

Penerapan *Precision medicine* pada Rinitis Alergi di Poliklinik T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Pudyastuti Rachyanti, Teti Madiadipoera, Arif Dermawan, Sally Mahdiani

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan - Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Rinitis alergi adalah suatu proses inflamasi pada mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) setelah pajanan alergen. Gejalanya terdiri dari hidung tersumbat, hidung berair, hidung gatal dan bersin. Saat ini paradigma baru dalam perawatan medis adalah *precision medicine* yang terdiri dari 4 prinsip yaitu penatalaksanaan secara personal, prediksi kesuksesan, pencegahan perkembangan penyakit serta partisipasi pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hasil penerapan *precision medicine* pada rinitis alergi dengan melakukan penelitian observasional retrospektif pada 120 pasien rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin, periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2017. Diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dengan nasoendoskopi, pemeriksaan penunjang berupa tes kulit tusuk dengan ekstrak alergen ALK-Abello, penilaian kualitas hidup dengan *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire* (RQLQ). Penerapan *precision medicine* dinilai berdasarkan penegakan diagnosis dan tatalaksana per individu, pengukuran nilai skala analog visual total gejala hidung dan kepatuhan pasien kontrol. Efektivitas pengobatan pada rinitis alergi dinilai setelah pengobatan selama 4 minggu. Penerapan *precision medicine* diperoleh hasil bahwa rinitis alergi terkontrol dan tidak terkontrol sesuai skala analog visual total gejala hidung adalah sebesar 71,7% dan 28,3%, serta angka kepatuhan pasien kontrol adalah 100%. Didapatkan kesimpulan bahwa penerapan *precision medicine* pada rinitis alergi menghasilkan efektivitas yang baik

Kata Kunci : *Precision medicine* Rinitis alergi, Skala analog visual

The Application of Precision Medicine in Allergic Rhinitis at Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Polyclinic Hasan Sadikin Hospital Bandung

Abstract

Allergic rhinitis is an inflammatory process in the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E (IgE) after allergen exposure. Symptoms consist of rhinorrhea, nasal congestion, itchy nose and sneezing. At present the new paradigm in medical care is precision medicine which consists of 4 principles, personalized care, prediction of success, prevention of disease and patient participation. The aim of this study is to assess the results of the application of precision medicine in allergic rhinitis by conducting a retrospective observational study of 120 allergic rhinitis patients at the Rhinology-Allergy clinic ORL-HNS Department, Dr. Hasan Sadikin general hospital on 1 January 2017 - 31 December 2017. Diagnosis based on history, nasoendoscopic physical examination, skin prick test with Abello allergens, assessment of quality of life with rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ). The application of precision medicine is assessed based on individual diagnosis and management, measurement of visual analogue scale for total nasal symptoms, and control of patient compliance. The effectiveness of treatment in allergic rhinitis was assessed after 4 weeks of treatment. Application of precision medicine obtain controlled and uncontrolled allergic rhinitis according to visual analog scale for total nasal symptoms were 71.7% and 28.3%, and patient compliance rate was 100%. The application of precision medicine in allergic rhinitis obtain good effectiveness

Keywords : *Allergic rhinitis, Precision medicine, Visual analog scale*

Korespondensi:

Pudyastuti Rachyanti, dr

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan - Bedah Kepala Leher,

Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Jl. Pasteur No. 38, Kota Bandung, 40161

Mobile : 081321206375

Email : kiki.pudyastuti@yahoo.co.id

Pendahuluan

Rinitis alergi adalah suatu proses inflamasi pada mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) setelah paparan alergen. Gejalanya terdiri dari hidung tersumbat, hidung berair, hidung gatal dan bersin yang dapat membaik secara spontan atau melalui pengobatan.^{1,2}

Rinitis alergi adalah masalah global karena prevalensinya yang tinggi dan berdampak pada individu serta mengakibatkan beban sosial ekonomi bagi negara.³ Prevalensi rinitis alergi besarnya 10-25% dan terus meningkat pada dekade terakhir ini, sehingga merupakan masalah kesehatan dunia yang harus mendapat perhatian.¹ Angka kejadian rinitis alergi di Poliklinik T.H.T.K.L. RS Hasan Sadikin termasuk tinggi. Penelitian pada tahun 2013 mendapatkan jumlah kunjungan pasien rinitis alergi di Poliklinik T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin adalah sebanyak 134 orang dengan 53,0% diantaranya adalah tipe persisten sedang berat.⁴ Penelitian pada tahun 2014 mendapatkan jumlah kunjungan pasien rinitis alergi di tempat yang sama adalah sebanyak 8,4% dari jumlah total kunjungan pasien.⁵ Meskipun rinitis alergi tidak mengancam jiwa, tetapi tingkat keparahannya memberikan dampak besar dalam kualitas hidup pasien, adanya komorbiditas serta mengakibatkan biaya langsung dan tidak langsung karena adanya biaya perawatan kesehatan, serta penurunan prestasi kerja atau sekolah.³

