

# HUBUNGAN ANTARA JENIS AEROALERGEN DENGAN MANIFESTASI KLINIS RINITIS ALERGIKA

Denny Satria Utama

**Latar belakang** : Penatalaksanaan rinitis alergika (RA) meliputi menghindari penyebab/faktor pemicu, menggunakan medikamentosa dan imunoterapi yang membutuhkan waktu lama dan biaya besar serta kepatuhan dari penderita. Deteksi jenis aeroalergen yang mempengaruhi timbulnya gejala RA sangat penting dilakukan karena apabila penderita dapat menghindari aeroalergen pencetus maka dapat menghindari serangan RA. Penelitian ini bermaksud membuktikan hubungan antara jenis aeroalergen dengan manifestasi klinis rinitis alergika.

**Metode** : Jenis penelitian ini adalah belah lintang yang dilakukan di Sub Bagian Alergo-Imunologi Klinik KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang. Terhadap sampel uji cukit kulit dilakukan identifikasi jenis serta jumlah aeroalergen yang diduga sebagai pemicu timbulnya gejala RA serta jenis kelamin dan riwayat RA keluarga/faktor genetik sebagai faktor perancu yang ikut dianalisis.

**Hasil** : Tujuh puluh empat penderita RA masuk dalam kriteria penelitian. Jumlah aeroalergen >1 serta adanya riwayat alergi keluarga/genetik lebih banyak pada RA persisten. Jenis aeroalergen positif pada sebagian besar penderita rinitis alergika berturut-turut adalah kecoa, *mite*, *house dust*, *cat dander* dan *dog dander*. Didapatkan  $p < 0,05$  pada aeroalergen *mite culture* dan kecoa.

**Simpulan** : Terdapat hubungan antara jenis aeroalergen *mite culture* dan kecoa dengan rinitis alergika tipe persisten.

Kata kunci: Rinitis alergika, klasifikasi, who aria 2001, aeroalergen.

## Latar Belakang

Rinitis alergika (RA) merupakan inflamasi pada mukosa rongga hidung disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe I. Alergen pemicu dapat berupa komponen udara yang terhirup (*aeroalergen/alergen inhalan*) maupun dari makanan yang dikonsumsi (*alergen ingestan*). Gambaran klinis yang khas adanya keluhan hidung gatal, hidung tersumbat yang diikuti serangan bersin frekuen dan keluarnya ingus cair yang cukup banyak.<sup>1,2</sup>

Manifestasi RA menurut ARIA-WHO berdasarkan lama gejala yang timbul, diklasifikasikan menjadi intermiten dan persisten, dan masing-masing kriteria ini dibedakan berdasarkan gangguan aktivitas sehari-hari menjadi derajat ringan dan derajat sedang berat.<sup>3</sup> Aeroalergen yang diduga memicu terjadinya serangan pada rinitis alergika dan menjadi faktor penentu dalam tipe serta derajat rinitis alergika antara lain *dust mite*, kecoa, *rice polen*, *dog dander*, *cat dander*, *human dander*, *mixed fungi*, *grass*, dan *chicken dander*.<sup>4</sup>

Prevalensi rinitis alergi di Eropa Barat sebesar 20%<sup>5,6</sup> pada anak dan dewasa muda sedangkan di Amerika Utara dan Korea 10-20%<sup>5,6</sup>, Jepang 10%<sup>6</sup>, Thailand 20%<sup>6</sup> dan di New Zealand 25%<sup>6,7</sup>. Di Bandung prevalensi RA usia di atas 10 tahun sebesar 5,8%.<sup>8</sup> Suprihati di Semarang mendapatkan prevalensi RA usia 13-14 tahun sebesar 18,6%.<sup>9</sup>

