

The Corelation between Clinical Manifestations and Interleukin 4 Serum Level in Rhinitis Allergic Patient

Korelasi Antara Manifestasi Klinis dan Kadar Serum Interleukin 4 (Il-4) pada Penderita Rinitis Alergi

Reni Herlinawati¹, Asti Widuri², Rizki Parlingungan R¹, Eka Fitri Maharani¹, Yesi Novia A¹.

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Departemen THT Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Jalan Lingkar Selatan, Tamantirto, Kasihan, Yogyakarta, 55183

Email: reniherlinawati30@gmail.com

Abstract

Allergic rhinitis accured of exposure to allergens in the nasal mucosa causing arrival of macrophages or monocytes as antigen percenting cell (APC). macrophages stimulating Th2 to secrete cytokines such as Interleukin 4, 5, 9, 10, 13, and GM-CSF which causes the formation of immunoglobulin E, which will stimulate releasing inflammatory mediators such as histamine, tryptase, and bradykinin that causing symptoms of allergic rhinitis such as runny nose, itchy nose, and blocakaged nose. levels of IL-4 can be detected by examination of specific serum. The purpose of this research is to know the corelation between clinical manifestations and interleukin 4 serum level in rhinitis allergic patient in Faculty of Medicine and Health Science of Muhammadiyah University of Yogyakarta.

Design of this research project is observational cross sectional. Research subjects are 40 students from 2010, 2011, and 2012 generation in Faculty of Medicine and Health Science of Muhammadiyah University of Yogyakarta. This research was conducted on September 2012 until March 2013 with collecting the questioner that appropriate with ARIA to determine the clinical manifestaion of rhinitis alergi and then check the interleukin 4 serum level.

Result of the research according to spearman test analysis showed that there is no corelation between clinical manifestations and interleukin 4 serum level in rhinitis allergic patient in Faculty of Medicine and Health Science of Muhammadiyah University of Yogyakarta ($P=0,780$).

Keywords : interleukin 4, clinical manifestation of rhinitis alergi , university students, questionare

Abstrak

Rinitis alergi terjadi karena adanya alergen yang terpapar di mukosa hidung yang menyebabkan datangnya makrofag atau monosit sebagai antigen presenting cell (APC). Makrofag merangsang Th2 untuk mengeluarkan berbagai sitokin seperti Interleukin 4, 5, 9, 10, 13, dan GM-CSF yang menyebabkan terbentuknya Imunoglobulin E yang akan memicu keluarnya berbagai mediator inflamasi seperti histamin, triptase, dan bradikinin sehingga menimbulkan berbagai gejala rinitis alergi seperti hidung berair, hidung gatal, dan hidung buntu. Kadar IL-4 dapat dideteksi melalui pemeriksaan serum spesifik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin (IL4) pada penderita rinitis alergi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (FKIK UMY).

Desain penelitian adalah observasional cross sectional dengan Subyek penelitian adalah mahasiswa angkatan 2010, 2011, 2012 FKIK UMY sebanyak 40 orang. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2012 – Maret 2013 dengan mengumpulkan kuesioner yang menggunakan dasar ARIA untuk penentuan manifestasi klinik rinitis alergi dan selanjutnya dicek kadar serum IL-4.

Hasil penelitian menurut analisa korelasi dari spearman menunjukkan tidak ada korelasi antara manifestasi klinis rinitis alergi dengan kadar serum IL-4 penderita rinitis alergi ($p=0,780$).

