

Alergi Nonmakanan: Pola dan Karakteristik pada Orang Dewasa

Non-food Allergies: Patterns and Characteristics on Adult

Atika Hanum Falihah¹, Zulfi Azizah¹, Bayu Bakti Angga Santoso¹, Ika Puspitasari^{2,4}, Muhammad Novrizal Abdi Sahid^{3*}

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

⁴ RS Akademik UGM, Jl. Kabupaten, Kronggahan, Sleman, Yogyakarta

Corresponding author: Muhammad Novrizal Abdi Sahid: Email: m.novrizal.a@ugm.ac.id

Submitted: 10-06-2023

Revised: 07-07-2023

Accepted: 10-07-2023

ABSTRAK

Keberagaman pola alergi dan karakteristik manifestasi klinis dipengaruhi oleh jenis interaksi gen dengan lingkungan. Di Indonesia, pelaporan hal tersebut masih tergolong sedikit. Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi pola alergi nonmakanan, karakteristik manifestasi klinis, serta pengaruhnya terhadap kualitas hidup penderitanya. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif berupa studi observasional *cross-sectional* menggunakan kuesioner online. Kriteria responden adalah orang dewasa (20-40 tahun) secara random. 48 dari 98 responden diketahui alergi terhadap alergen nonmakanan. Insidensi pada perempuan (75,5%) dan laki-laki (24,5%). Alergi ini dapat bereaksi silang dengan sesama alergen nonmakanan atau dengan alergen makanan. Kategori alergen yang dilaporkan meliputi cuaca (54,5%), serangga (5,1%), logam (2,6%) dan alergen lainnya (37,8%). Level keparahan manifestasi klinis yang terjadi meliputi level 1 (36,7%), level 2 (46,8) dan level 3 (16,5%). Manifestasi klinis paling sering terjadi pada mukosa berupa hidung tersumbat/gatal dan bersin-bersin. Pengaruh manifestasi klinis terhadap kualitas hidup pada tingkat ringan-tidak mengganggu aktivitas (51,9%), sedang (34,2%) dan berat (23,7%) (cukup mengganggu aktivitas), serta (1,3%) berat-tidak dapat beraktivitas. Kesimpulan terkait pola alergi nonmakanan pada orang dewasa meliputi; insidensi lebih tinggi pada perempuan; berpotensi mengalami reaksi silang dengan alergen lain; kategori alergi tertinggi berupa alergi dingin; level keparahan manifestasi klinis cenderung ringan-menengah; dan cenderung tidak mengganggu aktivitas.

Kata Kunci: Alergen Nonmakanan; Kualitas Hidup; Manifestasi Klinis; Reaksi Silang

ABSTRACT

The diversity of allergic patterns and the characteristics of clinical manifestations are influenced by the type of genes-environment interaction. In Indonesia, this reporting is not too much. This study aims to investigate the pattern of non-food allergies, the characteristics of clinical manifestations, and their influence on the quality of life. This study used a descriptive method, a cross-sectional observational using an online questionnaire. Respondent criteria are adults (20-40 years) randomly. 48 out of 98 respondents were allergic to non-food allergens. Incidence in women (75.5%) and men (24.5%). This allergy may cross-react with other allergens. The categories of allergens included weather (54.5%), insects (5.1%), metals (2.6%) and other allergens (37.8%). The severity of clinical manifestations included 1st (36.7%), 2nd (46.8%) and 3rd level (16.5%). The most clinical manifestations occur in the mucosa (nasal congestion/itching and sneezing). The influence of clinical manifestations on quality of life at the level of mild-not affecting activities (51.9%), moderate (34.2%), severe (23.7%), and (1.3%) very severe-cannot do activity. In conclusion, the pattern of non-food allergy in adults include; higher incidence in women; potential for cross-reaction with other allergens; the highest incidence is cold allergy; commonly the clinical manifestations are mild-moderate and not to interfere the activity.