Celikel dkk mendapatkan bahwa apabila salah seorang dari orang tua penderita tidak memiliki RA maka faktor risiko terjadinya RA dapat berkurang 50%.<sup>10</sup> Menurut W. Tan di Singapura, faktor-faktor seperti kecoa, kebiasaan merokok, polusi udara, dan terpapar asap masakan dapat memicu terjadinya rinitis alergi, sedangkan hewan peliharaan, dan perokok pasif tidak berkorelasi kuat sebagai pemicu terjadinya RA.<sup>11</sup> L. Antonicelli mendapatkan terbanyak RA persisten derajat sedang berat (63,6%), yang

diikuti RA intermiten derajat sedang berat (17,1%), persisten derajat ringan (11,6%) dan intermiten derajat ringan (7,7%).<sup>12</sup> Hal ini memperkuat penelitian H. Van Hoecke di Belgia pada tahun 2005 melaporkan bahwa RA persisten sensitif terhadap aeroalergen *seasonal* sebesar 82% dan RA intermiten sensitif minimal satu faktor aeroalergen *perennial* sebesar 72%.<sup>13</sup> Di daerah tropis tidak memiliki empat musim maka faktor alergen berperan adalah aeroalergen yang cenderung *perennial*.<sup>14</sup>

Gejala rinitis alergi diperberat bila terdapat riwayat alergi pada keluarga (faktor genetik) ataupun tinggal pada suhu udara berkisar 23–25°C dengan 75% kelembaban relatif, pekerjaan/lingkungan, umur, jenis kelamin dan riwayat alergi sebelumnya.<sup>4</sup> Gen yang berperan dalam RA antara lain 3q21, 5q31–q33, 7p14–p15, 14q24. Defek reseptor membran CD23 IgE sel B serta defek reseptor membran CD25 dari subunit sel T pada reseptor IL2 menyebabkan peningkatan sensitivitas aeroalergen.<sup>5,14</sup>

Penatalaksanaan RA terdiri dari menghindari penyebab/faktor pemicu, menggunakan medikamentosa dan imunoterapi.<sup>1,3</sup> Apabila RA tidak ditatalaksana dengan baik maka akan berakibat timbulnya komplikasi seperti *sinusitis*, dan *otitis media*.<sup>1-3</sup> Deteksi jenis aerolergen penting dilakukan karena dengan menghindari aeroalergen pencetus, maka dapat menghindari serangan RA.<sup>5,7,13</sup>

Penelitian ini bermaksud membuktikan adanya hubungan antara jenis aeroalergen dengan manifestasi rinitis alergika di Semarang. Dengan ditemukannya jenis aeroalergen yang memberikan reaksi tes kulit positif pada sebagian besar penderita RA dan faktor yang berpengaruh, maka dapat dikembangkan metode edukasi pasien dalam tatalaksana terhadap penderita RA.

## Metode

Rancangan penelitian belah lintang, populasi terjangkau pasien rawat jalan di Sub Bagian Alergo-Imunologi Klinik KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang pada November 2009 sampai dengan Maret 2010. Perkiraan besar sampel minimal 74 dengan menggunakan rumus proporsi tunggal ( $\alpha$  5%;  $\beta$  10%;  $\pi_0$  0,3;  $\pi_1$  0,5) dengan usia kurang dari 55 tahun yang dapat dilakukan uji alergi dan hasil positif terhadap aeroalergen. Kriteria Eksklusi penderita dengan lokasi tes alergi (bagian volar lengan bawah) yang tidak memungkinkan (luka bakar, eritema, herpes), penderita dengan polip hidung dan atau sinusitis, masih mengkonsumsi obat yang mempengaruhi hasil tes alergi, penderita sedang hamil, serangan asma, dermatografisme. Jenis aeroalergen positif, jumlah aeroalergen positif sebagai variabel bebas; tipe RA dan derajat RA sebagai variabel tergantung; jenis kelamin dan riwayat alergi keluarga/genetik sebagai variable perancu. Data dikumpulkan dan dicatat pada rekam medis pasien, uji hipotesis *chi square*.  $p < 0,05$ ; interval kepercayaan 95% menggunakan program komputer SPSS 15,0. Subyek penelitian diberikan penjelasan dan menandatangani informed consent. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan tim *ethical clearance* FK Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

