

Pengaruh Dermatitis Atopik, Urtikaria dan Gangguan Saluran Cerna sebagai Komorbiditas dalam Perbaikan Klinis dan Kepuasan Orang Tua Pasien pada Anak Alergi dengan Gejala Saluran Nafas Tingkat *Moderate-Persistent* yang Mendapatkan Imunoterapi Alergen Debu Rumah

Effects of Atopic Dermatitis, Urtikaria and Gastrointestinal Disorders as comorbidity in Clinical Improvement and Parent Satisfaction in Children with Moderate-Persistent Airway Symptoms of Allergy who Get House Dust Allergen Immunotherapy

Anang Endaryanto

Divisi Alergi Imunologi Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Rendahnya efektivitas imunoterapi dan kepuasan orang tua perlu dieksplorasi untuk menurunkan angka *dropout* imunoterapi yang masih tinggi. **Tujuan:** mengevaluasi pengaruh keberadaan gejala alergi di luar saluran nafas pada efektivitas imunoterapi dalam meredakan gejala alergi dan kepuasan para orang tua. **Metode:** Penelitian dilaksanakan mulai 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018 dengan disain kohort retropektif pada anak alergi debu rumah dengan gejala saluran nafas *moderate-persistent* yang diberikan imunoterapi alergen debu rumah subkutan. Setelah fase rumatan imunoterapi selesai, tingkat gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala, jumlah hari/minggu bebas gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua dievaluasi dalam 30 hari. **Hasil:** Sejumlah 100 % dari total subjek penelitian (2,171 pasien) sensitif pada alergen debu rumah dengan gejala saluran nafas. Sebesar 79,7 % pasien membaik menjadi *mild-intermittent*. Rerata jumlah hari bebas gejala pada 30 hari paska fase rumatan imunoterapi adalah $25,1 \pm 8,31$ hari. Tingkat kepuasan yang tinggi dinyatakan oleh 72,9 % orangtua pasien. Adanya komorbiditas dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan gejala alergi saluran nafas. Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala. **Simpulan:** Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna sebagai komorbiditas tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran nafas, tetapi menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

Kata kunci: alergi debu rumah, gejala saluran nafas, imunoterapi, gejala komorbiditas, efektivitas, kepuasan orang tua pasien.

ABSTRACT

Background: The low effectiveness of immunotherapy and parental satisfaction needs to be explored to reduce the high immunization dropout rate. **Objective:** to evaluate the effect of the presence of allergic symptoms outside the airway on the effectiveness of immunotherapy in relieving allergic symptoms and parent's satisfaction. **Methods:** The retrospective cohort study was conducted from January to December 2018 in house dust allergic children with moderate-persistent airway symptoms who were given subcutaneous house dust allergen immunotherapy. After the maintenance phase of immunotherapy completed, the quality of life, frequency of symptoms, number of days/weeks free of allergy symptoms, and the level of satisfaction of parents evaluated in 30 days. **Results:** All of the study subjects were sensitive to house dust allergens with respiratory symptoms. As much as 79.7% of patients improve to be mild-intermittent. The average number of symptom free days after the maintenance phase of immunotherapy was 25.1 ± 8.31 days. A high level of satisfaction was expressed by 72.9% of patient's parents. The presence of all comorbidities had no effect on the improvement of respiratory tract allergies, but had correlation with a decrease in the number of symptom free days. **Conclusions:** The presence of atopic dermatitis, urticaria, and gastrointestinal disorders as comorbidities does not reduce the effectiveness of house dust allergen immunotherapy in relieving symptoms of respiratory tract allergies, but decreases the number of days/weeks free of allergy symptoms and the level of satisfaction of patient's parents.

Keywords: house dust allergy, airway symptoms, immunotherapy, symptoms of comorbidity, effectiveness, parent's satisfaction.

Alamat korespondensi: Anang Endaryanto, Divisi Alergi Imunologi Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62811327431. e-mail: aendaryanto.ac@gmail.com

PENDAHULUAN

Prevalensi alergi saluran nafas di dunia maupun di Indonesia terus meningkat, terutama yang disebabkan alergen debu rumah.¹⁻³ Gejala alergi terhadap debu rumah meliputi asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis.⁴ Selain gejala pada saluran nafas, gejala alergi pada organ lain yang tersering adalah dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna. Gejala alergi di luar saluran nafas pada umumnya disebabkan oleh alergi makanan.^{5,6} Imunoterapi alergen debu rumah adalah solusi yang efektif untuk pasien alergi dengan gejala di saluran nafas yang sensitif terhadap alergen debu rumah.⁹⁻¹² Efektifitas imunoterapi dan kepuasan orang tua yang anaknya mendapatkan imunoterapi berbeda antara pasien satu dengan pasien yang lain, dan hal ini dapat berpengaruh pada angka *dropout*.¹³⁻¹⁶ Angka *dropout* program imunoterapi cukup tinggi, mencapai 32,4 % pada imunoterapi subkutan dan 39,0 % pada imunoterapi sublingual.¹⁷ Diduga efektifitas imunoterapi dan kepuasan orangtua terhadap program imunoterapi dipengaruhi oleh gagalnya penanganan gejala alergi di luar organ saluran nafas yang memang bukan merupakan target organ imunoterapi alergen debu rumah.¹⁶⁻¹⁸ Saat ini belum diketahui sejauh mana keberadaan gejala alergi di luar saluran nafas berpengaruh pada efektifitas imunoterapi alergen debu rumah dan kepuasan para orang tua pada program imunoterapi yang diberikan kepada anak-anaknya.