Keywords: Clinical Manifestation; Cross-reaction; Non-food Allergens; Quality of Life

PENDAHULUAN

Kejadian alergi dipengaruhi oleh adanya paparan secara internal maupun eksternal. Paparan internal berasal dari zat/proses dalam tubuh, seperti hormon dan proses metabolik, sedangkan paparan eksternal berasal dari lingkungan eksternal tubuh. Paparan lingkungan eksternal dikategorikan menjadi paparan spesifik yang meliputi polutan, obat, makanan, bio-kontaminan, logam, dan sejenisnya, sedangkan paparan non-spesifik meliputi iklim, biodiversitas, dan mobilitas (Cecchi dkk., 2018; Riedel dkk., 2021; Sozener dkk., 2022).

Pola alergi yang terbentuk berkaitan dengan pola interaksi antara gen dengan alergen dari lingkungan eksternal. Beberapa faktor yang mempengaruhi interaksi tersebut antara lain sifat genetik, rute paparan dan jenis alergen (Gilles dkk., 2018; Riedel dkk., 2021). Salah satu contoh pola alergi yang terkait dengan genetika adalah resiko alergi terhadap susu dan kacang pada anak Asia lebih rendah dibandingkan non-Asia, namun potensi alergi kedelai, gandum dan alergen nonmakanan lebih tinggi (Wang dkk., 2018). Selain itu, manifestasi klinis juga dipengaruhi oleh jenis alergen pemicu, misalnya pada penyakit asma, diketahui bahwa alergen dalam ruangan lebih berkaitan dibandingkan alergen luar ruangan, sedangkan alergen luar ruangan lebih berkaitan dengan demam (Cecchi dkk., 2018). Perbedaan pola/jenis penyebaran alergen berkaitan dengan rute paparan. Alergen udara dapat terabsorpsi melalui kulit, inhalasi dan ingesti, alergen kontak umumnya terabsorpsi melalui kulit, dan alergen makanan terabsorpsi melalui ingesti. Paparan eksternal tersebut berinteraksi dengan berbagai organ/sistem organ manusia, dan membentuk pola penyakit terkait alergi (Gilles dkk., 2018).

Pola penyakit terkait alergi secara umum meliputi eksema atopik dan urtikaria dengan manifestasi pada kulit; rhinitis alergi, dengan manifestasi pada hidung dan saluran pernafasan atas; asma dengan manifestasi pada paru-paru dan saluran pernafasan bawah; alergi makanan dengan manifestasi pada gastrointestinal, tenggorokan, lidah, dan hati; alergi obat dengan manifestasi pada kulit, hidung dan paru-paru; dan syok anafilaksis dengan manifestasi pada lidah, paru-paru, dan sistem saraf pusat (Cecchi dkk., 2018). Variasi manifestasi klinis yang terbentuk juga dipengaruhi oleh kondisi epitel kulit, paru-paru dan intestine sebagai barier paling luar. Selain itu, keseimbangan mikrobioma dalam tubuh juga mempengaruhi sistem imun dalam pencegahan dan pengaturan mekanisme inflamasi alergi (Sozener dkk., 2022).

Data terkait pola alergi di negara berkembang termasuk Indonesia cenderung masih sedikit yang dilaporkan (Tanaka dan Amaliah, 2020). Berdasarkan data yang dilaporkan, jenis alergen udara/kontak (nonmakanan) memiliki insidensi lebih tinggi dari alergen makanan (Duhita, 2018; Garna dkk., 2017). Berkaitan dengan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi pola alergi yang dipicu oleh jenis alergen selain makanan, karakteristik manifestasi klinis yang terbentuk, serta pengaruhnya terhadap kualitas hidup penderita alergi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kualitatif, pendekatan studi observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional*. Subjek penelien adalah laki-laki dan perempuan usia 20-40 tahun. Jumlah responden yang dibutuhkan dihitung menggunakan rumus *Lameshow* untuk perhitungan proporsi dengan populasi tidak diketahui sebagai berikut:

$$n = \frac{z \times z \times p \times (1-p)}{d \times d} = \frac{1,96 \times 1,96 \times 0,5 \times 0,5}{0,1 \times 0,1} = 96;$$

z= nilai z untuk taraf kepercayaan 95%=1,96; p= perkiraan populasi 0,5 (populasi tidak diketahui, digunakan nilai maksimal 0,5%); d= besar penyimpangan=0,1