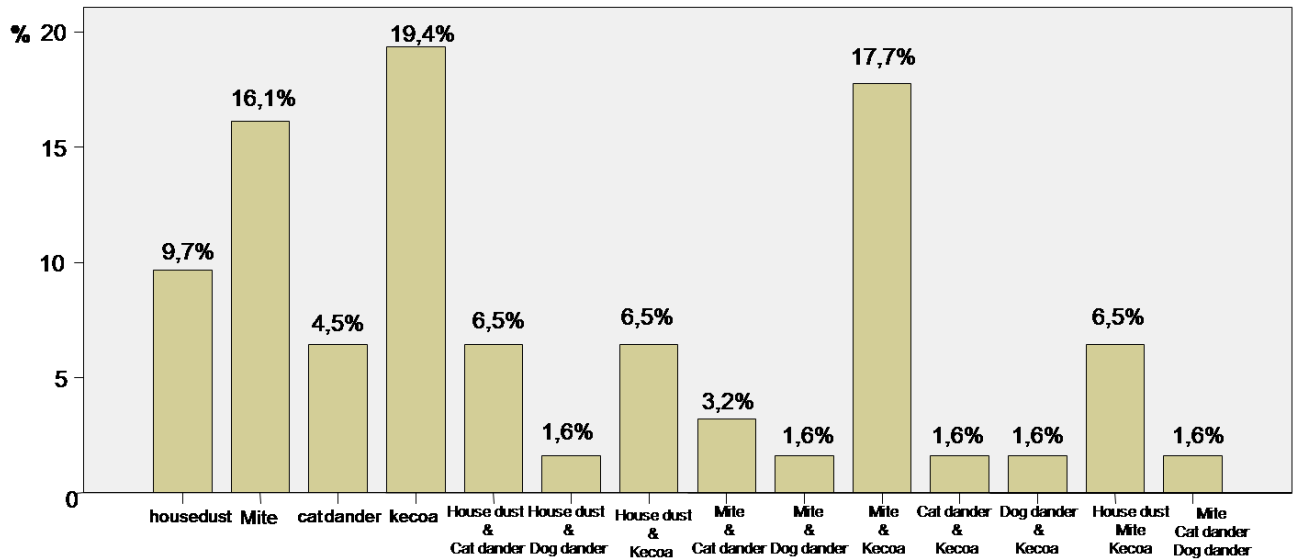
## Hasil

Didapatkan 74 penderita RA dengan rerata usia 26,7 tahun (5–54 tahun). Jumlah subyek dengan RA intermiten 13 orang (17,6%) dan RA persisten 61 orang (82,4%). Kelompok umur frekuensi terbanyak pada 18-35 tahun (44,6%), diikuti <18 tahun (28,4%), 36–50 tahun (24,3%) dan >50 tahun (2,7%). Pada laki-laki terbanyak pada usia 18-35 tahun (18,9%), perempuan 25,7%. Manifestasi RA terbanyak adalah RA persisten sedang–berat

44 orang (59,5%), diikuti RA persisten ringan 16 orang (21,6%), RA intermiten sedang berat 10 orang (13,5%), dan RA intermiten ringan 4 orang (5,4%).

Sebanyak 23 penderita (31,1%) memiliki riwayat manifestasi alergi lain yaitu asma bronkial (12,2%) diikuti alergi makanan (10,8%), alergi obat (6,8%) dan urtikaria (5,4%). Dua puluh dua penderita (29,7%) memiliki riwayat alergi pada keluarga dengan manifestasi alergi tertinggi asma (13,5%) dan alergi makanan (13,5%), diikuti urtikaria (4,1%) dan alergi obat (1,4%). Penelitian ini tidak didapatkan perbedaan hubungan dengan tipe RA antara laki-laki dengan perempuan ( $\chi^2$ ,  $p=0,987$ ) maupun riwayat alergi keluarga ( $\chi^2$ ,  $p=0,298$ ).