Pada umumnya pasien rinitis alergi yang datang ke Poliklinik T.H.T.K.L. disertai dengan komorbiditas. Tujuan dari penatalaksanaan pada rinitis alergi adalah untuk mencapai keadaan klinis yang terkontrol. Rinitis alergi terkontrol didefinisikan sebagai suatu keadaan yang membuat pasien tidak memiliki gejala lagi atau gejala yang ada dianggap tidak mengganggu, tidak memengaruhi tidur, aktivitas sekolah atau bekerja dan aktivitas sehari-hari maupun istirahat dan olahraga.^{6,7} Rinitis alergi terkontrol dinilai berdasarkan skala analog visual (SAV) total gejala hidung (TGH) <5, sedangkan rinitis alergi tidak terkontrol ≥ 5 .

Paradigma baru dalam penatalaksanaan medis terkini adalah *precision medicine*. Prinsip dalam *precision medicine* yaitu penatalaksanaan secara personal, prediksi kesuksesan, pencegahan perkembangan penyakit dan partisipasi pasien.⁸ *Precision medicine* melibatkan penatalaksanaan yang berpusat pada *endotype* dan bukan *fenotype* yang ditambahkan ke prediksi kesuksesan, pencegahan penyakit, dan partisipasi pasien. *Fenotype* dari rinitis dijelaskan dalam kaitannya dengan tingkat keparahan dan durasi gejala yang

timbul, gejala utama, pola sensitisasi, adanya komorbiditas, dan kontrol setelah perawatan. *Fenotype* rinitis telah menjadi dasar algoritma penatalaksanaan berbasis bukti untuk rinitis. Strategi berbasis *fenotype* untuk rinitis dilakukan dengan pendekatan *trial and error*, dengan algoritma penatalaksanaan berdasarkan tingkat keparahan dan durasi gejala. Sebagai akibatnya, persentase yang signifikan dari pasien dengan rinitis alergi memiliki penyakit yang tidak terkontrol, hal ini menyoroti perlunya *precision medicine* pada pasien dengan rinitis alergi.^{8,9}

Menerapkan prinsip *precision medicine* merupakan tantangan besar dalam perkembangan sistem pelayanan kesehatan.⁸ Penatalaksanaan rinitis alergi di RS Hasan Sadikin pada saat ini telah menggunakan prinsip *precision medicine*, sehingga dirasakan perlu untuk melakukan penelitian mengenai hasil penerapan *precision medicine*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas penerapan *precision medicine* pada rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin untuk mengoptimalkan penatalaksanaan rinitis alergi dalam upaya mencapai tingkat pengendalian penyakit yang lebih tinggi.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif pada 120 pasien rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2017. Kriteria inklusi meliputi pasien yang terdiagnosis rinitis alergi dengan riwayat kunjungan ke Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien yang tidak lengkap.

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dengan nasoendoskopi, pemeriksaan penunjang berupa tes kulit tusuk dengan ekstrak alergen ALK-Abello, dan penilaian kualitas hidup dengan *rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire* (RQLQ). Penerapan *precision medicine* dinilai berdasarkan penegakan diagnosis dan tatalaksana personal, pengukuran nilai skala analog visual total gejala hidung dan kepatuhan pasien kontrol. Efektivitas pengobatan pada rinitis alergi dinilai setelah pengobatan selama 4 minggu. Ditentukan apakah rinitis alergi pada pasien termasuk rinitis alergi terkontrol atau tidak terkontrol. Rinitis alergi terkontrol dinilai berdasarkan skala analog visual total

gejala hidung < 5 , sedangkan rinitis alergi tidak terkontrol ≥ 5 . Analisis statistik pada penelitian ini dilakukan dengan uji *Chi square* menggunakan *software* SPSS, bermakna jika $p < 0,05$.

Penelitian ini sudah mendapat Ethical Clearance dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor : LB.02.01/X.6.5/139/2020. Semua biaya yang berkaitan dengan penelitian ditanggung peneliti. Hasil dari penelitian ini akan dipublikasikan dengan merahasiakan identitas subjek penelitian.

