

Literatur Review

PENANGANAN RINITIS ALERGI PADA KEHAMILAN

Christin Rony Nayoan^{1*}

¹*Departemen IK.THT-KL FK Universitas*

Email Corresponding:

christinnayoan@untad.ac.id
ch.lapadji@gmail.com

Page : 14-21

Kata Kunci :

Obat, Rinitis, Alergi, Hamil, Asma

Keywords:

Medication, Rhinitis, Allergy , Pregnant, Asthma

Article History:

Received: 01-10-2023

Revised: 08-10-2024

Accepted: 09-10-2024

Published by:

Tadulako University,
 Managed by Faculty of Medicine.

Email: fk@untad.ac.id

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
 Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Rinitis alergi (RA) merupakan kelainan pada hidung dengan gejala bersin-bersin, rasa gatal, rhinore dan hidung tersumbat setelah mukosa hidung tepapar alergen yang diperantarai oleh Ig E. RA menimbulkan permasalahan kesehatan secara global dengan angka kejadian RA berkisar 10% - 25% dari populasi dunia. Seorang wanita menderita rinitis alergi disertai dengan kehamilan akan dapat memperburuk keluhan rinitis alergi, gejala menetap atau lambat penyembuhan. Pada wanita hamil dengan rinitis alergi perlu diperhatikan tentang keamanan penggunaan obat, jika menghindari alergen tidak berhasil maka pemberian secara medikamentosa dapat dilakukan untuk mengendalikan gejala. Terdapat beberapa pilihan obat pada wanita hamil dengan RA antara lain antihistamin , nasal saline dan dekonjestan.

ABSTRACT

Allergic rhinitis (RA) is a disorder of the nose with symptoms of sneezing, itching, rhinorrhea and nasal congestion after the nasal mucosa is exposed to an allergen which is mediated by Ig E. RA causes global health problems with the incidence of RA ranging from 10% - 25% of world population. A woman suffering from allergic rhinitis accompanied by pregnancy can worsen allergic rhinitis complaints, the symptoms persist or delayed healing. In pregnant women with allergic rhinitis, it is necessary to pay attention to the safety of using medication. If avoiding allergens does not work, medication can be administered to control symptoms. There are several drug options for pregnant women with RA, including antihistamines, nasal saline and decongestants

PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) merupakan kelainan pada hidung dengan gejala bersin-bersin, rasa gatal, rhinore dan hidung tersumbat setelah mukosa hidung tepapar alergen yang diperantarai oleh Ig E. Rinitis alergi sering dijumpai pada klinik THT dan dapat terjadi pada semua pendeita tidak tergantung pada jenis kelamin, usia, ras, tempat tinggal dengan disertai ataupun tidak disertai faktor pemberat lain.^{1,2}

RA dapat menimbulkan permasalahan kesehatan secara global hal ini dapat dilihat dari angka kejadian RA berkisar 10% - 25% dari populasi dunia. Bahkan kemungkinan angka kejadian ini lebih besar dikarenakan RA sering diremehkan oleh kebanyakan orang dan sebagian besar pasien tidak menyadari menderita RA karena tidak pernah berkonsultasi ke dokter.¹ Di Indonesia angka kejadian RA yang pasti belum diketahui karena beberapa kendala antara lain : sarana dan prasarana yang masih minim, waktu terbatas

dan biaya penelitian yang cukup tinggi. Banyak ditemukan pada penderita kelompok umur anak dan dewasa muda, dibandingkan dengan usia lain sedangkan perbandingan penderita laki-laki dan perempuan tidak dijumpai perbedaan pada usia dewasa.^{1,2}

Jika seorang wanita menderita rinitis alergi disertai dengan kehamilan maka kemungkinan akan dapat memperburuk keluhan rinitis alergi, gejala menetap atau mengalami penyembuhan. Perubahan gejala RA ini sangat tergantung pada banyak faktor yang mempengaruhi misalnya masih terpaparnya alergen dan meningkatnya hormon kehamilan. Pada wanita hamil dengan rinitis alergi perlu diperhatikan tentang keamanan penggunaan obat oleh karena itu sebaiknya sebisa mungkin untuk menghindari pemberian obat. Jika menghindari alergen tidak berhasil maka pemberian secara medikamentosa dapat dilakukan untuk mengendalikan gejala.^{3,4}

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini untuk mengetahui pengaruh RA terhadap kehamilan, pengelolaan RA pada wanita hamil serta keamanan pengobatan RA pada wanita hamil. Sehingga diharapkan kita dapat mengelola pasien RA pada wanita yang sedang hamil dengan baik.