Aeroalergen yang banyak memberikan hasil uji kulit positif adalah kecoa (44,6%), disusul *mite culture* (40,5%), *house dust* (25,7%), *cat dander* (16,2%) dan *dog dander* (5,4%). Sebagian besar penderita dengan hasil uji cukit kulit positif terhadap lebih dari satu aeroalergen adalah RA persisten (47,3%). Didapatkan perbedaan bermakna uji kulit cukit positif terhadap lima aeroalergen utama (*house dust*, *mite culture*, *cat dander*, *dog dander* dan kecoa) mencakup 62 subyek (83,8%) dibandingkan dengan 16,2% subyek yang positif terhadap aeroalergen lainnya dan negatif terhadap lima aeroalergen utama, dimana 8 orang (10,8%) RA intermiten dan 54 orang (73,0%) RA persisten positif terhadap aeroalergen utama, 5 orang (6,8%) RA intermiten dan 7 orang (9,5%) RA persisten yang positif terhadap aeroalergen lain. ( $\chi^2$ ,  $p=0,017$ ; PR=4,821; CI 95%=1,229–18,915). Didapatkan hubungan bermakna uji cukit kulit positif pada jenis aeroalergen kecoa ( $p=0,0001$ ;  $\chi^2$ , PR=1,464; CI 95%=1,189 – 1,804) dan *mite culture* ( $p=0,008$ ;  $\chi^2$ , PR=10,875; CI 95%=1,330–88,894) terhadap tipe RA, sedangkan pada aeroalergen *house dust*, *cat dander* dan *dog dander* tidak didapatkan hubungan bermakna ( $p > 0,05$ ).



Gambar 1. Distribusi hasil uji cukit kulit positif pada kombinasi 5 aeroalergen utama.

Tabel 1. Hubungan antara hasil uji cukit kulit positif aeroalergen *mite culture* dengan tipe RA

		Tipe		Total (%)
		Persisten (%)	Intermiten (%)	
Mite Culture	+	29 (39,2)	1 (1,4)	30 (40,5)
	-	32 (43,2)	12 (16,2)	44 (59,5)
<b>Total</b>		61 (82,4)	13 (17,6)	74 (100)

$p=0,008$  ( $\chi^2$ , PR=10,875; CI 95%=1,330–88,894)

Tabel 2. Hubungan antara hasil uji cukit kulit positif aeroalergen kecoa dengan tipe RA

		Tipe		Total
		Persisten (%)	Intermiten (%)	
Kecoa	+	33 (44,6)	0	33 (44,6)
	-	28 (37,8)	13 (17,6)	41 (55,4)
<b>Total</b>		61 (82,4)	13 (17,6)	74 (100)

Fisher  $p=0,0001$  ( $\chi^2$ , PR=1,464; CI 95%=1,189 – 1,804)

## Bahasan

Penelitian ini didapatkan 74 kasus RA dengan umur terendah 5 tahun dan tertinggi 54 tahun. Rerata usia subyek 26,7 tahun. Perempuan sedikit lebih banyak (54,1%) dibandingkan laki-laki (45,9%) dengan perbandingan hampir 1:1. Hasil ini

sesuai dengan penelitian Leif Hommers di Eropa dimana angka kejadian antara pria dan wanita adalah hampir 1:1.<sup>22</sup> Perbandingan RA intermiten dengan persisten 1 : 5, jumlah subyek RA intermiten 13 orang (17,6%) dan RA persisten 61 orang (82,4%). Manifestasi RA terbanyak adalah RA persisten sedang–berat 44 orang (59,5%), diikuti RA persisten ringan 16 orang (21,6%), RA intermiten sedang berat 10 orang (13,5%), dan RA intermiten ringan 4 orang(5,4%). Penelitian di Italia mendapatkan RA terbanyak adalah RA persisten sedang berat (63,6%), diikuti RA intermiten sedang berat (17,1%), persisten ringan (11,6%) dan intermiten ringan (7,7%).<sup>14</sup> Hal ini menunjukkan bahwa meskipun RA persisten sedang berat lebih banyak tetapi untuk RA intermiten ringan ternyata menyebabkan keluhan meskipun dalam jumlah sedikit (5,4%).

