudian dilakukan pengecatan Hansel. Penilaiannya dengan menghitung jumlah eosinofil relatif terhadap neutrofil.

### **2.2.3.4. Pemeriksaan kadar IgE.**

Pemeriksaan ini tidak dapat dipakai sebagai parameter yang tepat untuk diagnosis RA, karena kadar IgE yang bervariasi pada pasien alergi dan lebih dari 50% pasien RA mempunyai kadar IgE total normal. Pemeriksaan kadar IgE spesifik yang diperiksa dengan "radioallergosorbent test" (RAST) dianggap sebagai parameter paling obyektif. RAST digunakan untuk membuktikan adanya IgE spesifik terhadap ekstrak alergen, misalnya debu rumah, tungau debu dan lain-lain. Kendala yang dialami dalam praktek adalah biaya pemeriksaan yang relatif mahal.<sup>2,15</sup>

## **2.3. Pengelolaan.**

RAP mempunyai mekanisme yang sangat kompleks, maka pengelolaannya menjadi sangat sulit. Upaya pengelolaan ditujukan untuk

memotong salah satu atau lebih mata rantai tersebut, sehingga prinsip dasar pengobatan RA yang rasional perlu ditujukan untuk pencegahan kontak alergen dengan permukaan kompleks IgE-mastosit, pencegahan ikatan mediator dengan reseptornya di jaringan sasaran (kelenjar mukosa/sub mukosa, otot polos), pencegahan terjadinya degranulasi mastosit dan pengurangan akumulasi sel-sel inflamasi utama pelepas mediator reaksi alergi.<sup>3,7</sup>

Pendekatan pengobatan RA yang sekarang dilakukan adalah:<sup>1,2,7,16</sup>

### **2.3.1. Upaya preventif dengan menghindari alergen.**

Penghindaran kontak alergen ("avoidance"), dilakukan dengan cara membebaskan lingkungan dengan berbagai sumber alergen atau menggunakan alat pelindung terhadap kemungkinan terhirupnya alergen. Upaya ini ternyata masih kurang memuaskan, karena penyebab utama RAP adalah tungau debu rumah/ "Dermatophagoides pteronyssinus" (85-90%), alergen ini selalu ada disekitar penderita sepanjang tahun dan ada hampir diseluruh rumah di Indonesia.<sup>6,7</sup> Alergen ini sulit diberantas, termasuk dengan insektisida terbaru ("sulfidated benzyl benzoat"), karena dalam 60 hari jumlah tungau rumah kembali seperti semula. Demikian juga dengan pemakaian masker kurang memuaskan.<sup>2,6,7</sup> Walaupun demikian perlu upaya untuk mengendalikan alergen tersebut dengan memperhatikan keadaan-keadaan yang menguntungkan atau merugikan

kutu tersebut, yaitu menghindari penggunaan bahan-bahan/alat rumah tangga yang berbulu (misalnya sofa, karpet), kasur dari bahan kapuk diganti spon, menghindari kamar yang lembab dengan memperbaiki ventilasi dan pemberian sinar matahari, menghindari pakaian yang tidak sedang digunakan di dalam kamar.<sup>7,16</sup>

### **2.3.2. Medikamentosa.**

Medikamentosa yang bermanfaat pada terapi RA adalah antihistamin, kortikosteroid, dekongestan, antikolinergik, stabilisator sel mast dan salin.<sup>7,8,9</sup>

Antihistamin bekerja menghindari respon jaringan efektor dari pengaruh histamin dengan cara kompetitif inhibitor pada reseptor H1. Antihistamin efektif untuk mengurangi gejala gatal nasal, bersin dan rinore. Ini akan efektif bila diberikan sebagai profilaktik, sedangkan efek terhadap sumbatan hidung sangat kecil.<sup>9,16</sup>

Kortikosteroid mempunyai efek menurunkan infiltrasi sel-sel radang terutama sel mast, menurunkan jumlah eosinofil pada mukosa hidung, menurunkan hiperaktivitas, menurunkan permeabilitas vaskuler dan menurunkan pelepasan mediator. Secara klinik bermanfaat untuk mengurangi sumbatan hidung, gatal-gatal, bersin dan rinore.<sup>7,16</sup>

Obat antikolinergik ("ipratorium bromide, oxitropium") bekerja menghambat reseptor muskarinik cholinoreseptor, yang sangat berperan

dalam glandula sekretorik, sehingga bermanfaat mengurangi sekret hidung.<sup>9,14</sup>

Dekongestan nasal merupakan kelompok "alfa-adrenoceptor agonist", mempunyai efek mengurangi sumbatan hidung, tetapi tidak mengurangi rasa gatal, bersin dan rinore.<sup>7,16</sup>

Stabilisator sel mast ("natrium cromoglycate, ketotifen") mempunyai efek menekan degranulasi sel mast.

Salin bermanfaat secara klinik bila dipakai untuk cuci hidung secara teratur.<sup>16</sup>

### **2.3.3. Pengobatan invasif/operatif.**

Ini ditujukan untuk memperkecil luas permukaan organ sasaran reaksi alergik, misalnya dengan tindakan elektrokauterisasi atau konkotomi. Tindakan lain berupa menghancurkan ujung saraf vidianus.<sup>3</sup>

### **2.3.4. Imunoterapi spesifik.**

Imunoterapi spesifik/terapi desensitisasi pertama kali diperkenalkan oleh Noon & Freeman tahun 1911, untuk pengobatan polinosis. Sekarang terapi ini dipakai sebagai terapi alternatif terhadap RA, bila penderita gagal atau tidak mungkin menghindari alergen, misalnya TD "animal dander" dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak dapat menghindari binatang atau pengobatan dengan medikamentosa tidak memuaskan, tidak dapat mengontrol gejala klinik atau tidak ditoleransi secara baik oleh

tubuh atau mempunyai toksisitas yang tinggi.<sup>6,7,11,12</sup> TD mempunyai angka keberhasilan 70-80%. Kendala dari TD adalah biaya mahal, waktu lama dan perlu keteraturan serta ketekunan dalam pengobatan.<sup>10</sup>

#### **2.3.4.1. Mekanisme kerja.**

Mekanisme kerja desensitisasi belum jelas, perbaikan-perbaikan pada pasien yang diberi TD berhubungan dengan perubahan sistem imun berupa:

**2.3.4.1.1.** Kenaikan secara bertahap antibodi IgG spesifik yang disebut "blocking antibody". Antibodi IgG yang kadarnya naik selama TD dari sub kelas IgG-1 dan IgG-4, dimana yang lebih berperan dalam perbaikan gejala selama TD adalah IgG-4. Antigen yang disuntikkan secara berulang akan merangsang imunoblast menghasilkan "blocking antibody", terutama jenis IgG. Antibodi IgG akan bersaing atau "competitive inhibition" dengan IgE yang melekat pada dinding sel mast dan basofil, sehingga antigen yang masuk akan diikat oleh IgG dan tidak dapat mencapai IgE di target sel, sehingga reaksi alergi tidak dapat terjadi.<sup>10,16,17</sup>