Kata kunci : interleukin 4, manifestasi klinik rinitis alergi, mahasiswa , kuesioner

Pendahuluan

Rinitis alergi merupakan suatu kumpulan gejala kelainan hidung yang disebabkan proses inflamasi yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) akibat paparan alergen pada mukosa hidung.¹ Menurut World Health Organization (WHO) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008, gejala rinitis alergi meliputi hidung gatal, bersin berulang, cairan hidung yang jernih dan hidung tersumbat yang bersifat hilang timbul atau reversibel secara spontan atau dengan pengobatan.²

Rinitis alergi menjadi masalah kesehatan global, yang mempengaruhi sekitar 10 hingga 25% populasi.³ Pada negara maju prevalensi rinitis alergi lebih tinggi seperti di Inggris mencapai 29%, di Denmark sebesar 31,5%, dan di Amerika berkisar 33,6%.⁴ Menurut International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC, 2006), Indonesia bersama-sama dengan negara Albania, Rumania, Georgia

dan Yunani memiliki prevalensi rinitis alergi yang rendah yaitu kurang dari 5%.⁵

Rinitis alergi umumnya bukan penyakit yang fatal tetapi gejalanya dapat mempengaruhi status kesehatan seseorang dan menurunkan kualitas hidup penderita. Penyakit ini juga menurunkan produktifitas kerja, waktu efektif kerja, dan prestasi sekolah. Dampak secara ekonomi di Amerika mencapai 3 juta dolar dan tambahan 4 juta dolar akibat komplikasi yang terjadi seperti otitis dan asma.³

RA merupakan suatu penyakit yang bisa didasari riwayat atopi maupun tidak. Jadi secara tidak langsung penyakit ini biasanya didapat seseorang dari lahir. Namun, manusia tetap makhluk yang sempurna dimata Allah, alangkah baiknya kita mengambil hikmah dari adanya penyakit ini, diantaranya: penyakit sebagai penghapus dosa dan keslahan. Sebagaimana disebutkan dalam Q.S Asy-Syuura :30. "Dan apa saja musibah yang menimpamu maka adalah disebabkan

perbuatan tanganmu sendiri, dan Allah memaafkan sebagian besar (dari kesalahan-kesalahanmu). 2) Penyakit juga merupakan nikmat dan anugerah. Karena Allah menguji kita berarti Allah menyayangi kita. Sehingga cobaan itu merupakan nikmat Allah yang hendaaknya disyukuri. Sebagaimana disebutkan pada salah satu hadist yang diriwayatkan oleh Ibnu Majah “Dan sesungguhnya salah seorang diantara mereka benar-benar merasa gembira karena mendapat cobaan, sebagaimana salah seorang diantara kalian merasa gembira karena mendapat kelapangan.”

Penegakan diagnosis rinitis alergi berdasarkan tampilan klinik yang muncul pada penderita yang dapat kita peroleh dari anamnesis yang dilakukan. Berbagai manifestasi klinik yang perlu ditanyakan diantaranya adalah adanya rhinore (cairan hidung yang bening encer), bersin berulang dengan frekuensi lebih dari 5 kali setiap kali serangan, hidung tersumbat baik menetap atau hilang timbul, rasa gatal di hidung, telinga atau daerah langit-langit,

mata gatal, berair atau kemerahan, hiposmia atau anosmia (penurunan atau hilangnya ketajaman penciuman) dan batuk kronik. Ditanyakan juga apakah ada variasi diurnal (serangan yang memburuk pada pagi hari sampai siang hari dan membaik saat malam hari). Frekuensi serangan dan pengaruh terhadap kualitas hidup perlu ditanyakan. Manifestasi penyakit alergi lain sebelum atau bersamaan dengan rinitis, riwayat atopi di keluarga, faktor pemicu timbulnya gejala, riwayat pengobatan dan hasilnya adalah faktor-faktor yang tidak boleh terlupakan.⁶

Pemeriksaan hidung (rinoskopi anterior) rinitis alergi harus memperhatikan adanya edema dari konka media atau inferior yang diliputi sekret encer bening, mukosa pucat, dan edema. Perhatikan juga keadaan anatomi hidung lainnya seperti septum nasi dan kemungkinan adanya polip nasi.⁶

Pemeriksaan penunjang lainnya untuk menegakan diagnosis rinitis alergi adalah dengan skin prick test (SPT), IgE

serum total, IgE serum spesifik, pemeriksaan sitologis atau histologis, tes provokasi hidung, dan foto polos sinus paranasal atau Computed tomography (CT) scan.⁷