Hasil

Pasien rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin untuk periode 1 Januari 2017- 31 Desember 2017 didapatkan sebanyak 120 pasien yang terdiri dari 56 laki-laki dan 64 perempuan. Frekuensi rinitis alergi pada perempuan adalah sebesar 53,3% sedangkan laki-laki adalah sebesar 46,7%.

SAV total gejala hidung setelah 4 minggu pengobatan untuk total gejala hidung < 5 didapatkan pada 86 pasien dan nilai SAV total gejala hidung ≥ 5 didapatkan pada 34 pasien, sehingga rinitis alergi terkontrol pada penelitian ini adalah sebesar 71,7% dan rinitis alergi yang tidak terkontrol adalah sebesar 28,3%. Terdapat perbaikan yang bermakna secara statistik setelah penatalaksanaan dengan *precision medicine*.

Hampir semua pasien pada hasil tes kulit tusuk memiliki hasil positif pada *house dust mite* (96%), 46 pasien (38%) memiliki alergi terhadap *cat hair* dan 42 (35%) pasien yang memiliki alergi terhadap *cockroach*.

Komorbidity rinitis alergi pada penelitian ini berupa rinosinusitis sebanyak 86,66%, hipertrofi adenoid sebanyak 25,83%, OSAS sebanyak 16,66%, otitis media sebanyak 2,5% dan asma 5,83%, didapatkan antara nilai SAV total gejala hidung dengan komorbidity rinitis alergi tidak terdapat hubungan yang bermakna.

Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa sebanyak 23,33% penderita rinitis alergi adalah perokok. Diperoleh bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara nilai SAV total gejala hidung dengan pekerjaan, faktor polutan dan merokok. Pada penelitian ini juga didapatkan kepatuhan pasien kontrol sebesar 100%.

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada 120 pasien di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen/KSM Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin. Pada penelitian ini didapatkan prevalensi rinitis alergi tertinggi adalah pada usia 10-19 tahun yaitu sebanyak 34,2% sedangkan prevalensi terendah yaitu pada usia ≥ 50 tahun sebanyak 5%. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian pada tahun 2014 yang mendapatkan pasien rinitis alergi meningkat pada usia 13-18 tahun.⁵ Ini dapat disebabkan oleh adanya peningkatan IgE total dan spesifik yang mencapai puncak pada usia remaja.¹⁰ Prevalensi rinitis alergi pada perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, nilai prevalensi pada perempuan sebanyak 53,3% dan pada laki-laki sebanyak 46,7%, demikian juga pada penelitian oleh Sudiro pada periode 2010-2011 di RS Hasan Sadikin.¹¹

Pada kunjungan awal pasien dengan rinitis

Tabel 1 Demografi Subjek Penelitian (n=120)

Karakteristik	Jumlah	%
Usia (tahun):		
< 10	14	11,7
10 – 19	41	34,2
20 – 29	19	15,7
30 – 39	21	17,5
40 – 49	19	15,8
≥ 50	6	5,0
Rata-rata (SD): 28,6 (15,5)		
Median: 24		
Rentang: 4 - 70		
Jenis kelamin:		
Laki-laki	56	46,7
Perempuan	64	53,3

Tabel 2 Perbandingan Nilai SAV TGH Sebelum dan Sesudah 4 Minggu Pengobatan

Gejala	Pengukuran:		Nilai p*)
	Median (Rentang)		
	Sebelum	Sesudah	
1. Hidung tersumbat	3,5 (1 – 5)	2 (0 – 7)	<0,001
2. Hidung berair	3 (1 – 5)	2 (0 – 6)	<0,001
3. Hidung gatal	3 (1 – 5)	1 (0 – 5)	<0,001
4. Bersin	3 (1 – 5)	0 (0 – 5)	<0,001
Skala Analog Visual Total Gejala Hidung	13 (8 – 19)	4 (2 – 20)	<0,001
< 5 (Rinitis alergi terkontrol)	-	86 (71,7%)	<0,001**)
≥ 5 (Rinitis alergi tidak terkontrol)	120 (100%)	34 (28,3%)	

Keterangan : *)= Uji *Wilcoxon*; **)= Uji *Chi-square*, SAV TGH= skala analog visual total gejala hidung