**2.3.4.1.2.** Penurunan antibodi IgE spesifik selama TD yang lama. Ini kemungkinan disebabkan oleh adanya pengurangan sintesis antibodi akibat penurunan produksi limfosit B. TD juga merangsang faktor supresor IgE spesifik. Dengan adanya pengurangan kadar IgE ini menyebabkan penurunan sensitivitas alergen, karena derajat sensitivitas umumnya

sesuai dengan kadar IgE.<sup>2,10</sup> Kadar antibodi IgE dalam sirkulasi dapat diketahui dengan pemeriksaan RAST atau teknik sejenisnya, dimana akan naik pada fase awal TD kemudian secara bertahap kadarnya menurun, ini dapat dicapai beberapa tahun sebelum kadar serum antibodi IgE kembali ke kadar sebelum TD.<sup>18</sup>

**2.3.4.1.3.** TD mempengaruhi sintesis klas imunoglobulin lain, yaitu IgA dan IgM. Ini bermanfaat pada fungsi barier imun mukosa dan dapat meminimalkan penetrasi antigen ke dalam tubuh.<sup>10</sup>

**2.3.4.1.4.** TD mengurangi sekresi kelenjar pada respon cepat hidung, ini terlihat pada pemeriksaan "invivo" dengan provokasi alergen.<sup>2</sup>

**2.3.4.1.5.** Terjadi penurunan sensitivitas basofil terhadap stimulasi alergen setelah TD, sehingga akan mengurangi pelepasan histamin.<sup>2</sup>

**2.3.4.1.6.** Mengurangi jumlah "metachromatic staining cells" (sel mast dan basofil) dan eosinofil di mukosa hidung, ini kemungkinan adanya regulasi aktifitas limfosit T.<sup>2,10</sup>

**2.3.4.1.7.** Mencegah kenaikan faktor kemotaksis yang biasanya terjadi pada reaksi alergi.<sup>10</sup>

### **2.3.4.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil TD**

**2.3.4.2.1.** Adanya komplikasi RA dan penyulit yang ditemukan pada rongga hidung dan sinus paranasal.



**2.3.4.2.2.** Tidak adanya pengontrolan yang baik dan teratur terhadap keadaan lingkungan penderita, misalnya masih banyak sekali alergen penyebab.

**2.3.4.2.3.** Dosis suntikan alergen yang diberikan tidak adekuat, sehingga tidak cukup untuk menimbulkan perubahan imunologik. Diperlukan dosis optimal, yaitu dosis tertinggi yang dapat diberikan tanpa menimbulkan efek samping yang merugikan.<sup>7</sup> TD diberikan secara sub kutan dengan dosis optimal 1 cc. Dosis rendah biasanya tidak efektif dan jangan diberikan dalam waktu lama, sedangkan dosis tinggi dapat menaikkan risiko sistemik yang berat, sehingga harus dengan dosis pemeliharaan yang optimal.<sup>19</sup> Perbaikan gejala dapat dilihat setelah diberikan TD secara intensif selama 6-20 minggu dan keberhasilan terapi biasanya tampak dalam 6 bulan setelah menerima dosis pemeliharaan.<sup>7</sup> Jenis ekstrak alergen suntikan yang dipakai di RSDK Semarang adalah Laprin M1 ("mite/dermatophagoides pteron culture extract 10 N eq.U/ml"), Laprin M2 ("mite/dermatophagoides pteron culture extract 100 N eq.U/ml"), Laprin L5 ("extract house dust 50 N eq.U/ml" dan "human dander 5 N eq.U/ml") dan Laprin L6 ("extract house dust 500 N eq/ml" dan "human dander 50 N eq U/ml").

**2.3.4.2.4.** Ketidakteraturan pemberian suntikan ekstrak alergen, sehingga mempengaruhi kestabilan kadar IgG dalam serum darahnya. TD

merupakan pengobatan dengan menyuntikkan ekstrak alergen yang sesuai dengan pemberian dosis secara bertahap untuk memperbaiki gejala melalui penyesuaian respon imun.<sup>3</sup> Antigen yang disuntikkan secara berulang dan teratur akan merangsang imunoblast menghasilkan "blocking antibody" terutama jenis IgG. Antibodi IgG mengadakan persaingan atau "competitive inhibition" dengan IgE yang melekat pada dinding sel mast dan basofil, sehingga antigen yang masuk akan diikat oleh IgG dan tidak dapat mencapai IgE di target sel, sehingga reaksi alergi tidak akan terjadi.<sup>5,6,9,17</sup> Jadi ketidakteraturan pemberian suntikan ekstrak alergen akan mempengaruhi kestabilan kadar IgG dalam serum darah.<sup>9,19</sup>

**2.3.4.2.5.** Penderita positif lebih dari satu macam alergen, sehingga tidak tercakup dalam ekstrak alergen yang disuntikkan. Sebagian besar penderita RAP mempunyai hasil tes kulit positif lebih dari satu macam alergen. Suprihati (Semarang, 1997) mendapatkan 85% kasus mempunyai hasil tes positif lebih dari satu macam alergen.<sup>14</sup>

**2.3.4.2.6.** Spektrum ekstrak alergennya kurang luas, sehingga masih ada alergen lain yang tidak terdeteksi dalam tes kulit. Di RSDK Semarang untuk tes kulit ("prick test") memakai ekstrak alergen hirupan terdiri dari "house dust, human dander, mixed fungi, mite culture, chicken dander, horse dander, kecoa, rice pollen, maize pollen dan grass pollen").

**2.3.4.2.7.** Kemungkinan adanya penyakit lain yang menyertai RAP, misalnya rinitis vasomotor, septum deviasi dll.

**2.3.4.2.8.** Adanya faktor non alergik yang dapat memacu peningkatan gejala RA, misalnya udara dingin dan kering, kelelahan fisik, stres psikis dll.

**2.3.4.3. Evaluasi hasil terapi.**

Manfaat TD tidak selalu segera terlihat, mungkin baru tampak setelah beberapa bulan dan diperlukan waktu beberapa tahun untuk memperoleh manfaat yang optimal, untuk itu diperlukan kesabaran dan keuletan pasien. Evaluasi manfaat TD pada RAP dilakukan setelah 6 bulan, bila tidak efektif pengobatan harus dihentikan.<sup>11</sup>

Ada 2 alasan yang menyebabkan TD dihentikan, yaitu pengobatan berhasil dan pengobatan tidak berhasil. Pengobatan berhasil, TD dihentikan bila pasien bebas gejala atau terjadi pengurangan gejala yang drastis paling sedikit 1-2 tahun atau TD dilakukan selama 3-5 tahun, karena pengobatan yang kurang 3 tahun akan menyebabkan frekuensi kekambuhan tinggi.<sup>10,18,20</sup> Pengobatan tidak berhasil, yang menyebabkan TD dihentikan bila tidak ada respon, terjadi reaksi anafilaktik, pasien tidak kooperatif atau berkembang kontraindikasi selama terapi.<sup>20</sup>

Beberapa ahli membuat evaluasi hasil terapi berbeda-beda, dapat dilihat dari gejala klinik dan laboratorik.

**Mahdi (Surabaya, 1992)** mengevaluasi keberhasilan dan kegagalan desensitisasi pada RAP dengan cara subyektif dan obyektif. Evaluasi subyektif dilakukan dengan memperhatikan : <sup>12,21</sup>

1. Gejala penyakit : tiap hari kumat (sekor 4), seminggu 2 kali kumat (sekor 3), seminggu sekali kumat (sekor 2), sebulan sekali kumat (sekor 1), tidak pernah kumat (sekor 0).
2. Pemakaian obat-obatan simtomatik : tiap hari minum obat (sekor 4), seminggu 2 kali minum obat (sekor 3), seminggu sekali minum obat (sekor 2), sebulan sekali minum obat (sekor 1), tidak pernah minum obat (sekor 0).
3. Sanitasi kamar/lingkungan : tidak dilaksanakan (sekor 4), dilaksanakan tetapi tidak semestinya (sekor 3), dilaksanakan kurang baik (sekor 2), dilaksanakan kadang-kadang (sekor 1), dilaksanakan secara baik (sekor 0). Penilaian hasil terapi dilakukan dengan membandingkan keadaan sebelum dan sesudah terapi. Dikatakan terjadi perbaikan secara subyektif bila terjadi penurunan sekor dari gejala penyakit, pemakaian obat-obatan dan sanitasi lingkungan.