Pengambilan data secara random, dengan jumlah minimum 96 responden menggunakan media kuesioner yang disebarakan secara daring dalam rentang waktu bulan Januari-Mei 2023. Data dianalisis secara kualitatif. Level keparahan dikategorikan berdasar sistem penilaian keparahan untuk reaksi alergi akut pada penelitian Dribin dkk., (2021) sesuai jawaban pada kuisisioner. Sedangkan pengaruh manifestasi klinis terhadap kualitas hidup menggunakan metode Phan dkk., (2012) dengan modifikasi. Data keparahan manifestasi klinis dikategorikan menggunakan skala penilaian berupa *numerical rating scale* (NRS) skala 1-10 yang dihubungkan dengan pengaruh terhadap kualitas hidup berupa *visual analogue scale* (VAS) meliputi ringan (tidak mengganggu aktivitas), sedang (menggangu aktivitas), berat (menggangu aktivitas) dan sangat berat (tidak

dapat beraktivitas). Hubungan kedua skala membentuk kategori ringan (1-3), sedang (4-6), berat (7-9) dan sangat berat (10). Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/0136/EC/2023.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian ini, terkumpul sebanyak 98 data kuesioner dan sebanyak 48 responden menderita alergi terhadap alergen dari lingkungan nonmakanan. Karakteristik kondisi responden ditampilkan pada Tabel 1. Berdasarkan data pada Tabel 1, didapatkan proporsi alergi berdasar jenis kelamin dan pola alergi yang terbentuk. Terdapat 3 pola alergi, yaitu responden yang mengalami alergi hanya pada 1 jenis alergen nonmakanan, ≥ 2 jenis alergen nonmakanan, dan kombinasi dengan alergen nonmakanan dengan alergen makanan/obat.

Insidensi alergi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (75,5% vs 24,5%). Data serupa juga didapatkan pada penelitian di Bandung pada seluruh usia, penelitian di Sumatera Utara pada rentang usia 17-37 tahun, penelitian di Palembang pada rentang usia 13-14 tahun dan beberapa penelitian prevalensi sejenis (Garna dkk., 2017; Sihotang dkk., 2021; Wardhani dkk., 2020). Hal ini berkaitan dengan faktor resiko yang lebih dominan pada perempuan terkait adanya perubahan hormon seks (pubertas, siklus menstruasi dan menopause) yang juga dipengaruhi oleh paparan lingkungan luar. Selain itu, beberapa polimorfisme nukleotida terkait penyakit asma juga diketahui dominan terjadi pada perempuan (Chowdhury dkk., 2021).

Pola alergi yang terbentuk menunjukkan adanya perbedaan kepekaan terhadap jenis alergen. Terdapat responden yang hanya alergi terhadap 1 jenis alergen dan >1 alergen. Pada kondisi alergi >1 alergen (60,5%) menunjukkan adanya potensi reaksi silang. Reaksi silang dapat terjadi antar sesama alergen nonmakanan ataupun dengan alergen makanan (Riedel dkk., 2021).

Kategori dan jenis alergen ditampilkan pada Tabel II. Kategori alergi terhadap paparan lingkungan eksternal non spesifik diketahui terkait cuaca (54,5%), Alergi terhadap cuaca yang meliputi kondisi dingin, lembab, panas dan perubahan suhu yang mendadak. Kondisi dingin dapat memicu pembentukan autoantigen secara *de novo* dan menginduksi respon IgE (Maltseva dkk., 2021). Selain itu, pada kondisi dingin terjadi beberapa kondisi, antara lain fungsi dan kapasitas paru-paru menurun, terjadinya tekanan pada sistem imun, meningkatnya inflamasi saluran nafas sehingga terjadi penyempitan saluran nafas sehingga memperkuat munculnya manifestasi klinis (Riedel dkk., 2021). Pada kondisi panas dan lembab, pertumbuhan alergen udara meningkat. kuantitas polutan udara juga meningkat, sehingga meningkatkan paparan terhadap alergen. Selain itu, panas dapat mengaktifkan saraf sensorik yang menimbulkan reflek bronkokonstriksi, yang turut memperkuat terjadinya manifestasi klinis (Riedel dkk., 2021). Jika terjadi perubahan suhu yang mendadak maka sel mast akan melepaskan mediator inflamasi sehingga memperparah peradangan nasal pada penderita alergi. Seperti pengaruh suhu, kelembaban relatif (Rh) yang rendah dapat meningkatkan penyebaran alergen udara, namun pada Rh tinggi, terjadi peningkatan penguapan air mata, sehingga meningkatkan potensi konjugtiva terpapar alergen (Patel dkk., 2021).