Imunitas penderita rinitis alergi mengalami ketidakseimbangan sel Th1 dan Th2, dimana terjadi dominasi Th2 yang menghasilkan cytokines terutama interleukin 4 (IL-4).(Romagnani, 2004). Kadar serum IL-4 dapat kita peroleh melalui pengecekan serum menggunakan metode Radio Allergosorbent Test (RAST) atau Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).⁸

Hingga saat ini, untuk menegakan diagnosis rinitis alergi, klinisi menggunakan gabungan dari data anamnesis mengenai manifestasi klinik dan dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang lainnya salah satunya adalah uji serum spesifik. Untuk itulah, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara skor gejala rinitis alergi dibanding dan kadar serum IL 4.

Metode

Penelitian dilakukan untuk menguji adanya korelasi antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin 4 (IL4) pada penderita rinitis alergi. Rancangan penelitian ini menggunakan metode observasional, sedangkan desain penelitiannya menggunakan desain *cross sectional*. Populasi yang digunakan dalam penelitian adalah semua mahasiswa dengan manifestasi klinik rinitis alergi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (FKIK UMY).

Sampel yang diuji adalah empat puluh orang mahasiswa dengan manifestasi klinik rinitis alergi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagai kriteria inklusi adalah mahasiswa FKIK UMY dengan riwayat hidung beringsus, sering bersin, dan hidung buntu yang mengisi form kuesioner rinitis alergi, serta mahasiswa yang

bersedia bekerja sama dan mengikuti alur penelitian yang dibuktikan dengan penandatanganan *informed consent*. Adapun mahasiswa dengan konsumsi obat antihistamin, kortikosteroid, dan aspirin, mahasiswa yang menderita penyakit lain seperti infeksi saluran pernafasan atas (ISPA), dan mahasiswa yang mempunyai riwayat alergi pada organ lain dikeluarkan dari sampel penelitian.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah skor gejala rinitis alergi, sedangkan variabel terikat adalah kadar serum interleukin 4.

Bahan yang digunakan adalah serum penderita yang berasal dari mahasiswa dengan manifestasi klinik rinitis alergi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah satu unit kit ELISA IL-4 digunakan sebagai media

pemeriksaan kadar interleukin 4. Satu unit laptop, *informed consent* sebagai surat pernyataan kebersediaan responden sebagai sampel dalam penelitian ini, dan form kuesioner manifestasi klinik rinitis alergi.

Penelitian ini telah dilaksanakan di laboratorium biokimia Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan Oktober 2012 sampai Maret 2013.

Pelaksanaannya dimulai dengan melakukan *screening* terhadap penderita rinitis alergi. Populasi target diberi penjelasan, dan diminta untuk mengisi lembar *informed consent* dan kuesioner manifestasi klinik rinitis alergi berdasarkan kriteria WHO. Dari total populasi target sebanyak 469 di ambil empat puluh lima sampel dengan nilai kuesioner tertinggi dan menyatakan kesediannya menjadi responden. Selanjutnya, dari empat puluh lima sampel yang memiliki nilai kuesioner manifestasi

klirik tertinggi hanya empat puluh sampel yang dapat dicek kadar serum interleukin 4 nya dengan metode ELISA. Tahap terakhir, kadar serum interleukin sampel dibandingkan dengan skor kecemasan pada kuesioner skor kecemasan untuk diketahui apakah ada korelasi antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin 4 (IL-4) pada penderita rinitis alergi.

Data yang diperoleh dari variabel manifestasi klinis rinitis alergi berupa data nominal, yang menyatakan jenis rinitis alergi yang diderita subjek penelitian yang terdiri dari rinitis alergi *intermittent*, dan rinitis alergi *persistent*. Data yang diperoleh dari kadar serum IL4 berupa data nominal yang menyatakan kondisi serum interleukin 4 subjek penelitian normal atau meningkat.