**Malling (1993)** membuat evaluasi berdasarkan :

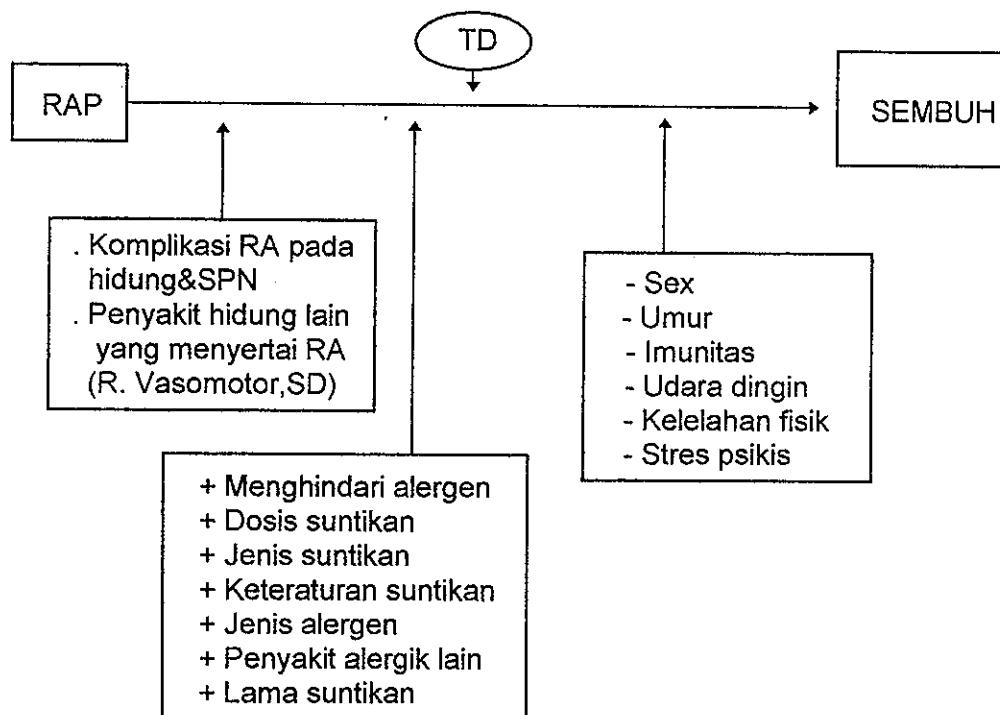
1. Evaluasi klinik : a. Sekor gejala dan obat-obatan. Sekor gejala dapat dibagi menjadi 0-3 ( 0 = tidak ada, 1 = ringan, 2 =sedang, 3 = berat ). Demikian juga dengan sekor obat-obatan. b. Evaluasi subyektif, dengan melihat perubahan gejala harian dengan sekala 0 - 3 atau 0 - 11 dengan menggunakan " visual analog scale ". c. Evaluasi dokter , melalui anamnesis waktu berkunjung dan pemeriksaan obyektif. d. Tes pemaparan, dilakukan pada lingkungan pasien misalnya binatang peliharaan dan sanitasi tempat kerja . e. Parameter lain, misalnya registrasi harian di sekolah atau tempat bekerja, hari berkunjung ke rumah sakit, seringnya infeksi saluran nafas dan kualitas hidup.
2. Evaluasi laboratorik terdiri dari pemeriksaan "invivo dan invitro. Pemeriksaan "invivo" terdiri dari tes provokasi alergen, tes provokasi hidung dan konjungtiva, tes provokasi bronkial, tes kulit dan teknik lain (biopsi kulit dan mukosa, lavage nasal dan bronkoalveolar). Pemeriksaan "invitro" terdiri dari antibodi IgE-spesifik, antibodi IgG-spesifik dan subklas IgG, antibodi spesifik lain ( IgA,M&D) dan "leucocyte histamine release".<sup>20</sup>

**Jung dkk. (Munchen, 1994)** mengevaluasi keberhasilan desensitisasi secara klinik dengan "symptom-medication scores", dengan membuat perhitungan beratnya gejala alergi dan kebutuhan obat-obatan.

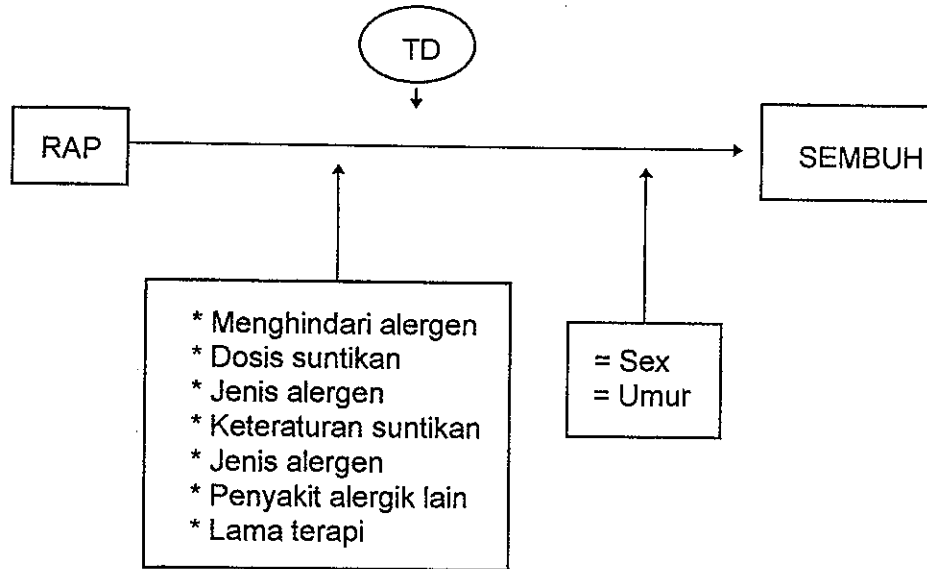
Dibuat sekor dari 0 (tidak ada efek klinik, gejala memburuk atau terjadi kenaikan kebutuhan obat) sampai 3 (perbaikan gejala maksimal atau terjadi pengurangan dalam pemakaian obat-obatan). Hasil desensitisasi yang dilakukan terjadi penurunan persentase secara bermakna dalam beratnya gejala alergi dan pemakaian obat-obatan.<sup>22</sup>

**Roestiniadi dkk (Surabaya,1997) dan Suprihati (Semarang, 1997)** dalam penelitiannya juga membuat penilaian yang hampir sama, mengenai beratnya rinitis dengan sekor gejala RAP, sebagai berikut:  
0=tidak ada gejala, 1=ada gejala tetapi ringan, 2=gejala mengganggu aktifitas, 3=gejala mengganggu aktifitas dan tidur.<sup>14,23</sup>