Pada kategori paparan lingkungan eksternal spesifik meliputi kepekaan terhadap paparan serangga (5,1%), logam (2,6%) dan beberapa alergen lain (37,8%). Alergi terhadap serangga telah banyak dilaporkan. Seluruh bagian serangga dari mulai sayap, sisik, air liur, kotoran kering, dan racun dilaporkan memicu alergi (Kausar, 2018). Beberapa manifestasi klinis yang telah dilaporkan berupa rinitis, konjungtivitis, asma, urtikaria dan gangguan lambung. Manifestasi tersebut berkaitan dengan rute sensitisasi alergen serangga yang dapat melalui inhalasi, ingesti dan kulit (Kausar, 2018). Alergi terhadap debu berkaitan dengan alergen udara dan endotoksin yang terkandung dalam debu tersebut, meliputi alergen fungi, alergen dari hewan peliharaan (termasuk alergi bulu kucing yang mengandung Fel D 1/alergen pada kulit kucing), alergen dari serangga, dan alergen dari rodentia (Mendy dkk., 2020; Popescu dkk., 2021).

Jenis alergi lain adalah alergi terhadap asap rokok dan detergen. Sebagian besar detergen mengandung alergen berupa zat pewangi dan minyak esensial (Bai dkk., 2020). Pada asap rokok tidak diketahui adanya kandungan alergen, namun asap rokok dan detergen merupakan zat perusak barier epitelial, yang dapat meningkatkan potensi absorpsi alergen dari lingkungan, sehingga asap rokok bukan termasuk alergen namun faktor resiko yang meningkatkan proses inisiasi alergen

Tabel I. Karakteristik Kondisi Responden

Kriteria	Jumlah	%
Data total		
Normal	26	26,5
Alergi Makanan/Obat tanpa alergi nonmakanan	24	24,5
Alergi Nonmakanan	48	49,0
Total	98	100,0
Alergi Nonmakanan		
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12	24,5
Perempuan	36	75,5
Total	48	100,0
Jumlah alergen		
Alergen tunggal nonmakanan	19	39,6
≥2 alergen nonmakanan	15	31,3
Kombinasi alergen nonmakanan dengan makanan/obat	14	29,2
Total	48	100

Tabel II. Kategori Alergen dan Level Keparahan

Kategori - Alergen	N	%*	Level Keparahan (%)**		
			1	2	3
Lingkungan Eksternal Non Spesifik					
Cuaca	43	54,5			
Dingin	39	49,4	28,2	51,3	20,5
Udara lembab	2	2,5	100,0	Nd	nd
Panas	1	1,3	nd	Nd	100,0
Perubahan suhu mendadak	1	1,3	nd	Nd	100,0
Lingkungan Eksternal Spesifik					
Serangga	4	5,1			
Tungau	2	2,5	50,0	50,0	nd
Nyamuk	1	1,3	100,0	Nd	nd
Ulat bulu	1	1,3	nd	100,0	nd
Logam	2	2,6			
Ferron	1	1,3	100,0	Nd	nd
Nickel/Bromium	1	1,3	nd	100,0	nd
Lain-lain	30	37,8			
Debu	24	30,4	41,7	50,0	8,3
Bulu kucing	2	2,5	50,0	50,0	nd
Asap rokok	1	1,3	nd	Nd	100,0
Minyak Kayu putih	1	1,3	100,0	Nd	nd
Detergen	1	1,3	nd	100,0	nd
Karet Gelang	1	1,3	100,0	Nd	Nd
Total *	79	100,0	36,7	46,8	16,5