Usia penderita pada penelitian ini, frekuensi terbanyak pada 18-35 tahun (44,6%), <18 tahun (28,4%), 36–50 tahun (24,3%) dan >50 tahun (2,7%). Hal ini sesuai dengan penelitian di Turki dan Spanyol dimana sebagian besar RA pada umur 20 tahun<sup>7,10</sup> Dilihat dari distribusi umur, RA terbanyak pada usia produktif. Hal ini dapat dijelaskan bahwa pada usia tersebut lebih banyak berada di lingkungan dengan suhu dan kelembaban yang mudah terpapar aeroalergen seperti lingkungan pekerjaan, area sekolah, ataupun tempat belajar berdebu dengan ventilasi ruangan yang kurang baik.

Aeroalergen yang diduga sering memicu terjadinya serangan pada RA adalah kecoa dan *dust mite*, diikuti oleh yang lainnya seperti *dog dander* dan *cat dander*.<sup>4</sup> Aeroalergen yang tersering dengan hasil uji cukit kulit positif pada penelitian ini adalah kecoa (44,6%), disusul *mite culture* (40,5%), *house dust* (25,7%), *cat dander* (16,2%) dan *dog dander* (5,4%). Subyek penelitian dapat memiliki lebih dari satu jenis aeroalergen.

Larry GA dan Thomas AE menyatakan suhu udara berkisar 23–25° serta 75% kelembaban relatif merupakan suasana yang sangat baik untuk hidup dan berkembangnya aeroalergen kecoa serta *dust mite*.<sup>4</sup> Tungau debu rumah (*dust mite*) dan kecoa dapat berkembang paling baik pada suhu 25<sup>0</sup>C dengan kelembaban rerata 65-75%.<sup>10,11,23</sup> Suhu rerata di Provinsi Jawa Tengah, khususnya Semarang berkisar 23-32°C dengan kelembaban relatif 54-78% sehingga memungkinkan tungau debu rumah dan kecoa dapat berkembang dengan baik.<sup>24</sup>

Hasil uji cukit kulit lima aeroalergen utama (*house dust, mite culture, cat dander, dog dander* dan kecoa) mencakup 83,8% dari subyek keseluruhan pada penelitian ini. RA persisten pada hasil uji kulit positif terhadap 5 aeroalergen utama lebih banyak (73,0%) dibandingkan RA persisten pada hasil uji cukit kulit positif aeroalergen lain yang negatif terhadap 5 aeroalergen utama (9,5%) ( $\chi^2$ ,  $p=0,017$ ;  $PR=4,821$ ;  $CI\ 95\%=1,229-18,915$ ). Hal ini menunjukkan bahwa lima aeroalergen utama lebih berperan dalam terjadinya serangan RA.

Aeroalergen debu rumah (*house dust*) tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $\chi^2$ ,  $p=0,245$ ) antara RA intermiten dengan RA persisten. Sesuai dengan Cooke, Kern dan Strom Van Lown (1920) yang menyatakan bahwa faktor eksternal utama penyebab timbulnya RA adalah komponen aeroalergen yang terdapat dalam debu rumah.<sup>4,27</sup>