## 2.4. Kerangka teori



## 2.5. Kerangka konsep

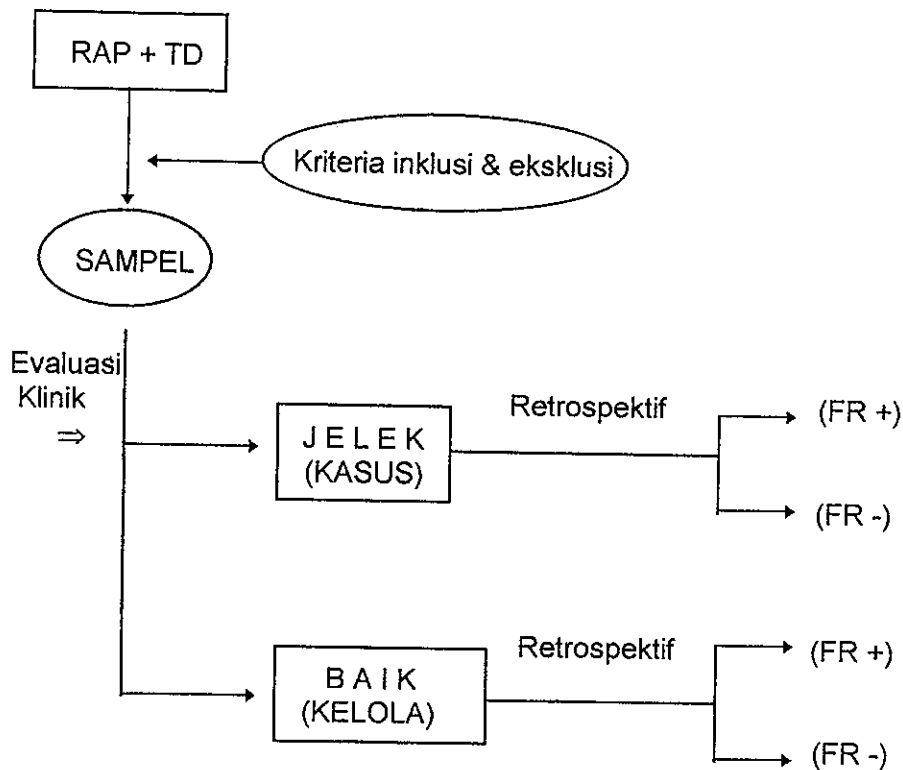


## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Rancangan penelitian.

Penelitian ini direncanakan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil terapi desensitisasi, khususnya yang mungkin berpengaruh terhadap kegagalan terapi pada penderita RAP. Dikerjakan dengan rancangan penelitian "kasus-kelola" sebagai berikut:





### **3.2. Kriteria inklusi dan eksklusi.**

Sampel penelitian diambil dari penderita yang berobat di sub-unit alergi klinik THT IRJ RSDK Semarang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **3.2.1. Kriteria inklusi:**

1. Penderita RAP atau RAP dengan penyakit alergik lain.
2. Penderita RAP, dengan kriteria diagnosis:
  - 2.1. Gejala klinik: gatal hidung, bersin frekuen, rinore dan hidung tersumbat.
  - 2.2. Pemeriksaan klinik (rinoskopi anterior): mukosa pucat/kebiru-biruan, sekret serus/seromukus.
  - 2.3. Pemeriksaan penunjang: tes kulit ("prick test") positif.
3. Telah dilakukan TD lebih dari 20 minggu (dosis pemeliharaan).
4. Bersedia diikutkan dalam penelitian.

#### **3.2.2. Kriteria eksklusi:**

Pernah mendapat TD tidak lengkap sebelumnya.

### **3.3. Definisi operasional.**

#### **3.3.1. Variabel tergantung (efek).**

- 3.3.1.1. Jelek, adalah derajat gejala sekarang masih derajat sedang (sekor 2) atau berat (sekor 3).

- 3.3.1.2.** Baik, adalah derajat gejala sekarang menjadi ringan (sekor 1) atau tidak ada gejala (sekor 0)
- 3.3.2.** Variabel bebas (faktor risiko):
- 3.3.2.1.** Umur, dibedakan umur lebih dari 30 tahun (FR+) dan umur kurang dari 30 tahun (FR-).
- 3.3.2.2.** Jenis kelamin, dibedakan laki-laki (FR+) dan perempuan (FR-).
- 3.3.2.3.** Lama suntikan, dibedakan suntikan kurang dari 80 minggu (FR+) dan suntikan lebih dari 80 minggu (FR-).
- 3.3.2.4.** Jenis suntikan, dibedakan suntikan ekstrak alergen dengan alergen tunggal (M1&M2) FR(+) dan alergen jamak (L5&L6)FR(-)
- 3.3.2.5.** Keteraturan suntikan, adalah persentase penderita datang/suntik sesuai jadwal suntikan yang telah ditentukan. Tidak teratur (FR+), bila kurang dari 75%. Teratur (FR-), bila lebih dari 75%.
- 3.3.2.6.** Dosis suntikan, adalah dosis tertinggi yang diberikan sebagai dosis pemeliharaan yang tidak menimbulkan efek samping. Dosis tidak maksimal (FR+), bila kurang dari 1cc. Dosis maksimal(FR-), bila 1cc.
- 3.3.2.7.** Jumlah jenis alergen positif, adalah banyaknya jenis alergen yang positif dari hasil tes kulit ("prick test"). Jamak (FR+), bila lebih dari 1 macam alergen. Tunggal (FR-), bila hanya 1 alergen.

3.3.2.8. Manifestasi penyakit alergik, adalah selain menderita RAP juga menderita penyakit alergik lain, misalnya asma alergik, dermatitis atopik, urtikaria, alergi obat dan alergi makanan (berdasarkan anamnesis). Jamak (FR+), bila menderita RAP+penyakit alergik lain. Tunggal (FR-), bila hanya menderita RAP.

3.3.2.9. Upaya penghindaran alergen, adalah upaya penderita untuk mengurangi jumlah/paparan alergen dalam rumah/kamar sesuai kriteria yang ditentukan. Tidak dilakukan (FR+), bila hanya melakukan 1/kurang dari 4 kriteria. Dilakukan (FR-), bila melakukan upaya 2/lebih dari 4 kriteria.

#### **3.4. Besar dan cara pengambilan sampel.**

Sampel diambil dari semua pasien rawat jalan di sub-unit alergi klinik THT RSDK Semarang yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data didapatkan dari anamnesis sebelum dan sesudah TD secara retrospektif. Dilakukan juga pemeriksaan rinoskopi anterior, kemudian data dicatat dalam kuesioner. Tidak dilakukan intervensi pada pasien, sehingga tidak menambah biaya pada pasien.

Besar sampel dihitung dengan rumus:

$$n = \frac{(z\alpha \sqrt{2 \bar{p} \bar{q}} + z\beta \sqrt{p_1 q_1 + p_0 q_0})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

Diasumsikan angka kegagalan 40 % ( $p_0 = 0,4$ ), "relative risk" sebesar 4 ( $R=4$ ),  $z\alpha = 1,64$  dan  $z\beta = 1,28$ .

Dengan rumus tersebut didapatkan  $n$  perkelompok = 38.

Jadi jumlah sampel =  $2n = 76$  pasien.