Efektifitas imunoterapi dalam mengendalikan gejala alergi dan tingkat kepuasan masyarakat terhadap imunoterapi sangat penting dalam rangka pengendalian angka *dropout* imunoterapi pada anak.¹⁶⁻¹⁸ Penyebab rendahnya efektifitas imunoterapi pada pasien tertentu dan rendahnya kepuasan orang tua pasien tertentu harus dieksplorasi sebagai bahan untuk mencari solusi. Bila penyebab dapat diketahui maka solusi terhadap masalah tersebut lebih mudah dicapai. Apabila solusi tersebut belum ada maka angka *dropout* imunoterapi akan tetap tinggi dengan akibat ketidakberhasilan dalam menurunkan prevalensi alergi saluran nafas yang tingkat keparahannya sangat ditentukan oleh alergi debu rumah.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh, apakah keberadaan gejala alergi di luar saluran nafas, seperti dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna pada efektifitas imunoterapi dalam menurunkan gejala alergi dan berpengaruh pada tingkat kepuasan para orang tua

pada program terapi yang diberikan pada anak-anaknya.

METODE

Disain penelitian dan polulasi

Penelitian dengan disain kohort retropektif ini menganalisis 2.171 anak yang didiagnosis alergi debu rumah dengan gejala saluran nafas *moderate-persistent* dan diberikan imunoterapi alergen debu rumah subkutan oleh dokter spesialis anak konsultan alergi imunologi. Semua pasien tersebut berasal dari rujukan dokter spesialis anak atau dokter umum dari berbagai wilayah di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Diagnosis alergi ditegakkan berdasarkan pada keluhan, gejala klinis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto *waters*, IgE total), dan uji tusuk kulit (*skin prick tests*). Semua pasien yang diikuti sertakan dalam penelitian ini adalah pasien dengan hasil uji tusuk kulit yang positif terhadap alergen debu rumah. Alergen untuk uji tusuk kulit diproduksi oleh unit produksi ekstrak alergen dan imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Semua pasien yang hasil uji tusuk kulitnya positif terhadap alergen makanan dan alergen bulu binatang juga dimasukkan pada penelitian ini dengan syarat hasil uji tusuk kulit terhadap alergen debu rumah juga positif. Sensitivitas terhadap alergen (debu rumah, makanan, dan bulu binatang) disimpulkan bila diameter “*wheel*” yang disebabkan oleh alergen yang diuji lebih besar atau sama dengan “*wheel*” yang disebabkan oleh histamin.

Pasien yang tidak sensitif terhadap alergen debu rumah dieksklusi dari penelitian ini. Pasien yang diinklusi dalam penelitian ini termasuk pasien dengan gejala saluran nafas (asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis) dan gejala di luar saluran nafas (dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna).

Tingkat keparahan (*severity*) alergi dengan gejala saluran nafas ditentukan dari kombinasi antara gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*). Klasifikasi *mild* bila tidak ada gangguan kualitas hidup pada pasien (tidur normal, tidak terdapat gangguan aktivitas harian, tidak terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala tidak mengganggu), dan sebagai *moderate* bila terdapat gangguan sedang dari kualitas hidup (tidur kadang terbangun, terdapat gangguan aktivitas harian, terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala

mengganggu), dan *severe* terdapat gangguan kualitas hidup yang parah (tidur sering bangun, terdapat gangguan berat aktivitas harian, tidak masuk sekolah, gejala sangat mengganggu). Klasifikasi *intermittent* bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-turut, dan *persistent* apabila gejala lebih dari 4 hari/minggu atau lebih dari 4 minggu berturut-turut. Populasi yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah pasien alergi debu rumah dengan gejala saluran nafas *moderate-persistent*.

Data yang didokumentasi oleh peneliti saat pasien memulai imunoterapi adalah umur, jenis kelamin, asal rujukan, kualifikasi dokter yang merujuk, keluhan, gejala klinis (saluran nafas dan di luar saluran nafas), tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), hasil pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto *waters*, IgE total), dan hasil uji tusuk kulit (*skin prick tests*).

Tiga puluh hari setelah imunoterapi fase rumatan selesai, data tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), jumlah hari bebas gejala alergi durante 30 hari, dan tingkat kepuasan orang tua pasien pada perbaikan gejala klinis alergi didokumentasikan. Protokol penelitian telah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo dengan no. 396/Panke.KKE/VIII/2015.

Imunoterapi

Semua pasien diberikan imunoterapi oleh dokter spesialis anak konsultan di Surabaya dan dokter spesialis anak yang melakukan rujukan (setelah mendapatkan surat rujuk balik beserta jadwal dan ekstrak alergen imunoterapi dari dokter spesialis anak konsultan). Imunoterapi diberikan dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah produksi Unit Produksi Ekstrak Alergen dan Imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Imunoterapi diberikan dalam 2 fase. Fase pertama adalah fase *initial (built-up)* diberikan 1 kali per minggu suntikan subkutan (sampai 14 kali dalam 14 minggu) dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah 0,05 mg/mL yang diberikan dengan dosis 0,1 ml ditingkatkan 50 % setiap kunjungan (0,1 ml, 0,15 ml, 0,22 ml, 0,32 ml, 0,48 ml, 0,72 ml, 1,0 ml), dan setelah 7 kunjungan diulang kembali dengan urutan dosis yang sama (0,1ml, 0,15 ml, 0,22 ml, 0,32 ml, 0,48 ml, 0,72 ml, 1,0 ml). Fase kedua yaitu fase rumatan diberikan 1 kali per 3 minggu (sampai 14 kali dalam 42 minggu) dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah 0,5 mg/mL yang diberikan dengan dosis tetap sebesar 0,1 ml sampai 14 kali suntikan subkutan.