Larry G. Arlian, and Thomas A.E. Platts-Milis menyatakan bahwa komponen alergen tersering yang terkandung dalam debu rumah adalah tungau debu rumah (*house dust mite*).<sup>4</sup> Terdapat 2 spesies besar tungau debu rumah yang dihubungkan dengan RA, yaitu *Dermatophagoides farinae* dan *Dermatophagoides pteronyssinus* (*TDR-Dpt*). Daerah dengan kelembaban udara tinggi, komponen debu rumah utama adalah tungau



debu rumah spesies TDR-Dpt. Dugaan TDR-Dpt sebagai alergen utama RA didukung penelitian yang menyimpulkan bahwa pada pasien dengan gejala RA terdapat hubungan positif antara hasil tes kulit dengan alergen TDR-Dpt dan kadar IgE spesifik TDR-Dpt yang ditemukan dalam serum darah.<sup>4,7</sup> Hasil uji cukit kulit positif aeroalergen *mite culture* dengan jenis RA didapatkan perbedaan bermakna ( $\chi^2$ ,  $p=0,008$ ) antara RA intermiten dengan RA persisten.

Kejadian alergi pada daerah tropis seperti Asia Tenggara terhadap kecoa lebih tinggi daripada *pollens* dan *dust mites*.<sup>3</sup> Kecoa merupakan serangga yang hidup di daerah gelap dengan banyak makanan dan air, seperti di dapur, kamar mandi dan didalam dinding. Kecoa banyak terdapat pada pemukiman urban, apartemen padat penduduk dan pemukiman kumuh. Alergen kecoa berasal dari sekret saluran pencernaan dan *chitin shell*.<sup>3</sup> Penderita RA persisten lebih banyak dibandingkan RA intermiten pada hasil uji cukit kulit positif terhadap kecoa. Hal ini sesuai dengan penelitian di Singapura dimana faktor aeroalergen kecoa sebagai pemicu terjadinya RA persisten.<sup>11</sup>

Hewan peliharaan yang tersering di dalam rumah adalah anjing dan kucing. Aeroalergen dapat berupa sisik kulit yang mati (ketombe), liur (saliva), urine dan tinja. Rambut ataupun bulu dari hewan peliharaan tidak signifikan sebagai aeroalergen.<sup>28</sup> Hasil penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antara RA intermiten dengan RA persisten yang memberikan hasil uji cukit kulit positif terhadap aeroalergen *cat dander* meskipun dengan risiko yang rendah. Hal ini dapat dijelaskan bahwa tidak ada subyek penelitian yang memelihara kucing sebagai hewan peliharaan, serta kucing sebagai hewan liar lebih diterima dibandingkan anjing di lingkungan tempat tinggal.

Hasil uji cukit kulit positif aeroalergen *dog dander* tidak didapatkan perbedaan bermakna antara RA intermiten dengan RA persisten. Hal ini dapat dijelaskan bahwa tidak ada subyek penelitian yang memelihara anjing sebagai hewan peliharaan, serta anjing sebagai hewan liar kurang diterima di lingkungan tempat tinggal.

Keterbatasan penelitian tidak dilakukannya pemeriksaan aeroalergen lingkungan sekitar tempat tinggal subyek serta tidak dilakukannya pemeriksaan IgE serum dan pemeriksaan eosinofil hapusan sekret hidung karena hanya menilai manifestasi klinis.

### **Simpulan**

Jenis aeroalergen pada sebagian besar penderita rinitis alergika berturut-turut adalah kecoa (44,6%), *mite culture* (40,5%), *house dust* (25,7%), *cat dander* (16,2%) dan *dog dander* (5,4%). Terdapat hubungan antara jenis aeroalergen kecoa dan *mite culture* dengan rinitis alergika tipe persisten.

### **Saran**

Perlu dikembangkan metode edukasi 'avoidance' praktis terhadap pencetus RA yang disebabkan aeroalergen, terutama terhadap *dust mite*.