* % dari N total seluruh alergi; ** % dari N total setiap alergi, pengkategorian level keparahan termasuk dalam analisa data oleh penulis sesuai dengan manifestasi klinis yang dilaporkan, pengkategorian berdasar pada sistem penilaian keparahan untuk reaksi alergi akut (Dribin dkk., 2021)

(Sozener dkk., 2022; Tanzer dkk., 2022). Selain itu, pada kasus alergi terhadap minyak kayu putih dikaitkan dengan kompleksitas dari komposisi bahan yang terkandung dalam produk tersebut, dari sifat kimia dan potensi alergenik serta potensi autooksidasi dan metabolisme kulit (Gilissen dkk., 2018). Pada kasus alergi karet gelang, hal ini berkaitan dengan adanya alergen pada karet, yang telah

Tabel III. Manifestasi Klinis Alergi

Respon Organ/ Sistem Organ	Manifestasi Klinis	Total Kejadian*	% *	Modus
Kulit	Kulit gatal, kemerahan, panas, bengkak/bentol, kering	37	46,84	Gatal
Mukosa/ Angiodema	Hidung tersumbat/gatal, bersin- bersin, pilek, tenggorokan gatal/ nyeri, mulut gatal/bengkak	78	98,73	Hidung tersumbat/ gatal dan bersin- bersin
Gastrointestinal	Diare, mual, muntah	3	3,80	Diare
Resporatori	Batuk, nafas pendek/sesak	29	36,71	Nafas pendek/ Sesak
Neurologi	Menggigil, tidak bisa bergerak	1	1,27	Menggigil, tidak bisa bergerak
Kardiovaskuler	Jantung berdebar, pusing/ penglihatan kabur, lemah	5	6,33	Jantung berdebar

* N Total Alergi = 79

dilaporkan sebanyak 15 jenis alergen, Hev b 1-15 (Nucera dkk., 2020). Berbeda dengan jenis alergen pada lingkungan eksternal spesifik yang lain, alergi logam memiliki mekanisme yang serupa dengan suhu dingin, yaitu melibatkan *self-antigen*. Ion logam dan bahan kimia kecil membentuk kompleks pada *T cell receptors-peptide-major histocompatibility complex* (TCR-pMHC), dan mengaktifasi sel T (Riedel dkk., 2021).

Level keparahan dari manifestasi klinis alergi akut meliputi 5 level, ringan-parah (Dribin dkk., 2021). Data yang didapatkan menunjukkan level keparahan akibat paparan alergen nonmakanan bervariasi dari level 1 (36%), level 2 (46,8%) dan level 3 (16,5%), tidak didapatkan data yang tergolong level 4 dan 5. Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa respon alergi yang terbentuk cenderung pada level ringan hingga menengah. Alergi terhadap udara lembab, nyamuk, ferron, minyak kayu putih dan karet gelang menimbulkan manifestasi klinis level ringan. Alergi terhadap tungau, ulat bulu, nickel, bulu kucing dan detergen menimbulkan manifestasi klinis level sedang, sedangkan alergi dingin, panas, perubahan suhu yang mendadak, debu dan asap rokok berpotensi menimbulkan manifestasi klinis hingga level menengah. Manifestasi klinis yang terbentuk dipengaruhi oleh genetika, kondisi barrier epitel kulit, paru-paru dan intestinal, keseimbangan mikrobioma dalam tubuh yang mempengaruhi sistem imun dalam pencegahan dan pengaturan mekanisme inflamasi alergi, serta rute sensitisasi alergen (Kausar, 2018; Sozener dkk., 2022).

Manifestasi klinis yang terbentuk ditampilkan pada Tabel III. Manifestasi klinis yang paling sering terjadi adalah pada mukosa (98,73%) dengan bentuk paling sering berupa hidung tersumbat/gatal dan bersin-bersin. Manifestasi klinis lain yang banyak terjadi seperti gatal (kulit), nafas pendek/sesak (respiratori), jantung berdebar (kardiovaskuler), dan diare (gastrointestinal).