### **3.5. Evaluasi hasil terapi.**

Evaluasi hasil terapi dilakukan pada penderita setelah menerima suntikan sesuai jadwal lebih 20 minggu. Dinilai beratnya gejala penyakit secara subyektif dan mudah dimengerti penderita, dengan menggunakan "Sekor gejala RAP" sebagai berikut:

- + Sekor 0 : tidak ada gejala
- + Sekor 1 (derajat ringan) : ada gejala, tetapi tidak mengganggu aktifitas.
- + Sekor 2 (derajat sedang) : gejala mengganggu aktifitas.
- + Sekor 3 (derajat berat) : gejala mengganggu aktifitas dan tidur.

Semua pasien sebelum TD diasumsikan mempunyai derajat gejala sedang atau berat. Ini berdasarkan kenyataan bahwa TD merupakan

alternatif terakhir setelah upaya yang lain tidak memuaskan dan memerlukan biaya besar serta butuh waktu lama, sehingga bila hanya derajat 0 atau 1 penderita tidak dilakukan TD. Ini juga sesuai yang dilaporkan Suprihati (Semarang,1997), bahwa 51% derajat sedang dan 49% derajat berat.

Evaluasi terapi disebut baik bila derajat gejala menjadi 0 atau ringan dan jelek bila masih derajat sedang atau berat. Kemudian faktor risiko dipelajari secara retrospektif.

### **3.6. Alat dan tempat penelitian.**

Alat/bahan yang dipakai dalam penelitian ini adalah untuk pemeriksaan rinoskopi anterior (lampu kepala, spekulum hidung, pinset bayonet, kapas dan larutan efedrin 1%) dan kuesioner.

Tempat penelitian di sub-unit alergi klinik THT IRJ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

### **3.7. Pelaksana dan waktu penelitian.**

Penelitian ini dilaksanakan oleh peneliti dibantu residen THT yang sedang stase di sub-unit alergi.

Waktu pengambilan data dialokasikan 6 bulan dan diharapkan semua pasien yang dilakukan TD dan telah mencapai dosis pemeliharaan (lebih 20 minggu) dapat dievaluasi.

### **3.8. Analisis data.**

Data yang telah terkumpul diperiksa kelengkapannya, diberi kode dan di tabulasi, kemudian di analisa dengan metode statistik yang sesuai. Faktor risiko di analisa dengan "Odds-ratio"(OR), "Regresi logistik" dan cara analisa lain yang sesuai, untuk menentukan kemaknaan terhadap hasil terapi.

### 3.9. Jadwal penelitian.

Secara skematis alokasi waktu/jadual penelitian sebagai berikut:

Kegiatan	Bulan									
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
1. Persiapan	x	x								
2. Konsultasi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
3. Proposal	x	x								
4. Pengambilan data			x	x	x	x	x	x		
5. Tabulasi data									x	
6. Analisa data									x	
7. Menyusun laporan									x	
8. Pembacaan laporan										x

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1. Karakteristik

Dalam kurun waktu 6 bulan (awal Maret 1998 - awal September 1998), didapatkan 71 kasus yang mendapat TD dan memenuhi kriteria penelitian. Sebagian besar kasus (78,9%) didapatkan di klinik/IRJ THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dan sebagian kecil kasus (21,1%) didapatkan dengan cara kunjungan rumah. Semua kasus dilakukan anamnesis dan pemeriksaan yang hasilnya dicatat dalam daftar pertanyaan yang disiapkan/kuesioner. Hasil jelek didapatkan pada 11 kasus (15,50%) dan hasil baik 60 kasus (84,50%).

Karakteristik umur dan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.**  
**Karakteristik umur dan jenis kelamin.**

Karakteristik	Jelek (n=11)	Baik (n=60)	$\chi^2$ test / t test p
Jenis kelamin			
Laki-laki	3 (4,23%)	28 (39,44)	0.20
Perempuan	8 (11,27%)	32 (45,06%)	
Umur (tahun)			
Rerata	35	34,1	0,23317
SD	11,967	13,865	



Pada kelompok hasil jelek didapatkan 3 kasus (4,23%) laki-laki dan 8 kasus (11,27%) perempuan, sedangkan pada kelompok hasil baik didapatkan 28 kasus (39,44%) laki-laki dan 32 kasus (45,06%) perempuan. Dengan uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p=0,20$ ).

Berdasarkan umur pada kelompok hasil jelek rerata umur 35 tahun (SD 11,967 tahun), sedangkan pada kelompok hasil baik rerata umur 34,1 tahun (SD 13,865 tahun). Ke dua kelompok tersebut dengan uji statistik "t-test" didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p=0,23317$ ).

#### **4.2. Hubungan lama suntikan dengan hasil terapi**

Lama suntikan ekstrak alergen dibedakan atas waktu kurang/sama dengan 80 minggu dan lebih dari 80 minggu. Hasil yang didapat seperti pada tabel.2.

**Tabel 2.**  
**Data hubungan lama suntikan dan hasil terapi**

Lama suntikan	Hasil terapi				Total	%
	Jelek	%	Baik	%		
< 80 minggu	2	2,83	9	12,67	11	15,50
> 80 minggu	9	12,67	51	71,83	60	84,50
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,78862$ ,  $p > 0,05$  dan  $OR = 1,2$  (range: 0,23280 - 6,81163).

Dari tabel diatas tampak bahwa pada kelompok yang mendapat suntikan kurang dari 80 minggu hasil jelek 2,83% dan yang hasil baik 12,67%. Pada kelompok yang mendapat suntikan lebih dari 80 minggu didapatkan hasil jelek 12,67% dan hasil baik 71,83%.

Uji statistik dengan "Chi-square" didapatkan perbedaan yang tidak bermakna (  $p=0,78862$  ). Hitungan "Odds-ratio" didapatkan 1,2, berarti pasien yang mendapat suntikan kurang dari 80 minggu mempunyai risiko untuk hasil jelek 1,2 kali dibandingkan dengan yang mendapat suntikan lebih dari 80 minggu.

### **4.3. Hubungan jenis suntikan dengan hasil terapi**

Jenis suntikan dibedakan menjadi suntikan dengan ekstrak alergen tunggal (M1&M2) dan suntikan dengan ekstrak alergen jamak (L5&L6). Hasil yang didapat seperti pada tabel 3.

**Tabel 3.**  
**Data hubungan jenis suntikan dan hasil terapi**

Jenis suntikan	Hasil terapi				Total	%
	Jelek	%	Baik	%		
M1&M2	6	8,45	14	19,75	20	28,20
L5&L6	5	7,05	46	64,75	51	71,80
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$\chi^2 = 0,03438$ ,  $p < 0,05$  dan  $OR = 3,9$  (range: 1,04376 - 14,89430).

Dari tabel diatas tampak bahwa pada kelompok yang mendapatkan jenis suntikan tunggal didapatkan hasil jelek 8,45% dan baik 19,75%, sedangkan pada kelompok jenis suntikan jamak didapatkan hasil jelek 7,05% dan baik 64,75%.

Uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,03438$ ). Hitungan "Odds-ratio" =3,9, berarti pasien dengan jenis suntikan M1&M2 mempunyai risiko mendapatkan hasil jelek 3,9 kali lebih besar dibandingkan dengan jenis suntikan L5&L6.

#### **4.4. Hubungan dosis suntikan dengan hasil terapi.**

Dosis suntikan dibedakan menjadi dosis tidak maksimal ( kurang 1 cc ) dan dosis maksimal ( 1cc ). Hasilnya seperti pada tabel 4.