Tabel 3 Hubungan Komorbiditas dengan SAV TGH Rinitis Alergi

Komorbiditas	SAV TGH:		Nilai p*)
	<5 (n= 86)	≥ 5 (n=34)	
1 Rinosinusitis:			0,552
+	73	31	
-	13	3	
2 Hipertrofi adenoid:			0,160
+	26	6	
-	60	28	
3 OSAS:			0,365
+	16	4	
-	70	30	
4 Otitis media:			1,0
+	2	1	
-	84	33	
5 Asma:			0,403
+	4	3	
-	82	3	

alergi di RS Dr. Hasan Sadikin dilakukan penilaian SAV total gejala hidung, seluruh pasien menunjukkan keadaan rinitis alergi tidak terkontrol yang sebelumnya telah dilakukan penatalaksanaan di sentra pelayanan kesehatan lain. Setiap pasien secara personal diberikan informasi lengkap mengenai prediksi kesuksesan dari setiap langkah terapi, termasuk informasi tentang manfaat yang diharapkan dan risiko efek samping pengobatan jangka panjang. Partisipasi pasien pada rencana pengobatan dengan memberikan informasi pentingnya kepatuhan terhadap rejimen pengobatan dan menghindari alergen dimana pasien harus dapat memantau sendiri keparahan dan kontrol gejala, serta menggunakan obat dengan benar. Pencegahan

perkembangan penyakit pada rinitis alergi dengan pencegahan terjadinya penyakit sekunder atau komplikasi pada pasien rinitis alergi yang belum disertai dengan asma. Penatalaksanaan secara personal pada masing-masing pasien dengan rencana penatalaksanaan yang berpusat pada *endotype*.

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat perbaikan yang bermakna pada nilai SAV untuk total gejala hidung sebelum dilakukan penatalaksanaan dan 4 minggu setelah penatalaksanaan dengan *precision medicine* yang diterapkan di poliklinik Rinologi-Alergi Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Hasan Sadikin Bandung. Hal ini menunjukkan bahwa *precision medicine* pada rinitis alergi

Tabel 4 Hubungan Pekerjaan, Polutan dan Merokok dengan SAV TGH Rinitis Alergi

Variabel	SAV TGH:		Nilai p*)
	<5 (n= 86)	≥ 5 (n=34)	
1 Pekerjaan:			0,008
IRT/pelajar	61	13	
Karyawan	4	5	
Wiraswasta	9	8	
Lain-lain	10	7	
2 Polutan:			< 0,01
+	36	28	
-	50	6	
3 Merokok:			< 0,01
+	9	19	
-	77	15	

adalah efektif. Setelah penatalaksanaan rinitis alergi dengan penerapan *precision medicine* selama 4 minggu, masih ditemukan rinitis alergi yang tidak terkontrol sebesar 28,3%, berikut pada penelitian ini yang diduga dapat memengaruhi keadaan rinitis alergi terkontrol dan tidak terkontrol.

Komorbiditas rinitis alergi pada penelitian ini berupa rinosinusitis sebanyak 86,66%, hipertrofi adenoid sebanyak 25,83%, osas sebanyak 16,66%, otitis media sebanyak 2,5% dan asma 5,83%. Rinitis menimbulkan inflamasi pada membran mukosa hidung, mata, tuba eustakius, telinga tengah, sinus dan faring, sehingga menimbulkan kongesti pada ostium sinus yang mendukung terjadinya rinosinusitis akut ataupun kronis.¹² Pada penelitian ini diperoleh bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara rinitis alergi yang terkontrol dan tidak terkontrol dengan komorbiditas rinitis alergi. Hal ini mungkin berhubungan dengan penatalaksanaan rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi RSHS yang sudah cukup baik.

Faktor lingkungan juga berpengaruh terhadap penerapan *precision medicine*, walaupun demikian pada penelitian ini ditemukan bahwa kepatuhan kontrol pasien sangat baik. Sebanyak 23,33% pasien dengan rinitis alergi di Poliklinik Rinologi-Alergi RSHS adalah perokok, dengan uji *Chi-square* ditemukan hubungan yang bermakna antara rinitis alergi yang terkontrol dan tidak terkontrol dengan pekerjaan, polutan dan merokok. Sesuai dengan Hellings dkk bahwa Faktor lingkungan seperti alergen, paparan asap rokok, polutan dalam dan luar ruangan, serta faktor pekerjaan dapat berkontribusi terhadap keparahan dan sifat yang persisten dari gejala