Patofisiologi Rinitis Alergi

Rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi yang diawali dengan fase sensitisasi dan diikuti dengan reaksi alergi. Reaksi alergi terdiri dari dua fase, yaitu reaksi alergi fase langsung atau rapid phase Allergy Reaction (RAFC) yang berlangsung hingga 1 jam setelah terpapar alergen, dan reaksi alergi fase akhir atau Slow Phase Allergy Reaction (RAFL) yang berlangsung hingga 1 jam setelah terpapar alergen. berlangsung 2 hingga 4 jam. puncaknya 6-8 jam (fase hiperaktif) setelah

terpapar dan dapat bertahan hingga 24-48 jam.^{1,2,5}

Selama fase paparan atau sensitisasi alergen awal, makrofag atau monosit yang bertindak sebagai sel penyaji antigen (APC) menangkap alergen, yang kemudian melekat pada permukaan mukosa hidung. Setelah diproses, antigen membentuk fragmen peptida pendek dan bergabung dengan molekul HLA kelas II membentuk kompleks peptida MHC kelas II (Major Histocompatibility Complex), yang kemudian dipresentasikan ke sel T-helper (Th 0). Sel presentasi kemudian melepaskan sitokin seperti interleukin 1 (IL 1), yang mengaktifkan Th0 untuk berproliferasi menjadi Th1 dan Th2. Th2 menghasilkan berbagai sitokin seperti IL 3, IL 4, IL 5 dan IL 13.^{1,2,5}

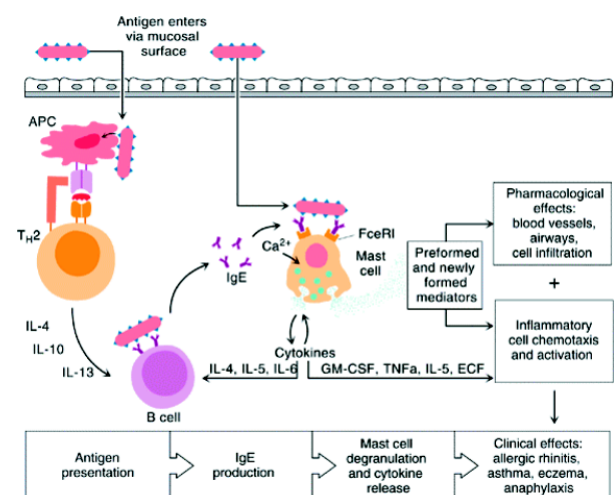
IL 4 dan IL 13 dapat berikatan dengan reseptornya pada permukaan sel limfosit B, yang mengaktifkannya untuk menghasilkan imunoglobulin E (Ig E). IgE dalam aliran darah memasuki jaringan dan berikatan dengan reseptor IgE di permukaan sel mast atau sel basofil (sel mediator), mengaktifkan kedua sel tersebut. Proses ini disebut sensitisasi dan mengarah pada pembentukan sel mediator yang peka. Ketika mukosa yang peka terkena alergen yang sama, dua rantai IgE berikatan dengan alergen spesifik, menyebabkan degranulasi (disintegrasi dinding sel) sel mast dan basofil, dan pembentukan mediator kimia (mediator konduktif) dilepaskan, terutama histamin. Selain histamin, mediator baru yang terbentuk seperti prostaglandin D2 (PGD2), leukotriene D4 (LT D4), leukotriene C4 (LT C4), bradikinin, platelet activating factor (PAF), dan berbagai sitokin juga akan dilepaskan. (IL-3, IL4, IL5, IL6, GM-CSF (faktor perangsang koloni makrofag granulosit) dll. Ini disebut reaksi alergi fase cepat (RAFC).^{1,2,5}