**Tabel 4.**  
**Data hubungan dosis suntikan dan hasil terapi**

Dosis suntikan	Hasil terapi				Total	%
	Jelek	%	Baik	%		
Tidak maksimal	4	5,64	8	11,26	12	16,90
Maksimal	7	9,86	52	73,24	59	83,10
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,06098$ ,  $p > 0,05$  dan  $OR = 3,7$  (range: 0,88320 - 15,62030).

Data diatas menunjukkan bahwa kelompok suntikan dengan dosis tidak maksimal hasil jelek 5,64% dan yang baik 11,26%, sedangkan

kelompok yang mendapat suntikan dosis maksimal didapatkan hasil jelek 9,86% dan baik 73,24%.

Dengan uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang tidak bermakna (  $p=0,06098$  ). Hitungan "Odds-ratio" =3,7, berarti pasien yang mendapat suntikan dengan dosis tidak maksimal mempunyai risiko terjadinya hasil jelek 3,7 kali lebih besar dibandingkan pasien yang mendapat dosis maksimal.

#### **4.5. Hubungan keteraturan suntikan dengan hasil terapi**

Pasien dibedakan menjadi yang datang suntik tidak teratur dan teratur. Hasilnya seperti pada tabel. 5.

**Tabel 5.**  
**Data hubungan keteraturan suntikan dan hasil terapi**

Keteraturan suntikan	Hasil terapi				Total	%
	Jelek	%	Baik	%		
Tidak teratur	7	9,87	1	1,40	8	11,27
Teratur	4	5,63	59	83,10	63	88,73
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,0000$ ,  $p < 0,05$  dan OR 103,2 (range: 10,07427 - 1058,197).

Tampak bahwa pada kelompok dengan suntikan tidak teratur yang mendapat hasil jelek 9,87% dan yang baik 1,40%, sedangkan kelompok yang mendapat suntikan teratur hasil jelek 5,63% dan baik 83,10%.

Hasil uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00000$ ). "Odds-ratio" didapatkan 103,2, berarti pasien yang mendapat suntikan tidak teratur mempunyai risiko terjadi hasil jelek sebesar 103,2 kali dibandingkan yang mendapat suntikan teratur.

#### **4.6. Hubungan penghindaran alergen dengan hasil terapi.**

Disini dibedakan menjadi tidak melakukan penghindaran alergen dan melakukan penghindaran alergen. Hasilnya dapat dilihat di tabel 6.

**Tabel 6**  
**Data hubungan penghindaran alergen dan hasil terapi**

Penghindaran	Hasil terapi				Total %	
	Jelek	%	Baik	%		
Tidak dilakukan	4	5,65	6	8,45	10	14,10
Dilakukan	7	9,85	54	76,05	61	85,90
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,02085$ ,  $p < 0,05$  dan  $OR = 5,1$  (range: 1,15889 - 22,82261).

Data diatas menunjukkan bahwa kelompok yang tidak melakukan penghindaran didapatkan hasil jelek 5,65% dan baik 8,45%, sedangkan kelompok yang melakukan penghindaran alergen didapatkan hasil jelek 9,85% dan baik 76,05%.

Dengan uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,02085$ ). "Odds-ratio" $=5,1$ , berarti pasien yang tidak

melakukan penghindaran alergen mempunyai risiko terjadinya hasil jelek sebesar 5,1 kali dibandingkan dengan yang melakukan penghindaran.

#### **4.7. Hubungan penyakit alergi dengan hasil terapi.**

Manifestasi penyakit alergi pada pasien dibedakan yang menderita RAP + penyakit alergi lain (jamak) dan pasien yang hanya menderita RAP (tunggal). Hasilnya seperti pada tabel 7.

**Tabel 7.**  
**Data hubungan penyakit alergi dan hasil terapi**

Penyakit alergi	Hasil terapi				Total	%
	Jelek	%	Baik	%		
Jamak	10	14,10	35	49,29	45	63,39
Tunggal	1	1,40	25	35,21	26	36,61
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,03925$  ,  $p < 0,05$  dan  $OR = 7,1$  (range: 0,85846 - 59,43263).

Dari data diatas tampak bahwa kelompok pasien yang mempunyai penyakit alergi jamak didapatkan hasil jelek 14,10% dan baik 49,29%, sedangkan kelompok pasien yang mempunyai penyakit tunggal didapatkan hasil jelek 1,40% dan baik 35,21%.

Dengan uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,03925$ ). Hitungan "Odds-ratio" =7,1, berarti pasien yang mempunyai penyakit alergi jamak mempunyai risiko mendapat hasil jelek

sebesar 7,1 kali dibandingkan dengan pasien yang mempunyai penyakit alergik tunggal.

#### **4.8. Hubungan jenis alergen dengan hasil terapi**

Jenis alergen yang positif dari "uji-cukit" dibedakan menjadi jenis alergen lebih dari satu (jamak) dan yang hanya satu alergen (tunggal). Hasilnya seperti pada tabel 8.

**Tabel 8.**  
**Data hubungan jenis alergen dan hasil terapi**

Jumlah alergen	Hasil terapi				Total	%
	Je le k	%	B a i k	%		
Jamak	10	14,09	43	60,56	53	74,65
Tunggal	1	1,41	17	23,94	18	25,35
Total	11	15,50	60	84,50	71	100

$X^2 = 0,17746$ ,  $p > 0,05$  dan OR = 3,9 (range: 0,46938 - 33,29940).

Data diatas menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mempunyai jenis alergen jamak didapatkan hasil jelek 14,09% dan baik 60,56%, sedangkan kelompok pasien yang mempunyai jenis alergen tunggal didapatkan hasil jelek 1,41% dan baik 23,94%.

Dengan uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,17746$ ). Hitungan "Odds-ratio" =3,9, berarti pasien yang mempunyai jenis alergen jamak mempunyai risiko mendapat hasil jelek

sebesar 3,9 kali dibandingkan dengan pasien yang mempunyai jenis alergen tunggal.

#### **4.9. Pengaruh beberapa faktor risiko terhadap hasil terapi**

Untuk mengetahui lebih jauh pengaruh beberapa faktor risiko terhadap hasil TD, maka yang mempunyai perbedaan bermakna terhadap hasil jelek (kegagalan terapi) dari uji "Chi-square" (jenis suntikan, keteraturan suntikan, penghindaran alergen dan penyakit alergik) dianalisis dengan "regresi logistik". Hasilnya dapat dilihat pada tabel 9.

**Tabel 9.**  
**Data "regresi logistik" faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil terapi**

Variabel bebas	Koefisien regresi	<i>p</i>
Keteraturan suntikan	4,3728	0,0010
Penghindaran alergen	2,1241	0,0564
Jenis suntikan	1,3061	0,2026
Penyakit alergik	1,2109	0,3487

Dengan analisa "regresi logistik" hanya ditemukan 2 variabel yang mempunyai hubungan cukup kuat dengan kegagalan terapi, yaitu keteraturan suntikan dan penghindaran alergen ( $p < 0,05$ ).



#### **4.10. Sekor gejala sebelum dan sesudah terapi.**

Evaluasi hasil terapi pada penelitian ini didasarkan atas perubahan “Sekor gejala RAP” sebelum dan sesudah terapi. Secara keseluruhan hasil terapi tanpa memperhatikan hasil jelek atau baik, dapat dilihat dalam tabel 10.