Data yang diperoleh diuji dengan *Statistical Package for the Social Sciences*(SPSS) 17for windows
7. Pengolahan data diawali dengan

melakukan uji kemaknaan hubungan variabel penelitian. Pengolahan data dimulai dengan menghitung skor instrumen penelitian yang nantinya akan digunakan untuk perhitungan statistik. Selanjutnya data yang diperoleh diuji nilai kenormalan dengan cara analitik berupa uji Shapiro-Wilk, dan diuji hipotesis dengan *Person test* jika data berdistribusi normal atau *spearman test* jika data tidak berdistribusi normal.

Penelitian ini berpedoman pada prinsip etika penelitian antara lain tidak membahayakan subyek, menghargai kerahasiaan, dan memperlakukan subyek secara adil. Setiap subyek telah mendapat penjelasan mengenai tujuan penelitian, prosedur penelitian, manfaat penelitian serta jaminan terhadap kerahasiaan informasi yang diberikan subyek kepada peneliti.

Hasil Penelitian

A. Karakteristik sampel

Subyek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta angkatan 2010, 2011, dan 2012 yang memiliki manifestasi klinik rinitis alergi. Jumlah sampel dalam penelitian ini didapatkan 40 orang yang menderita rinitis alergi yang diambil dari sekitar 500 orang mahasiswa.

Pada penelitian ini telah dilakukan survei pendahuluan dengan menggunakan uji kuesioner untuk mengetahui klasifikasi rhinitis alergi pada 40 orang mahasiswa dengan manifestasi rinitis alergi dan dilanjutkan dengan melakukan pengecekan kadar serum IL-4. Dari hasil tersebut, peneliti membagi menjadi tiga angkatan yaitu pada mahasiswa FKIK angkatan 2010 (19 orang), angkatan 2011 (13 orang), angkatan 2012 (8 orang). Dari tiga angkatan tersebut, terdiri dari laki-laki sebanyak 11 orang dan perempuan sebanyak 29 orang.

Tabel 1. Karakteristik umum

No	Variabel	Karakteristik	n (jumlah)	%	Total
1	Jenis kelamin	Laki-laki	9	24,30	37
		Perempuan	28	75,70	
2	Riwayat atopi	Ya	30	81,10	37
		Tidak	7	18,90	
3	Riwayat keluarga	Ya	19	51,40	37
		Tidak	18	48,60	
4	Kadars serum IL-4	Normal	33	89,20	37
		Meningkat	4	10,20	
5	Jenis rinitis	<i>Intermittent</i>	21	56,80	37
		<i>Persistent</i>	16	43,20	
6	Kelompok rinitis alergi	<i>Mild intermittent</i>	9	24,30	37
		<i>Moderate intermittent</i>	9	24,30	
		<i>Severe intermittent</i>	3	8,10	
		<i>Mild persistent</i>	7	18,90	
		<i>Moderate persistent</i>	5	13,50	
		<i>Severe persistent</i>	4	10,8	

Pada tabel 1 tersebut menunjukkan gambaran karakteristik umum subyek penelitian yang dikelompokkan berdasarkan hal-hal yang mempengaruhi rinitis alergi. Pada kelompok jenis kelamin terdapat 28 mahasiswa perempuan (75,70%) dan 9 mahasiswa laki-laki (24,30%). Pada kelompok yang memiliki riwayat atopi terdapat 30 siswa (81,10%) yang tidak memiliki riwayat atopi yaitu 7 siswa (18,90%). Pada riwayat keluarga diketahui bahwa mahasiswa yang memiliki faktor resiko dari riwayat keluarga sebanyak 19 siswa (51,40%) dan yang tidak memiliki faktor resiko riwayat keluarga sebanyak 18 siswa (48,60%). Dari hasil pemeriksaan juga didapatkan