## Daftar Pustaka

1. Mabry RL. Allergic rhinosinusitis In: Bailey BJ, ed. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 3<sup>rd</sup> ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001; p. 281-91.
2. Suprihati. Pengaruh vaksinasi BCG sebagai indikator imunologi pada imunoterapi spesifik penderita rinitis alergi. (Desertasi). Universitas Diponegoro. Semarang. 2006.
3. Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: S151-52.
4. Arlian GL , and Thomas A.E. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. [on line]. 2009. [cited on November 7, 2009]. Available from:URL:[http:// www.testsymptomsathome.com/sal01\\_dust\\_mites\\_allergens.asp](http://www.testsymptomsathome.com/sal01_dust_mites_allergens.asp)
5. Brunet C, Bedard P, Lavoie A, Jobin M dan Hebert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen. Modulation of histamine-releasing factor production by specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:87-94.
6. Celikel S, Isik Sr, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Risk factors for asthma and other allergic disease in seasonal rhinitis. *J Asthma*. 2008; 45(8):710-4.
7. Javed S. Allergic rhinitis. [on line]. 2009. [cited on November 8, 2009]. Available from:URL:<http://www.emedicine.com/med/topic104.htm>
8. Sumarwan I. Pendekatan pengobatan rhinitis kronik alergi melalui imunoterapi spesifik. Dalam: Losin K, editor. Kumpulan karya ilmiah kongres nasional XI PERHATI. Yogyakarta; 1995: 49-55.
9. Suprihati. The prevalence of allergic rhinitis and its relation to some risk factors among 13-14 year old student in semarang, Indonesia. *Otolaryngologica Indonesiana*. 2005; XXXV (2): 37-70.
10. Badash M. Risk factor for allergic rhinitis. [on line]. 2008. [cited on November 7, 2009]. Available from:URL:<http://www.mbhs.org/healthgate/GetHGContent.aspx>
11. Tan W. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factor in Singapore. *Int. J. Epidemiol*. 1994; 23(3):553-8.
12. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Senna GE, Blasi PD, Visona G, et al. Relationship between ARIA classification and drug treatment in allergic rhinitis and asthma. *J Allergy*. 2007; 62:1064-70.
13. Hoeck HV, Vastesaegeer N, Dewulf L, Cauwenberge V. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *J Allergy*. 2006; 61:705-11
14. Brasch C, Haagerup A, Berglum A, Vestbo J, Kruse T. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic disease. *J Med Genet*. 2006; 43(3):10.

15. Sheikh WA, Saharajat. Allergic rhinitis. In Shaikh WA, Shaikh WS, eds. Principle and Practice of Tropical Allergy and Asthma. Mumbai: Vikas medical publisher; 2006: 312-93.
16. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H. Visual analog scale can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *J Allergy*. 2007; 62 : 367-72
17. Bubnoff D, Geiger E, Beiber T. Antigen presenting Cells in allergy. *J. Allergy clin immunol*, 2001; 108: 329- 39.
18. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 99: S 763-7672.
19. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology, fifth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:391–410
20. Lambrecht BN, Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr opin allergy clin immunol*. 2001; 1: 51-9.
21. Ebisawa M, Tachimoto H, Iikura Y, Akiyama K, Saito H. Role of cytokines and chemokines in the late phase Allergic Reaction Progress. *J Allergy Clin Immunol*, 1977; 4: 1-6.
22. Hommers L. Infectious and allergic disease. *Eur J Public Health*. 2007; 17: 278-84.
23. David LR. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*. 1997; 337: 791-2.
24. Badan Meteorologi Klimatologi dan Geofisika. Prakiraan cuaca kota propinsi Indonesia. [on line]. 2009. [cited November 7, 2009]. Available from: URL:<http://www.bmg.go.id/cuaca-indo1.bmkg>
25. Mayo Clinic staff. Allergy skin tests: Identify the sources of your sneezing, Mayo Foundation for medical education and research. [on line]. 2009. [cited November 6, 2009]. Available from: URL:<http://www.mayoclinic.com/health/allergy-tests/MY00131>
26. Cantani A. Pathogenesis of Atopic Dermatitis and the role of allergic factors. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2001; 5: 95-117.
27. Voorhost R, Spleksma FT, Varekamp N, et al. House dust mite atopy and the allergens it produces: identity with the house dust allergen. *J Allergy*. 1967; 39: 325-9.
28. Ashley W, Adnan C. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ*. 1998; 316: 1075.