Manifestasi klinik yang terbentuk mempengaruhi kualitas hidup penderita alergi (Bielory dkk., 2020; Blaiss dkk., 2018; Heisterberg dkk., 2014; Okubo dkk., 2020). Pada penelitian ini dilakukan analisa pengaruh manifestasi klinik terhadap kualitas hidup penderita alergi. Penilaian yang digunakan mengadopsi metode Phan dkk., (2012) dengan modifikasi. Hubungan antara keparahan manifestasi klinis dengan pengaruhnya terhadap kualitas hidup dikategorikan menjadi 4 skala; ringan, tidak mengganggu aktivitas (1-3), sedang, mengganggu aktivitas (4-6); berat, mengganggu aktifitas (7-9); dan sangat berat, tidak mampu beraktivitas (10). Sebanyak 51,9% responden mengalami manifestasi klinis skala ringan sehingga tidak mengganggu aktivitas, Sebanyak 34,2% tergolong skala sedang dan 23,7% skala berat, sehingga aktivitas harian terganggu akibat manifestasi klinis alergi tersebut. Dilaporkan pula 1,3% tergolong skala sangat berat, sehingga tidak mampu beraktivitas.

Pengaruh manifestasi klinis alergi terhadap kualitas hidup telah banyak dilaporkan, diantaranya mengganggu ritme aktifitas harian termasuk pola tidur, sehingga mempengaruhi ketidakhadiran, produktivitas, dan prestasi (Bielory dkk., 2020; Blaiss dkk., 2018; Heisterberg dkk.,

2014; Okubo dkk., 2020). Hal ini umumnya diatasi dengan penggunaan obat, terapi nonfarmakologis dan melakukan pemeriksaan medis (Bielory dkk., 2020). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan upaya preventif dalam upaya meminimalisir prevalensi alergi dan menekan manifestasi klinis yang mungkin terjadi.

Penentuan kondisi alergi pada penelitian ini hanya berdasarkan karakteristik gejala yang umum muncul pada alergi dan reaksi yang cepat sesuai jawaban responden pada kuesioner, tidak melalui diagnosis dokter. Oleh karenanya, diperlukan penelitian lanjutan untuk menguatkan data pada penelitian ini. Konfirmasi yang dibutuhkan diantaranya berupa pengujian kadar IgE, histamin atau paramater terkait alergi yang lain.

KESIMPULAN

Karakteristik pola alergi terhadap alergen nonmakanan meliputi, potensi yang lebih tinggi terjadi pada perempuan dan memiliki potensi terjadinya reaksi silang antar alergen nonmakanan atau dengan alergen makanan. Kategori alergi paling banyak terjadi yaitu alergi dingin. Terkait level keparahan dari manifestasi klinis yang terbentuk cenderung pada level ringan hingga menengah dan sebagian besar tidak mengganggu aktivitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dana dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, dalam skema Hibah Penelitian Penunjang Tesis (14.25.01/UN1/FFA.1/SETPIM/PT/2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Bai, H., Tam, I., dan Yu, J., 2020. Contact Allergens in Top-Selling Textile-care Products. *Dermatitis*, **31**: 53–58.
- Bielory, L., Delgado, L., Katelaris, C.H., Leonardi, A., Rosario, N., dan Vichyanoud, P., 2020. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **124**: 118–134.
- Blaiss, M.S., Hammerby, E., Robinson, S., Kennedy-Martin, T., dan Buchs, S., 2018. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **121**: 43-52.e3.
- Cecchi, L., D'Amato, G., dan Annesi-Maesano, I., 2018. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**: 846–857.
- Chowdhury, N.U., Guntur, V.P., Newcomb, D.C., dan Wechsler, M.E., 2021. Sex and gender in asthma. *European Respiratory Review*, **30**: 210067.
- Dribin, T.E., Schnadower, D., Spergel, J.M., Campbell, R.L., Shaker, M., Neuman, M.I., dkk., 2021. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**: 173–181.
- Duhita, K.A.N., 2018. 'Prevalensi Penyakit Alergi pada Anak Usia 6-7 Tahun dan 13-14 Tahun di Daerah Istimewa Yogyakarta', , *Skripsi*, . Universitas Gadjah Mada.
- Garna, D.R., Lucianus, J., dan Ivone, J., 2017. Descriptive Study on Skin Prick Test in Allergy Clinic Immanuel Hospital Bandung Indonesia. *Journal Of Medicine & Health*, **1**: 558–567.
- Gilissen, L., Huygens, S., dan Goossens, A., 2018. Allergic contact dermatitis caused by topical herbal remedies: importance of patch testing with the patients' own products. *Contact Dermatitis*, **78**: 177–184.
- Gilles, S., Akdis, C., Lauener, R., Schmid-Grendelmeier, P., Bieber, T., Schäppi, G., dkk., 2018. The role of environmental factors in allergy: A critical reappraisal. *Experimental Dermatology*, **27**: 1193–1200.
- Heisterberg, M.V., Menné, T., dan Johansen, J.D., 2014. Fragrance allergy and quality of life – a case-control study. *Contact Dermatitis*, **70**: 81–89.
- Kausar, M.A., 2018. A review on Respiratory allergy caused by insects. *Bioinformation*, **14**: 540–553.
- Maltseva, N., Borzova, E., Fomina, D., Bizjak, M., Terhorst-Molawi, D., Košnik, M., dkk., 2021. Cold urticaria – What we know and what we do not know. *Allergy*, **76**: 1077–1094.