Outcome penelitian

Efikasi imunoterapi diklasifikasikan dalam 2 kategori yaitu perbaikan gangguan kualitas hidup yang diderita anak dan jumlah hari pasien bebas dari gejala alergi. Perbaikan gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*). Bila tetap *moderate-persistent* diberikan skor 1, bila membaik menjadi *moderate-intermittent* diberi skor 2, dan bila menjadi *mild-intermittent* diberi skor 3. Jumlah hari pasien bebas dari gejala alergi baik gejala alergi pada saluran nafas maupun gejala alergi di luar saluran nafas. Jumlah hari/minggu pasien bebas dari gejala juga dianalisis secara kualitatif dalam bentuk data ordinal yaitu: (a) kurang dari 1 minggu, (b) antara 1 minggu sampai 2 minggu, (c) antara 2 minggu sampai 4 minggu, dan (d) lebih 4 minggu.

Tingkat kepuasan orang tua dianalisis secara kuantitatif diberikan skor antara 1 hingga 10 yang meliputi: (1) merasa puas karena bebas dari gejala asma, (2) merasa puas karena bebas dari gejala rinitis, (3) merasa puas karena bebas dari gejala bronkitis, (4) merasa puas karena bebas dari gejala sinusitis, (5) merasa puas karena bebas dari gejala dermatitis atopik, (6) merasa puas karena bebas dari gejala eksema, (7) merasa puas karena bebas dari gejala urtikaria, (8) merasa puas karena bebas dari gejala gangguan saluran cerna, (9) merasa puas karena frekuensi kambuh sudah turun, (10) merasa puas karena kualitas hidup meningkat. Tingkat kepuasan orang tua juga dianalisis secara kualitatif. Dikategorikan tinggi jika mencapai angka kepuasan > 80% (skor 81-100), sedang jika angka kepuasan 61% - 80% (skor 61-80), dan rendah jika angka kepuasan ≤ 60 (skor ≤ 60).

Analisa statistik

Tabulasi silang sederhana dan statistik deskriptif untuk karakteristik klinis subjek penelitian diperiksa menggunakan uji X^2 dan t. Skor perbaikan gangguan kualitas hidup yang diderita anak dan frekuensi gejala, jumlah hari pasien bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua tidak mengikuti distribusi normal, maka untuk analisis statistik digunakan statistik parametrik. Analisis korelasi antara variabel yang datanya bersifat nominal (ya dan tidak) dengan variabel yang datanya bersifat ordinal seperti perbaikan gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala (*moderate-persisten, moderate-intermittent, mild-intermittent*), variabel bebas gejala (kurang dari 1 minggu, antara 1 minggu sampai 2 minggu, antara 2 minggu sampai 4 minggu, lebih 4 minggu), dan variabel tingkat kepuasan (tinggi, sedang, rendah), menggunakan statistik parametrik uji korelasi

koefisien kontigensi dan Lambda. Analisis korelasi antara variabel yang datanya bersifat nominal (ya dan tidak) dengan variabel yang datanya bersifat interval (skor perbaikan gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala, hari bebas gejala alergi, skor tingkat

kepuasan) menggunakan statistik parametrik uji korelasi Spearman. Semua analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak SPSS, versi 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Nilai P kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

HASIL

Demografi Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

Karakteristik		
Usia, rerata (SD) bulan		68,8 (43,7)
Jenis kelamin	Laki-laki [n (%)]	1,311 (60,4)
	Perempuan [n (%)]	860 (39,6)
Asal	Surabaya [n (%)]	870 (40,1)
	Jawa Timur (luar Surabaya) [n (%)]	1.038 (47,8)
	Jawa (luar Jawa Timur) [n (%)]	11 (0,5)
	Luar Jawa [n (%)]	252 (11,6)
Diagnosis klinis	Alergi saluran nafas atas [n (%)]	2.171 (100)
	Asma alergi [n (%)]	1,056 (48,6)
	Rinitis alergi [n (%)]	558 (25,7)
	Bronkitis alergi [n (%)]	942 (43,4)
	Sinusitis [n (%)]	76 (3,5)
	Rinitis + asma alergi [n (%)]	119 (5,5)
	Rinitis + bronkitis [n (%)]	254 (11,7)
Komorbiditas	Dermatitis atopik [n (%)]	154 (7,1)
	Urtikaria [n (%)]	26 (1,2)
	Gangguan saluran cerna [n (%)]	12 (0,6)
Hasil tes alergi (<i>Skin Test</i>)	Debu rumah [n (%)]	2.171 (100)
	Bulu binatang [n (%)]	1.995 (91,9)
	Makanan [n (%)]	1.911 (88,0)
	Debu rumah + makanan [n (%)]	47 (2,2)
	Debu rumah + bulu binatang [n (%)]	130 (6,0)
	Debu rumah + bulu binatang + makanan [n (%)]	1.865 (85,9)
Efikasi imunoterapi debu rumah	Membaik jadi <i>mild intermittent</i> [n (%)]	1.731 (79,7)
	Membaik jadi <i>mild persisten</i> [n (%)]	419 (19,3)
	Tetap <i>moderate persisten</i> [n (%)]	21 (1,0)
	Jumlah hari bebas gejala bulan terakhir, rerata (SD)	25,1 (8,31)
Tingkat kepuasan orang tua paska imunoterapi rumatan	Tinggi [n (%)]	1.583 (72,9)
	Sedang [n (%)]	402 (18,5)
	Rendah [n (%)]	186 (8,6)