**Tabel 10.**  
**Data sekor gejala sebelum dan sesudah terapi desensitisasi.**

Sekor gejala	Sebelum TD	Sesudah TD	Jumlah
0	0	27	27
1	0	33	33
2	17	11	28
3	54	0	54
Jumlah	71	71	

Sekor gejala sebelum TD didapatkan sekor 2 (derajat sedang) 17 kasus (23,94%) dan sekor 3 (derajat berat) 54 kasus (76,06%), sedangkan sesudah TD didapatkan sekor 0 (tidak ada gejala) 27 kasus (38,01%), sekor 1 (derajat ringan) 33 kasus (46,49%), sekor 2 (derajat sedang) 11 kasus (15,50%). Dari 11 kasus yang hasil jelek, semuanya didapatkan sebelum TD sekor 3 (derajat berat) dan sesudah TD sekor 2 (derajat sedang). Tanpa memperhatikan hasil terapi jelek atau baik, semua kasus yang mendapat TD mengalami perbaikan sekor gejala, terbukti tidak ada satu kasuspun yang masih sekor 3.

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini dikerjakan dengan studi kasus-kelola, yang bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hasil TD, khususnya yang mungkin berpengaruh pada kegagalan terapi. Hasil dan analisis uji statistik dapat dibahas sebagai berikut:

#### **5.1. Rerata umur.**

Rerata umur pada kelompok hasil jelek (kasus) dan kelompok hasil baik (kelola) setelah dilakukan perhitungan uji beda tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p=0,376$ ;  $t=0,20$ ). Dengan demikian kelompok kasus dan kelola mempunyai peluang yang sama terhadap perilaku dari faktor-faktor risiko.

#### **5.2. Hasil terapi.**

Dengan memakai "sekor gejala RAP" untuk evaluasi hasil klinik terapi desensitisasi, didapatkan angka kegagalan terapi (hasil jelek) sebesar 15,50% atau angka keberhasilan terapi (hasil baik) sebesar 84,50%. Hal ini hampir sama dengan peneliti-peneliti sebelumnya. Sumarman (Bandung,1983), dalam penelitiannya menunjukkan respon membaik 86,60% dari studi praeksperimental TD rinitis alergi kronika

selama 2 tahun dari 30 penderita.<sup>19</sup> Mahdi (Surabaya,1993), didapatkan hasil perbaikan secara subyektif maupun obyektif pada 72% kasus rinitis alergi yang diberi imunoterapi.<sup>12</sup>

### **5.3. Faktor risiko.**

Ketidak teraturan suntikan sebagai faktor risiko terjadinya kegagalan terapi, dari analisa statistik "Chi-square" menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hasil "OR" didapatkan 103,2, ini berarti ketidak teraturan suntikan mempunyai risiko yang lebih besar untuk terjadinya kegagalan terapi. Dari hasil analisa "regresi logistik" juga didapatkan kesesuaian hasil, berupa hubungan yang cukup kuat sebagai faktor risiko terjadinya kegagalan terapi ( $p < 0,05$ ). Ini sesuai dengan teori bahwa pemberian suntikan ekstrak alergen akan menyebabkan kenaikan secara bertahap antibodi IgG spesifik ("blocking antibody"). Antibodi IgG akan bersaing atau "competitive inhibition" dengan IgE. Jadi ketidak teraturan suntikan akan mempengaruhi kestabilan kadar IgG dalam serum darahnya dan mempengaruhi kegagalan terapi (Sumarman,1983; Howarth,1989).<sup>2,19</sup>

Tidak melakukan penghindaran alergen yang dicurigai dari analisa statistik "Chi-square" menunjukkan perbedaan yang bermakna sebagai faktor risiko terjadinya kegagalan terapi ( $p < 0,05$ ). Dari "OR" didapatkan

5,1, berarti mempunyai risiko yang lebih besar untuk terjadinya kegagalan terapi. Uji statistik "regresi logistik" tampak hubungan yang cukup kuat sebagai faktor risiko ( $p < 0,05$ ). Tidak melakukan pengontrolan yang baik terhadap alergen penyebab, akan menyebabkan kegagalan dalam terapi desensitisasi. Ini sesuai yang dilaporkan oleh peneliti sebelumnya (Mygind, 1993).<sup>11</sup>

Suntikan alergen tunggal (M1&M2), secara uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna sebagai faktor risiko dibandingkan suntikan dengan L5&L6 ( $p < 0,05$ ). "OR" didapatkan 3,9 berarti mempunyai risiko terjadinya kegagalan 3,9 kali lebih besar dibandingkan dengan L5&L6. Analisa "regresi logistik" tidak menunjukkan hubungan kemaknaan yang kuat terhadap kegagalan terapi ( $p > 0,05$ ). Ini berarti suntikan tunggal dapat berperan sebagai faktor risiko bila bersamaan dengan faktor risiko lainnya. Dari data yang ada ditemukan jumlah alergen yang positif 25,4% tunggal dan 74,6% jamak. Berarti pemberian suntikan ekstrak alergen tunggal kemungkinan gagal lebih besar, karena masih ada alergen lain yang tidak tercakup untuk dilakukan sensitisasi. Ini sesuai dengan pernyataan peneliti sebelumnya (Sumarman, 1983).<sup>19</sup>

Pasien yang menderita penyakit alergik lain selain RAP (jamak), secara uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang bermakna

terhadap kegagalan terapi ( $p < 0,05$ ). Didapatkan "OR" = 7,14 berarti risiko terjadinya kegagalan 7,14 kali lebih besar dibandingkan dengan yang hanya menderita RAP. Uji analisa "regresi logistik" tidak menunjukkan hubungan kemaknaan yang kuat terhadap kegagalan terapi ( $p > 0,05$ ). Berarti penyakit alergi yang jamak dapat berpengaruh sebagai faktor risiko bila bersamaan dengan faktor risiko lain. Manifestasi penyakit alergi ini oleh peneliti sebelumnya tidak pernah/tidak jelas disebutkan sebagai faktor yang mempengaruhi kegagalan terapi, tetapi dalam penelitian ini didapatkan sebagai faktor risiko terjadinya kegagalan terapi. Ini kemungkinan pasien yang mempunyai penyakit alergi lebih dari satu mempunyai kerentanan reaksi alergi yang lebih bila terpapar alergen.

Dosis suntikan tidak maksimal dari uji statistik "Chi-square" didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Walaupun demikian dengan hitungan "OR" kelompok yang mendapat suntikan dengan dosis tidak maksimal mempunyai risiko terjadinya kegagalan 3,7 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok dosis maksimal. "International rhinitis management working group" (1994) dalam laporannya menyatakan bahwa keberhasilan terapi desensitisasi dipengaruhi oleh dosis suntikan. Dosis rendah biasanya tidak efektif dan harus diberikan dosis pemeliharaan yang optimal.<sup>4</sup>

Jumlah jenis alergen, dengan uji "Chi-square" menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), berarti pengaruh jumlah jenis alergen jamak tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan alergen tunggal terhadap kegagalan terapi. Walaupun demikian dengan uji "OR" menunjukkan bahwa kelompok dengan jumlah jenis alergen jamak mempunyai risiko terjadinya kegagalan terapi sebesar 3,9 kali dibandingkan dengan kelompok jenis alergen tunggal. Ini berbeda dengan peneliti sebelumnya, yang menyatakan bahwa jumlah alergen jamak merupakan faktor risiko terjadinya kegagalan terapi, karena tidak tercakup dalam ekstrak alergen yang disuntikkan.<sup>19</sup>

Pengaruh lama suntikan, dengan uji "Chi-square" berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), tetapi dengan uji "OR" mempunyai risiko sebesar 1,2 kali lebih besar pada kelompok yang mendapat suntikan kurang dari 80 minggu dibandingkan dengan yang mendapat suntikan lebih dari 80 minggu. Pembatasan waktu 80 minggu peneliti maksudkan untuk melihat perbedaan penderita yang telah mendapat suntikan 3 bulanan dan yang belum, ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna.