alergi saluran nafas pada pasien rinitis alergi.⁶ Penelitian oleh Saulyte dkk menunjukkan adanya hubungan antara paparan asap rokok dengan penyakit alergi.¹³ Penelitian oleh Teng dkk bahwa polutan udara berkorelasi positif dengan jumlah pasien rawat jalan rinitis alergi. Risiko relatif dalam jumlah pasien rawat jalan rinitis alergi meningkat seiring dengan tingkat pencemaran udara.¹⁴ Pada tes alergi didapatkan 96% memiliki hasil positif terhadap *house dust mite*, sementara alergen tersebut dapat ditemukan hampir setiap saat di dalam rumah pada karpet, pelapis perabot rumah tangga, bantal, matras, seprai dan dapat memakan bahan-bahan organik terutama serpihan kulit yang terlepas dari manusia maupun binatang peliharaan dan berkembang dengan baik pada kelembaban tinggi serta suhu yang lebih hangat.¹⁵

Didapatkan dari hasil penelitian bahwa penerapan *precision medicine* pada rinitis alergi dengan penatalaksanaan secara personal, prediksi kesuksesan, pencegahan perkembangan penyakit serta partisipasi pasien menghasilkan efektivitas yang baik.

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa jumlah sampel yang masih sedikit, disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar penerapan *precision medicine* dapat digambarkan dengan lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86: 9-72.

2. Krouse. Immunology and Allergy. Dalam: Chan, Lee, editor. KJ Lee's Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. Edisi 11. New York: McGrawHill companies, 2016. 1019–39.
3. Cuvillo, Santos, Montoro, Bartra, Davilla, Ferrer, et al. Allergic Rhinitis Severity Can Be Assessed Using A Visual Analogue Scale in Mild, Moderate and Severe. *Rhinology*. 2017; 55(1): 34-8.
4. Arifianto A, Madiadipoera T, Sudiro M, Dermawan A. Karakteristik Penderita Rinitis Alergi Sesuai Guideline ARIA-WHO di Bagian T.H.T.K.L. FK UNPAD-RSHS Bandung Periode 1 Januari – 31 Desember 2013. 9th Jakarta International Functional Endoscopy Sinus Surgery. Jakarta; 2013.
5. Budiman P, Madiadipoera T, Lasminingrum L. Angka Kejadian dan Gambaran Rinitis Alergi Dengan Komorbid Otitis Media di Poliklinik Rinologi-Alergi Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. RS Dr. Hasan Sadikin Periode Januari 2013 – Juni 2014. 9th Annual Scientific Otology Meeting; Bandung; 2014.
6. Hellings, Fokkens, Akdis, Bachert, Cingi, Dietz de loos, et al. Uncontrolled Allergic Rhinitis and Rinosinusitis: Where Do We Stand Today?. *European Journal Of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 68: 1-7.
7. Popescu. The Concept of Control in Allergic Rhinitis: A New Prespective. *Romanian Journal of Rhinology*. 2013; 3(9): 33-7.
8. Hellings, Fokkens, Bachert, Akdis, Bieber. Positioning The Principles Of Precision medicine In Care Pathways For Allergic Rhinitis And Chronic Rinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP Statement. *Allergy*. 2017; 72: 1297-305.
9. Muraro, Lemanske, Hellings, Akdis, Bieber, Casale, et al. Precision Medicine in Patients with Allergic Diseases: Airway Diseases and Atopic Dermatitis –PRACTALL Document of The European Academy of Allergy and Clinical Immunology and The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(5): 1347-58.
10. Mims JW. Inhalant allergic in children. *Otolaryngol clin n am*. 2011; 44(3): 797-814.
11. Moeis, Sudiro, Herdiningrat. Allergic Rhinitis Patient Characteristics In Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung Indonesia. *Althea Medical Journal*. 2014; 1(2): 75-9.
12. Roberts G., Xatzipsalti M., Paediatric rhinitis: position paper of the European academy of allergy and clinical immunology. *Allergy*. 2013; 68(9): 1102-16
13. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martinez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2014; 11(3): 1-30.
14. Teng, Zhang, Ying, Ye, Wang, Tong, et al. The Association Between Ambient Air Pollution And Allergic Rhinitis; Further Epidemiological Evidence From Changchun, North Eastern, China. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*. 2017; 14(226): 1-18.
15. O'neil JT, Mims JW. Allergic Rhinitis. Dalam: Johnson, Rosen, Editor. *Bailey's Head And Neck Surgery-Otolaryngology*. Edisi 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 463-5.