Tabel 1 dapat dilihat rerata usia pasien adalah 68,8 ± 43,7 bulan, dengan jumlah pasien anak laki-

laki 1.311 pasien (60,4 %). Dari total subjek penelitian (2.171 pasien), sejumlah 100 % adalah

pasien alergi debu rumah dengan gejala saluran nafas. Jumlah pasien yang berasal dari Surabaya 870 (40,1 %), dari Jawa Timur (luar Surabaya) 1.038 (47,8 %), dari Jawa (luar Jawa Timur) 11 (0,5 %), dan dari Luar Jawa 252 (11,6 %). Pasien dengan diagnosis alergi tunggal meliputi asma alergi sejumlah 1.056 (48,6%), rinitis alergi 558 (25,7 %), bronkitis alergi 942 (43,4 %), dan sinusitis 76 (3,5%). Anak dengan keluhan diagnosis alergi ganda rinitis disertai asma alergi 119 (5,5 %), rinitis disertai bronkitis 254 (11,7 %). Selain menderita alergi dengan gejala di saluran nafas, pasien yang juga menderita dermatitis atopik sejumlah 154 (7,1%), urtikaria 26 (1,2 %), dan gangguan saluran cerna 12 (0,6 %). Hasil uji tusuk kulit menunjukkan semua pasien sensitif terhadap alergen debu rumah 2.171 (100 %), pasien sensitif

pada alergen bulu binatang 1.995 (91,9 %), dan sensitif terhadap alergen makanan 1.911 (88,0 %). Pasien yang sensitif alergen debu rumah dan alergen makanan sebanyak 47 (2,2 %). Pasien yang sensitif alergen debu rumah dan bulu binatang sejumlah 130 (6,0 %). Pasien yang sensitif alergen debu rumah, alergen makanan, dan bulu binatang sejumlah 1.865 (85,9 %). Setelah fase *initial* dan rumatan imunoterapi selesai, sebagian besar pasien 1.731 (79,7 %) membaik menjadi *mild-intermittent* dari yang semula *moderate-persistent*. Rerata jumlah hari bebas gejala pada 30 hari paska fase rumatan imunoterapi adalah $25,1 \pm 8,31$ hari. Sejumlah 1.583 orangtua pasien (72,9 %) menyatakan tingkat kepuasan yang tinggi.

Tabel 2. Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran nafas dan komorbiditas

Tingkat perbaikan klinis (kualitas hidup dan frekuensi gejala)	Distribusi diagnosis komorbiditas (selain alergi saluran nafas)														
	Distribusi diagnosis alergi saluran nafas								Distribusi diagnosis komorbiditas						
	Asma		Rinitis		Bronkitis		Sinusitis		Dermatitis atopik		Urtikaria		Gangguan pencernaan		
	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	
<i>Mild-intermittent</i>	n	825	906	1561	170	1080	651	169	825	1610	121	174	12	183	3
	%	74,0	85,8	96,8	30,5	87,9	69,1	8,1	74,0	79,8	78,6	8,1	46,2	8,5	25,0
<i>Mild-persistent</i>	n	280	139	51	368	145	274	347	280	386	33	388	14	393	9
	%	25,1	13,2	3,2	65,9	11,8	29,1	16,6	25,1	19,1	21,4	18,1	53,8	18,2	75,0
<i>Moderate-persistent</i>	n	10	11	1	20	4	17	1579	10	21	0	1583	0	1583	0
	%	0,9	1,0	0,1	3,6	0,3	1,8	75,4	0,9	1,0	0,0	73,8	0,0	73,3	0,0
P		0,000		0,000		0,000		0,000		P=0,364		P=0,127		P=0,582	

Tabel 2 menunjukkan bahwa semua pasien yang semula tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berada pada tingkat *moderate-persistent*, pada sebagian besar pasien asma membaik menjadi *mild-intermittent* (85,8%), sebagian besar pasien rinitis membaik menjadi *mild-persistent* (65,9%), sebagian besar pasien bronkitis membaik menjadi *mild-intermittent* (69,1 %), dan sebagian besar pasien sinusitis membaik menjadi *mild-intermittent* (74,0 %). Stratifikasi tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran nafas (P=0.000). Sedangkan distribusi diagnosis berdasarkan komorbiditas menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara keberadaan gejala dermatitis atopik (P=0,364), urtikaria (P=0,127), dan gangguan

pencernaan (P=0,127) dalam tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejala alergi saluran nafas pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama), pada sebagian besar pasien asma adalah > 4 minggu (81,5 %), sebagian besar pasien rinitis 2-4 minggu (59,3 %), sebagian besar pasien bronkitis > 4 minggu (62,3 %), dan sebagian besar pasien sinusitis 2-4 minggu (72,4 %). Stratifikasi jumlah minggu bebas gejala berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran nafas (P=0.000). Sedangkan jika berdasarkan komorbiditas terdapat perbedaan yang signifikan (P=0,000) antara keberadaan gejala dermatitis atopik,

urtikaria, dan gangguan pencernaan dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama) pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 3. Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran nafas dan jenis komorbiditas