data kadar IL-4 serum. Pada mahasiswa yang memiliki kadar IL-4 normal sebanyak 33 orang (89,20%) sedangkan mahasiswa yang memiliki kadar IL-4 meningkat adalah 4 orang (10,20%). Pada karakteristik manifestasi klinik rinitis alergi didapatkan hasil yaitu mahasiswa dengan jenis rinitis alergi *intermittent* sebanyak 21 orang (56,80%) dan *persistent* sebanyak 16 orang (43,20%), sedangkan berdasarkan penggolongan lain, didapatkan rinitis alergi *mild intermittent* 9 orang (24,30%), manifestasi klinik rinitis alergi *moderate intermittent* 9 orang (24,30%), manifestasi klinik *severe intermittent* 3 (8,10%), manifestasi klinik rinitis alergi *mild persistent* 7 orang (18,90%), manifestasi klinik rinitis alergi *moderate persistent* 5 orang (13,50%) , sedangkan manifestasi klinik rinitis alergi *severe persistent* sebanyak 4 orang (10,80%).

B. Hasil uji normalitas variabel

Uji normalitas shapiro wilk menunjukkan nilai signifikansi di bawah 0,05 (0,000 dan 0,024) sehingga dapat dikatakan distribusi ke dua sampel tidak normal.

Uji normalitas penting untuk menentukan uji hipotesisi yang akan digunakan selanjutnya. Pada uji korelasi dengan data tidak berdistribusi normal, uji yang digunakan adalah uji Spearman.

B. Hasil uji hipotesis korelasi

Tabel 2. Hasil uji hipotesis korelasi (Spearman)

Variabel 1	Variabel 2	r	p
Jenis rinitis alergi	Kadar serum IL4	0,047	0,780
n = 37			

Pada tabel tersebut didapatkan hasil yaitu terdapat nilai korelasi (0,047) antara skor gejala rinitis alergi dengan kadar serum IL4 setelah diuji dengan Spearman tes, juga didapatkan hasil nilai signifikansi adalah $P = 0,780$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara skor

gejala rinitis alergi dengan kadar serum IL4 karena $P > 0,05$.

Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan ketidaksesuaian dengan beberapa penelitian sebelumnya, seperti penelitian yang dilakukan Mei-Ping Lu dan rekan pada tahun 2008 hingga 2011 di Rumah Sakit Universitas Kedokteran Nanjing, Cina dengan judul *Association Study on IL-4, IL-13 and IL-4RA Polymorphisms in Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population* Association Study on IL-4, IL-13 and IL-4RA Polymorphisms in Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan bahwa polimorfisme C - 590T di IL-4 dapat menyebabkan kerentanan terhadap terjadinya sensitifitas pada penderita rinitis alergi persisten di Cina dengan nilai $p = 0,001$. (Mei-Peng Lu, dkk, 2008). Hal tersebut tidak sesuai dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan tidak

adanya korelasi positif antara kadar serum interleukin-4 dengan manifestasi klinis rinitis alergi.

Penelitian ini juga tidak sesuai dengan judul penelitian *Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon- γ production in primary culture: responses of subjects with allergic rhinitis and normal control* yang dilakukan oleh M Imada, dkk. pada tahun 1995 di Universitas Manitoba, Winnipeg, Kanada, menunjukkan terdapat peningkatan IL-4 yang lebih tinggi terhadap penderita rinitis alergi dibandingkan orang sehat. (M. Imada, dkk, 1995)

Penelitian lain yang berhubungan namun memiliki ketidaksesuaian dengan penelitian ini adalah penelitian yang dilakukan bagian anak rumah sakit nasional Minami-Kyoto Jepang tahun 1995 oleh Ohshima, dkk dengan judul *Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic disorders*. Hasil penelitian tersebut menyatakan

pengukuran serum IL - 4 dan sCD23 sangat membantu dalam pemeriksaan pasien alergi pada masa bayi dan anak usia dini. (Ohsima, dkk, 1995)

Penelitian tahun 2006 yang dilakukan Liu J, dkk dari bagian Otorhinolaryngology Rumah sakit Tongji, Cina dengan judul *Regulation of the expression of interleukin-4 and interleukin-5 by the signal pathway of PKC-NF-kappaB in T lymphocyte of allergic rhinitis* juga memiliki ketidaksesuaian dengan penelitian ini, hasil penelitian tersebut adalah protein kinase C (PKC) limfosit T penderita rinitis alergi aktif meningkatkan ekspresi IL - 4 dan IL - 5 yang dapat dimediasi dengan mengaktifkan *nuclear factor-kappaB* (NF-kappaB) . Aktivasi PKC- NF - kappaB melalui jalur limfosit T NF - kappaB mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis rinitis alergi.(Liu J, dkk, 2006).