Jenis kelamin dan umur, dengan uji "Chi-square" dan "OR" tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara laki-laki dan perempuan

Jenis kelamin dan umur, dengan uji "Chi-square" dan "OR" tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara laki-laki dan perempuan maupun antara usia diatas dan dibawah 30 tahun terhadap kegagalan terapi ( $p>0,05$ ).

Pada penelitian ini sebelum TD, didapatkan sekor gejala 3 =76,06% dan sekor gejala 2 =23,94%. Setelah dilakukan TD didapatkan sekor gejala 3 tidak ada , sekor gejala 2=15,50%, sekor gejala 1= 46,49% dan sekor gejala 0=38,01%. Berdasarkan kriteria hasil terapi, kegagalan didapatkan 15,50% dan semuanya berasal dari sekor gejala 3 menjadi sekor gejala 2. Jadi semua kasus yang telah menerima TD terjadi perbaikan gejala, terbukti tidak ada satu kasuspun yang mempunyai sekor gejala 3. Kemungkinan mereka tetap melakukan penghindaran alergen dan terbentuknya IgG-spesifik di dalam tubuh, walaupun tidak sesuai dengan yang diharapkan.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Angka kegagalan terapi desensitisasi pada penderita RAP sebesar 15,50% atau angka keberhasilan sebesar 84,50%.
2. Ketidak teraturan suntikan mempunyai hubungan yang cukup kuat (merupakan faktor risiko) dengan terjadinya kegagalan terapi desensitisasi pada penderita RAP.
3. Tidak melakukan penghindaran terhadap alergen yang dicurigai mempunyai hubungan yang cukup kuat ( merupakan faktor risiko ) dengan terjadinya kegagalan terapi desensitisasi pada penderita RAP.
4. Jenis suntikan M1&M2 (tunggal), manifestasi penyakit alergik jamak (RAP+penyakit alergik lain), jenis alergen jamak, dosis suntikan tidak maksimal, lama suntikan, umur dan jenis kelamin mempengaruhi terjadinya kegagalan terapi bila bersama-sama dengan faktor risiko lain.



## **6.2. Saran**

1. Penderita RAP, bila ada indikasi dapat dilakukan terapi desensitisasi.
2. Untuk mendapatkan hasil terapi yang optimal diperlukan suntikan yang teratur dan penyuluhan untuk melakukan penghindaran terhadap alergen yang dicurigai.

\*\*\*as\*\*\*

## DAFTAR PUSTAKA

1. Suprihati. Comparison of once daily dose of chlorpheniramine (8 mg) and ceterizine (10 mg) in the treatment of perennial allergic rhinitis. Thesis. Chulalongkorn University. Bangkok, 1994.
2. Howarth PH. The immunopharmacology of rhinitis. In: Macky I, ed. Rhinitis Mechanisms And Management. London. Royal society of medicine SL; 1989:33-51.
3. Iwin S. Penanganan rinitis kronis alergis perenial dan rinitis kronis non-alergis. Simposium Sehari Penanganan Gangguan Saluran Nafas. Semarang, 1997:1-19.
4. Valerie J, Lund MS, et al. Mechanisms of rhinitis. Suppl J Allergy Clin Immunol 1994. 49: 7-9.
5. Rachelefsky GS. Allergic rhinitis emerging concepts. Main Sponsor Symposium The Chronic Airway Disease Connection Redefining Rhinitis. Mexico; 1997:31-42.
6. Iwin S. Pendekatan pengobatan rinitis kronik alergi melalui imunoterapi spesifik. Dlm: Ketut L, ed. Kumpulan Naskah Konas Perhati. Yogyakarta; 1995:49-59.
7. Kay AB. Mechanisms and treatment of allergic. In: Macky IS, Bull TR, eds. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th. London; Butterworth & co; 1987:93-114.
8. Kartono, Soepomo S. Penatalaksanaan rinitis alergi. Simposium Penatalaksanaan Penyakit-penyakit Alergi Secara Rasional. Yogyakarta; 1996.
9. Valerie J, Lund MS, et al. Treatment of allergic rhinitis. Suppl J Allergy Clin Immunol 1994. 49: 19-24.

10. Gordon BR, Boston, Hyannis. Immunotherapy basic. Otolaryngology Head And Neck Surgery. 113 ;1995:597-602.
11. Bousquet J, Michel PB. Immunotherapy. In: Mygind N, Naclerio RM,eds. Allergic And Non-Allergic Rhinitis Clinical Aspects. Munksgaard;1993:137-48.
12. Dina HM. Imunoterapi pada penderita rinitis alergi. Kumpulan Naskah Ilmiah PIT Perhati. Bukittinggi;1993:812-22.
13. Muller H, Mosbech H. Position paper immunotherapy with hymenoptera venoms. Suppl J Allergy Clin Immunol 1993. 48: 37-48.
14. Suprihati. Penampilan klinik rinitis alergi perenial. Simposium Penanganan Gangguan Saluran Nafas. Semarang;1997:1-10.
15. Dreborg S. Allergy diagnosis. In: Mygind N, Naclerio RM,eds. Allergic And Non-Allergic Rhinitis Clinical Aspects. Munksgaard;1993:82-94.
16. Naswanto, Elise K, Endang M. Korelasi uji provokasi hidung dengan uji cukit imunoglobulin E spesifik dan peningkatan kadar imunoglobulin E total pada penderita rinitis alergi. Dlm: Ketut L,edt. Yogyakarta;1995:107-13.
17. Metzger EO, Orgel H, Jalowayski AA. Cytology. In: Mygind N, Naclerio RM,eds. Allergic And Non-Allergic Rhinitis Clinical Aspects. Munksgaard;1993:66-81.
18. Bernstein JM. Peran hipersensitivitas dengan perantaraan IgE pada otitis media dan rinitis. Dlm: Ballenger JJ,edt. Penyakit Telinga, Hidung, Tenggorok, Kepala dan Leher. Edisi 13. jilid 1. Jakarta; Binarupa aksara;1994:159-81.

19. Iwin S, Empu D, Karnen GB. Studi praeksperimental terapi desensitisasi rinitis alergi kronika. Kumpulan Naskah Ilmiah Konas VII Perhati. Surabaya;1983: 377-87.
20. Malling HJ, Weeke B. Position paper immunotherapy. Suppl J Allergy Clin Immunol 1993. 48: 9-35.
21. Dina HM, Irwan S, Harijanto. Imunoterapi debu rumah cara lambat dan cara cepat pada rinitis alergika. Kumpulan Naskah Ilmiah Konas VII Perhati. Surabaya, 1983:411-21.
22. Jung CM, Prinz JC, Rieber EP, Ring J. A reduction in allergen-induced FceR2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with succesful hyposensitization in grass pollinosis. J Allergy Clin Immunol. 1995.95: 77-87.
23. Roestiniadi, Slamet P, Rukmini. Evaluasi efektifitas dan keamanan loratadine-pseudoefedrine sulfate dibandingkan dengan carbinoxamine maleat-phenylephedrine Hcl pada pengobatan rinitis alergi. Simposium Sehari Penanganan Gangguan Saluran Nafas. Semarang; 1997:1-18.