Jumlah minggu bebas gejala	Distribusi diagnosis alergi saluran nafas								Distribusi diagnosis komorbiditas (selain alergi saluran nafas)						
	Asma		Rinitis		Bronkitis		Sinusitis		Dermatitis atopik		Urtikaria		Gangguan pencernaan		
	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	
Kurang dari 1 minggu	n	109	45	88	66	78	76	154	0	0	154	152	2	153	1
	%	9,8	4,3	5,5	11,8	6,3	8,1	7,4	0,0	0,0	100,0	7,1	7,7	7,1	8,3
Antara 1 minggu sampai 2 minggu	n	18	14	2	30	10	22	15	17	32	0	22	10	30	2
	%	1,6	1,3	0,1	5,4	0,8	2,3	0,7	22,4	1,6	0,0	1,0	38,5	1,4	16,7
Antara 2 minggu sampai 4 minggu	n	266	136	71	331	145	257	347	55	402	0	388	14	393	9
	%	23,9	12,9	4,4	59,3	11,8	27,3	16,6	72,4	19,9	0,0	18,1	53,8	18,2	75,0
Lebih 4 minggu	n	722	861	1452	131	996	587	1579	4	1583	0	1583	0	1583	0
	%	64,8	81,5	90,0	23,5	81,0	62,3	75,4	5,3	78,5	0,0	73,8	0,0	73,3	0,0
P		0,000		0,000		0,000		0,000		0,000		0,000		0,000	

Tabel 4. Distribusi tingkat kepuasan orang tua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran nafas dan komorbiditas

Tingkat kepuasan orang tua pasien	Distribusi diagnosis alergi saluran nafas								Distribusi diagnosis komorbiditas (selain alergi saluran nafas)						
	Asma		Rinitis		Bronkitis		Sinusitis		Dermatitis atopik		Urtikaria		Gangguan pencernaan		
	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	
Rendah	N	127	59	90	96	88	98	169	17	32	154	174	12	183	3
	%	11,4	5,6	5,6	17,2	7,2	10,4	8,1	22,4	1,6	100,0	8,1	46,2	8,5	25,0
Sedang	N	266	136	71	331	145	257	347	55	402	0	388	14	393	9
	%	23,9	12,9	4,4	59,3	11,8	27,3	16,6	72,4	19,9	0,0	18,1	53,8	18,2	75,0
Tinggi	N	722	861	1452	131	996	587	1579	4	1583	0	1583	0	1583	0
	%	64,8	81,5	90,0	23,5	81,0	62,3	75,4	5,3	78,5	0,0	73,8	0,0	73,3	0,0
P		0,000		11,4		5,6		5,6		17,2		7,2		10,4	

Tabel 4 menunjukkan bahwa tingkat kepuasan pada sebagian besar orangtua pasien asma adalah tinggi (81,5 %), sebagian besar pasien rinitis sedang (59,3 %), sebagian besar pasien bronkitis tinggi (62,3 %), dan sebagian besar pasien sinusitis sedang (72,4 %). Stratifikasi tingkat kepuasan pasien berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran nafas (P=0,000). Selain itu didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan (P=0,000) antara keberadaan gejala dermatitis atopik, urtikaria, dan

gangguan pencernaan dengan tingkat kepuasan orangtua pasien (dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama) pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 5 menunjukkan bahwa semua pasien yang semula kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berada pada tingkat *moderate-persistent*, pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah membaik menjadi *mild-persistent* (75,4 %), sebagian

besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang membaik menjadi *mild-intermittent* (80,0 %), debu rumah dengan makanan membaik menjadi *mild-intermittent* (69,1 %), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu

rumah+makanan+bulu binatang membaik menjadi *mild-intermittent* (79,06 %). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya (P=0.390).

Tabel 5. Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil tes kulit)

Tingkat perbaikan klinis (kualitas hidup dan frekuensi gejala)	Distribusi jenis alergen penyebab Aaergi				
	Debu rumah	Debu rumah + makanan	Debu rumah + makanan + bulu binatang	Debu rumah + bulu binatang	
<i>Mild-intermittent</i>	n	108	35	1484	104
	%	83,7	74,5	79,6	80,0
<i>Mild-persistent</i>	n	21	12	363	23
	%	16,3	25,5	19,5	17,7
<i>Moderate-persistent</i>	n	0	0	18	3
	%	0,0	0,0	1,0	2,3
	P	0,390			

Tabel 6 menunjukkan bahwa jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama), pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (78,3 %), sebagian besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (70,2 %), debu rumah+makanan jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (75,4 %), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu rumah+makanan+bulu binatang jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (72,4 %). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama (P=0.064).

Tabel 7 menunjukkan bahwa tingkat kepuasan pada sebagian besar orangtua pasien pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah jumlah minggu bebas gejala tinggi (78,3 %), sebagian besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang jumlah minggu bebas gejala antara 1-2 minggu adalah tinggi (70,2 %), debu rumah dan makanan adalah tinggi (70,2 %), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu rumah+makanan+bulu binatang adalah tinggi (75,24 %). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara

distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala dalam 30 hari paska selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama (P=0.459).