Berdasarkan hasil berbagai penelitian sebelumnya yang telah diuraikan di atas, hipotesis yang diajukan adalah terdapatnya korelasi positif antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin 4 (IL-4) penderita rinitis alergi. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat korelasi positif antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin 4 penderita rinitis alergi dengan $P = 0,780$, yang menunjukkan ketidak bermaknaan yang cukup besar berdasarkan statistik.

Tidak bermaknanya penelitian ini secara klinisdisebabkan oleh berbagai kemungkinan, seperti jumlah sampel yang kurang atau cakupan tempat pengambilan sampel penelitian yang terlalu sempit.

Jadi dalam penelitian ini hipotesis bahwa terdapat korelasi positif antara manifestasi klinis dengan kadar serum IL-4 penderita rinitis alergi tidak sesuai dengan hasil penelitian yang didapat.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Tidak terdapat korelasi positif antara manifestasi klinis dan kadar serum interleukin 4 pada penderita rinitis alergi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY. ($p = 0,677$).

Saran

Pada penelitian ini, masih terdapat kekurangan yang harus diperbaiki untuk penelitian yang selanjutnya, antara lain:

1. Perlunya dilakukan penelitian dengan cakupan tempat yang lebih luas.
2. Perlunya dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih banyak.

Daftar Pustaka

1. Cummings CW. 2005. Allergic Rhinitis. Dalam Cummings CW, Flint PW et al editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 4th Ed Vol 1 (hlm. 63-351). Philadelphia: Elsevier.
2. ARIA -World Health organisation initiative. 2008. allergic rhinitis and its

impact on asthma. J allergy clinical immunology : S147-S276.

3. Sudarman, K dan Soekardono, S. 1996. Penatalaksanaan Rinitis Alergika. Simposium Penatalaksanaan Penyakit-penyakit Alergi Secara Rasional Yogyakarta.
4. Sudarman K. 2001. *Pengelolaan penyakit rinitis alergi*. Yogyakarta :Simposium pengelolaan penyakit alergi secara rasional. hlm 49-65.
5. P. Demoly, dkk, 2002, Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy :58:672-675.
6. Krouse JH. 2006. Allergic and Nonallergic Rhinitis. Dalam Bailey BJ, Johnson JT et al editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 4th Ed Vol 1 (hlm. 63-351). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Fornadley JA. 2002. Skin Testing in the Diagnosis of Inhalant Allergy. Dalam Krouse JH, Chadwick SJ, et al

- editors. Allergy and Immunology, an Otolaryngologic Approach (hlm. 23-114). Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
8. Leung DYM. 2003. Diagnosis and treatment of allergic disease. Dalam Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeffler SJ. Pediatric allergy: principles and practice, edisi ke-1(hlm. 51-233). Missouri.
 9. Mei-Ping-Lu, dkk, 2011, Association Study on IL4, IL13 and IL4RA Polymorphisms in Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population (online). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087298>, diakses 20 September 2013)
 10. M. Imada, F. Estelle, R. Simons, et al. 1995. Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon- γ production in primary culture responses of subjects with allergic rhinitis and normal control. Immunology, 85: 373-380.
 11. Ohshima Y, dkk, 1995, Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic disorders (online). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582422>, diakses 24 September 2013).
 12. Liu J, dkk, 2006, Regulation of the expression of interleukin-4 and interleukin-5 by the signal pathway of PKC-NF-kappaB in T lymphocyte of allergic rhinitis (online). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16722389>, diakses 24 September 2013).