- Mendy, A., Wilkerson, J., Salo, P.M., Zeldin, D.C., dan Thorne, P.S., 2020. Endotoxin clustering with allergens in house dust and asthma outcomes in a U.S. national study. *Environmental Health*, **19**: 35.
- Nucera, E., Aruanno, A., Rizzi, A., dan Centrone, M., 2020. Latex Allergy: Current Status and Future Perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*, **13**: 385–398.
- Okubo, K., Kurono, Y., Ichimura, K., Enomoto, T., Okamoto, Y., Kawauchi, H., dkk., 2020. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International*, **69**: 331–345.
- Patel, S., Kaplan, C., Galor, A., dan Kumar, N., 2021. The Role of Temperature Change, Ambient Temperature, and Relative Humidity in Allergic Conjunctivitis in a US Veteran Population. *American Journal of Ophthalmology*, **230**: 243–255.
- Phan, N.Q., Blome, C., Fritz, F., Gerss, J., Reich, A., Ebata, T., dkk., 2012. Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. *Acta Dermato-Venereologica*, **92**: 502–507.
- Popescu, F.-D., Ganea, C.S., Panaitescu, C., dan Vieru, M., 2021. Molecular diagnosis in cat allergy. *World Journal of Methodology*, **11**: 46–60.
- Riedel, F., Aparicio-Soto, M., Curato, C., Thierse, H.-J., Siewert, K., dan Luch, A., 2021. Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**: 10867.
- Sihotang, W.Y., Silalahi, M.I., Sinurat, B., Dina, S., Ongko, N.X., Diana, L., dkk., 2021. Prevalensi dan faktor resiko sangkaan rinitis alergi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia. *Jurnal Prima Medika Sains*, **3**: 47–52.
- Sozener, Z.C., Ozdel Ozturk, B., Cerci, P., Turk, M., Gorgulu Akin, B., Akdis, M., dkk., 2022. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*, **77**: 1418–1449.
- Tanaka, W. dan Amaliah, M., 2020. Prevalensi rinitis alergi berdasarkan gejala klinis pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara angkatan 2015. *Tarumanagara Medical Journal*, **2**: 173–176.
- Tanzer, J., Meng, D., Ohsaki, A., Caldwell, J.M., Mingler, M.K., Rothenberg, M.E., dkk., 2022. Laundry detergent promotes allergic skin inflammation and esophageal eosinophilia in mice. *PLOS ONE*, **17**: e0268651.
- Wang, Y., Allen, K.J., Suaini, N.H.A., Peters, R.L., Ponsonby, A.-L., dan Koplin, J.J., 2018. Asian children living in Australia have a different profile of allergy and anaphylaxis than Australian-born children: A State-wide survey. *Clinical & Experimental Allergy*, **48**: 1317–1324.
- Wardhani, M., Juwita, R.I., dan Purwoko, M., 2020. Hubungan Antara Jenis Kelamin dan Riwayat Asma dengan Rinitis Alergi pada Pelajar SMP Muhammadiyah 3 Palembang. *Medica Arteriana (Med-Art)*, **2**: 17.