Gambar 1 menunjukkan bahwa keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna sebagai komorbiditas tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan klinis gejala alergi saluran nafas (dengan skor berturut-turut $2,8 \pm 0,41$; $2,7 \pm 0,49$; $2,9 \pm 0,29$ dengan P berturut-turut adalah 0,760; 0,074; 0,300). Keberadaan dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, penurunan terjadi dari rerata $26,7 \pm 6,35$ hari menjadi $4,8 \pm 0,43$ hari (turun 22 hari). Keberadaan dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, penurunan terjadi dari rerata $88,9 \pm 21,18$ % menjadi $16,1 \pm 1,04$ % (turun 73 %). Keberadaan urtikaria berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, penurunan terjadi dari rerata $25,3 \pm 8,24$ hari menjadi $12,3 \pm 3,50$ hari (turun 13 hari). Keberadaan urtikaria juga berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, penurunan terjadi dari rerata $84,3 \pm 27,41$ % menjadi $40,5 \pm 11,73$ % (turun 44 %). Keberadaan gejala alergi saluran cerna berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, penurunan terjadi dari rerata $25,2 \pm 8,29$ hari menjadi $13,2 \pm 3,50$ hari (turun 12 hari). Keberadaan gejala

alergi saluran cerna juga berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, penurunan terjadi dari rerata $84,0 \pm 27,60$ % menjadi $44,3 \pm 11,41$ % (turun 40 %). Dari semua gejala komorbiditas alergi saluran nafas (dermatitis atopik,

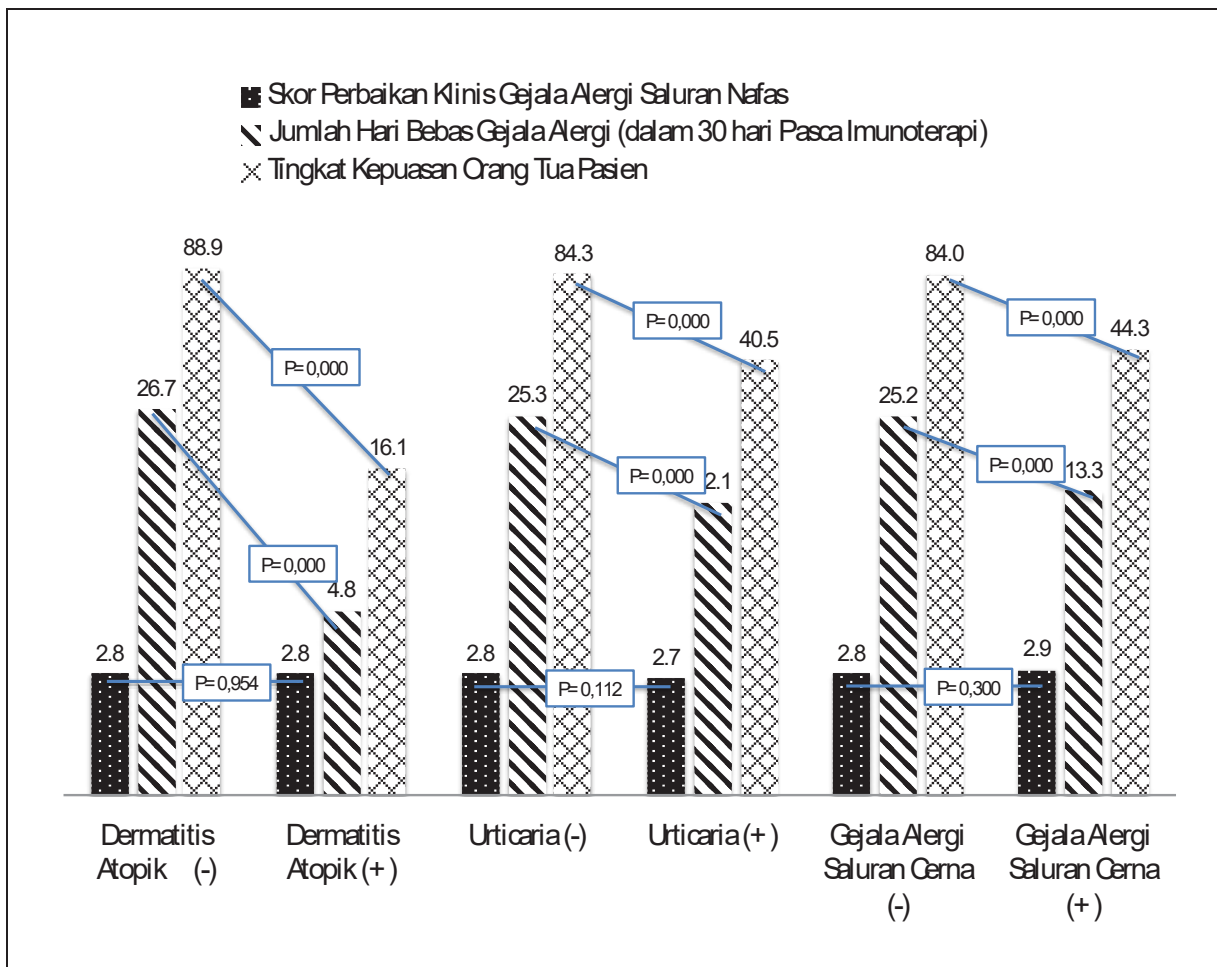
urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna), dermatitis atopik paling besar korelasinya dalam penurunan efikasi dan kepuasan orang tua pasien terhadap program imunoterapi.

Tabel 6. Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil tes kulit)

Jumlah minggu bebas gejala	Distribusi jenis alergen penyebab alergi				
	Debu rumah	Debu rumah + makanan	Debu rumah + makanan + bulu binatang	Debu rumah + bulu binatang	
Kurang dari 1 minggu	n	10	2	139	3
	%	7,8	4,3	7,5	2,3
Antara 1 minggu sampai 2 minggu	n	0	0	27	5
	%	0,0	0,0	1,4	3,8
Antara 2 minggu sampai 4 minggu	n	18	12	348	24
	%	14,0	25,5	18,7	18,5
Lebih 4 minggu	n	101	33	1351	98
	%	78,3	70,2	72,4	75,4
	P	0,064			

Tabel 7. Distribusi tingkat kepuasan orangtua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* paska imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil tes kulit)

Tingkat kepuasan orang tua pasien	Distribusi jenis alergen penyebab alergi				
	Debu rumah	Debu rumah + makanan	Debu rumah + makanan + bulu binatang	Debu rumah + bulu binatang	
Rendah	n	10	2	166	8
	%	7,8	4,3	8,9	6,2
Sedang	n	18	12	348	24
	%	14,0	25,5	18,7	18,5
Tinggi	n	101	33	1351	98
	%	78,3	70,2	72,4	75,4
	P	0,459			



Gambar 1. Pengaruh dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna pada anak dengan penyakit alergi saluran nafas tingkat *moderate-persistent* yang mendapatkan imunoterapi alergen debu rumah dalam skor perbaikan gejala alergi saluran nafas, jumlah hari bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

PEMBAHASAN

Imunoterapi merupakan solusi yang efektif untuk pasien alergi dengan gejala di saluran nafas yang sensitif terhadap alergen debu rumah. Banyak hasil meta-analisis yang menunjukkan bahwa imunoterapi efektif untuk alergi debu rumah dengan gejala saluran nafas.⁹⁻¹¹ Masalahnya, alergen penyebab timbulnya gejala alergi pada anak pada umumnya adalah multi jenis, demikian juga gejala klinis yang ditimbulkannya, bisa terjadi pada multi organ.^{4,5} Satu jenis alergen penyebab dapat menimbulkan gejala klinis multi organ. Demikian juga sebaliknya, gejala klinis tunggal dapat disebabkan oleh alergen penyebab yang multi jenis.⁵⁻⁷ Hal itu menyebabkan sulit bagi orang tua mengenali kekambuhan gejala alerginya disebabkan oleh alergi debu rumah atau bukan.¹⁹ Orangtua pasien dapat menganggap imunoterapi yang diberikan tidak efektif karena anaknya masih sering timbul gejala alerginya, padahal bisa jadi kekambuhan itu bukan disebabkan oleh alergen debu, tetapi oleh alergen yang lain.

Didapatkan hasil temuan baru yaitu keberadaan dermatitis atopik, urtikaria dan gejala saluran nafas pada pasien alergi debu rumah yang mendapatkan imunoterapi akan menurunkan efektivitas tatalaksana alergi yang diukur dari jumlah hari bebas gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua (Gambar 1). Implikasi penting dari hasil penelitian ini adalah bahwa dokter yang memberikan imunoterapi tidak hanya fokus pada gejala yang timbul akibat alergen debu rumah (gejala saluran nafas) tetapi juga harus fokus pada gejala alergi di luar saluran nafas (Tabel 1 dan Tabel 2). Pada umumnya gejala utama alergi debu rumah terjadi pada saluran nafas seperti asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis, sedangkan gejala yang terjadi pada kulit dan saluran cerna biasanya disebabkan oleh alergi makanan.^{4,15,19} Implikasi penting hasil penelitian ini bagi orangtua adalah mereka tidak boleh menganggap keberhasilan tatalaksana alergi (debu rumah disertai alergi lainnya) hanyalah mengendalikan alergi debu saja tanpa mengendalikan paparan alergen lain, yaitu makanan dan bulu binatang.^{21,22}

Tabel 3 dan Tabel 4 menunjukkan fakta bahwa walaupun keberadaan dermatitis atopik berpengaruh kuat pada jumlah hari/minggu bebas gejala (100 % jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan tingkat kepuasan orangtua pasien (100 % tingkat kepuasan orangtua rendah). Namun sensitivitas anak terhadap makanan tidak berpengaruh pada tingkat perbaikan klinis (Tabel 5), jumlah hari/minggu bebas gejala (Tabel 6), maupun tingkat kepuasan pasien (Tabel 7). Walaupun literatur menunjukkan paparan makanan dapat menimbulkan kekambuhan dermatitis atopik,^{21,22} fakta ini menunjukkan bahwa pada umumnya orang tua pasien pada penelitian ini mampu mengendalikan makanan sebagai faktor penyebab timbulnya gejala dermatitis atopik, sehingga ada faktor lain yang belum bisa dikendalikan, yaitu aspek perawatan kulit pasien. Oleh karena itu para dokter dan orang tua dalam kasus dermatitis atopik ini seharusnya tidak fokus hanya pada upaya eliminasi alergen penyebab tetapi seharusnya juga pada perawatan kulit sesuai pedoman tatalaksana dermatitis atopik.²³

Pengaruh yang lebih rendah pada jumlah minggu bebas gejala dan tingkat kepuasan orangtua pasien, (Tabel 3 dan Tabel 4) juga didapatkan bahwa keberadaan urtikaria berpengaruh sedikit pada jumlah hari/minggu bebas gejala (7,7 % jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan berpengaruh sedang pada tingkat kepuasan pasien (46,2 % tingkat kepuasan orang tua rendah), sedangkan keberadaan gejala saluran cerna berpengaruh sedikit pada jumlah minggu bebas gejala (8,5 % jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan tingkat kepuasan pasien (23,0 % tingkat kepuasan orang tua rendah).

Tatalaksana urtikaria pada anak cukup kompleks dan harus berdasarkan penyebabnya. Penyebab urtikaria tidak hanya alergi, tetapi dapat juga autoimun, infeksi, dingin, panas, tekanan, dan olahraga (*exercise*).^{24,25} Pasien dan orangtua pada umumnya menganggap kekambuhan urtikaria disebabkan oleh alergi. Literatur menunjukkan paparan makanan dan alergen lainnya (bulu binatang) dapat menimbulkan kekambuhan urtikaria,^{21,22} tetapi fakta yang ada pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada umumnya orang tua pasien pada penelitian ini mampu mengendalikan paparan alergen makanan dan bulu binatang sebagai faktor penyebab timbulnya gejala urtikaria, sehingga sangat mungkin ada faktor lain yang belum bisa dikendalikan, misalnya infeksi, dingin, panas, tekanan, dan olahraga (*exercise*).^{24,25}

Manifestasi gejala alergi pada saluran cerna khususnya alergi makanan meliputi emesis, mual, diare, nyeri perut, disfagia, sembelit, enteropati, dan

kegagalan tumbuh. Alergi makanan diklasifikasikan berdasarkan keterlibatan antibodi IgE, non-IgE, maupun campuran IgE, dan non IgE. Eliminasi makanan dari diet harian adalah standar perawatan saat ini, dan hal ini sulit dipatuhi oleh pasien, dengan akibat berulangnya gejala. Terapi masa depan akan difokuskan pada reintroduksi makanan secara bertahap melalui imunoterapi makanan per-oral, sublingual, atau epikutaneus. Makanan hipoalergenik yang dimodifikasi, dan modifikasi mikrobiota usus merupakan pendekatan tambahan untuk tatalaksana gangguan gastrointestinal oleh karena alergi makanan.²⁶ Literatur menunjukkan selain paparan alergen makanan, paparan bahan non alergenik sebagai komponen dari makanan (misalnya: pengawet, pemanis, pewarna buatan, dan lain-lain) juga dapat menimbulkan gejala saluran cerna,^{21,22} dan fakta yang ada pada penelitian ini menunjukkan bahwa sangat mungkin sebagian orang tua pasien tidak mampu mengendalikan bahan pengawet, pemanis, pewarna buatan, dan lain-lain yang ada pada makanan tersebut sehingga sebagian orang tua merasa gejala alerginya tidak mereda.²⁷ Efektivitas imunoterapi dalam mengendalikan gejala alergi dan tingkat kepuasan masyarakat terhadap imunoterapi sangat penting dalam rangka penuntasan pemberian imunoterapi pada anak alergi.^{13-17,28}

Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna sebagai komorbiditas tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran nafas, tetapi menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua pasien. Penanganan dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna dengan baik dan tuntas, akan meningkatkan jumlah hari/minggu bebas gejala dan kepuasan orangtua pasien sehingga dapat menurunkan angka *dropout* imunoterapi.

KEPUSTAKAAN

1. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9): 691–706.
2. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, *et al*. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis in children sensitized to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 174(3-4): 183-9.
3. Lim FL, Hashim Z, Than LT, Said MD, Hashim H, Norback D. Asthma, airway symptoms and

- rhinitis in office workers in Malaysia: associations with house dust mite (hdm) allergy, cat allergy and levels of house dust mite allergens in office dust. *PLoS One* 2015; 10(4): 1-21.
4. A R, Baranwal AK. Child with allergies or allergic reactions. *Indian J Pediatr* 2018; 85(1): 60-65.
 5. Devdas JM Mckie C, Fox AT, Ratageri VH. Food allergy in children: an overview. *Indian J Pediatr* 2018; 85(5): 369-74.
 6. Gray CL, Levin ME, Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J* 2017; 107(10): 904-9
 7. Calderón MA, Kleine TJ, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, *et al.* House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(6): 843-55.
 8. Horak F. Respiratory allergies in children and adolescents: the role of component-resolved diagnosis and specific immunotherapy. *Wien Med Wochenschr* 2015; 165(17-18): 347-53.
 9. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, *et al.* Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1): 79-85.
 10. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): 1-90
 11. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma* 2014; 51(1): 29-33.
 12. Saporta D. Efficacy of sublingual immunotherapy versus subcutaneous injection immunotherapy in allergic patients. *J Environ Public Health* 2012; 6: 1-6
 13. Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Al-Herz W. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(3): 514-7
 14. Hommers L, Ellert U, Scheidt-Nave C, Langen U. Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Public Health* 2007; 17: 278-84
 15. Gelincik A, Demir S, Olgaç M, İşsever H, Khishigsuren B, Özşeker F, *et al.* High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(6): 78-84.
 16. Roger Reig A, Ibero Iborra M, Carrillo Díaz T, López Abad R, Sánchez Moreno V, Álvarez Nieto J, *et al.* Perceived efficacy and satisfaction of patients with subcutaneous hypoallergenic high-dose house dust mite extract. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49 (3):100-5.
 17. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence* 2017; 4(11): 63-70
 18. Wyrzykowska N, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients in relation to quality of life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47(1): 5-9
 19. Flatin MC, Ade S, Hounkpatin SH, Ametonou B, Vodouhe UB, Adjibabi W. Symptoms of allergic rhinitis in Parakou, Benin: Prevalence, severity and associated factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018; 135(1): 33-6.
 20. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, *et al.* House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 19(1): 1-22
 21. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(5): 423-9.
 22. Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Cho SM, Ahn A. Clinical efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2016; 57(6): 1420-6.
 23. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the joint task force practice parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4S): S49-S57.
 24. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urtikaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54(1): 88-101.
 25. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, *et al.* Clinical practice guideline for diagnosis and management of urtikaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34(3): 190-200
 26. Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol*

Hepatol 2017; 14(4): 241-57

27. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, *et al.* Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. *J Physiol Biochem* 2018;74(1): 69-83.
28. Hankin CS, Lockey RF. Patient characteristics associated with allergen immunotherapy initiation and adherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1): 46–48, 48.e1–3.