Histamin merangsang reseptor H1 di ujung saraf vidian sehingga menyebabkan hidung gatal dan bersin. Histamin juga menyebabkan hipersekresi kelenjar mukosa dan sel goblet, meningkatkan permeabilitas kapiler, dan menyebabkan rinorea. Gejala lainnya adalah hidung tersumbat akibat vasodilatasi sinusoidal. Histamin tidak hanya merangsang ujung saraf vidian, tetapi juga mukosa hidung, sehingga terjadi pelepasan molekul adhesi antar sel 1 (ICAM 1).^{1,2,5} Dalam RAFC, sel-sel mast juga melepaskan molekul kemotaktik, yang menyebabkan akumulasi eosinofil dan neutrofil di dalam jaringan target. Reaksi ini tidak berhenti di situ; gejalanya menetap dan mencapai puncaknya 6 hingga 8 jam setelah terpapar. RAFL disebabkan oleh peningkatan jenis dan jumlah sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit, neutrofil, basofil, dan miosit pada mukosa hidung, serta sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, dan IL-6. Gambar.1. Granulosit ditandai dengan peningkatan Faktor perangsang koloni makrofag (GM-CSF) dan ICAM 1 dalam sekresi hidung. Munculnya gejala hiperaktif atau hiper responsif hidung disebabkan oleh peran eosinofil, protein kationik eosinofilik (ECP), protein eosinofilik (EDP), protein basa utama (MBP), dan hal ini disebabkan oleh peran mediator inflamasi dari granula tersebut. sebagai eosinofilik peroksidase (EPO). Pada tahap ini, selain faktor spesifik (alergen), iritasi dari faktor nonspesifik juga dapat meningkatkan gejala, seperti asap rokok, bau menyengat, perubahan cuaca, kelembapan tinggi.^{1,2,5}

Alergen dapat masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara, antara lain inhalansia (inhalasi), ingesti (makanan), suntik (obat suntik), dan agen kontak (kontak kulit). Satu alergen dapat mengiritasi beberapa organ target dalam tubuh, menyebabkan gejala yang beragam. Misalnya debu rumah menyebabkan

gejala asma bronkial dan rinitis alergi.^{1,2,5}

Pada wanita hamil tidak ada perbedaan patofisiologi RA dibanding wanita tidak hamil. Tetapi pada kondisi hamil pengumpulan pembuluh darah hidung akibat peningkatan volume darah yang bersirkulasi dan kemungkinan relaksasi otot polos pembuluh darah yang diinduksi progesteron akan meningkatkan hidung tersumbat. Stres yang terkait dengan kehamilan normal pun mungkin memiliki efek serupa. Peningkatan aktivitas kelenjar mukosa hidung yang disebabkan oleh hormonal juga diduga berperan dalam menimbulkan keluhan hidung, sehingga saat kehamilan keluhan hidung tersebut akan makin memberat.⁶

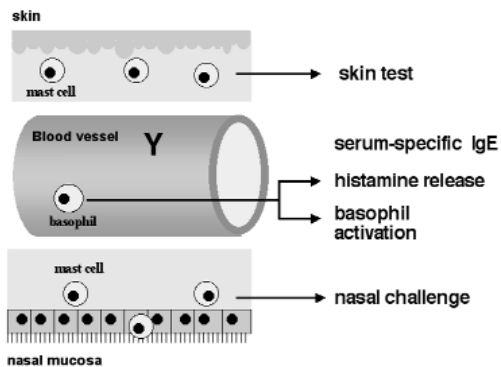


Gambar 1. Patofisiologi rinitis alergika

Penegakan Diagnosis Rinitis Alergika

Diagnosis rinitis alergi ditegakkan berdasarkan hasil riwayat kesehatan dengan gejala seperti bersin, rinorea, gatal-gatal, dan hidung tersumbat. Pemeriksaan fisik menunjukkan selaput lendir bengkak, lembab, pucat, atau pucat dengan sekret encer yang banyak. Hasil yang diperoleh dapat dipastikan dengan tes diagnostik alergi. Ig E biasa

digunakan untuk menilai adanya reaksi alergi pada hidung. Penelitian *in vivo* dan *in vitro* digunakan untuk mendiagnosis langsung rinitis alergi dengan mendeteksi Ig E bebas atau terikat dalam darah. Gambar.2. ^{1,2}



Gambar 2. Diagnosis of IgE-mediated allergy.

Test diagnosis RA yang meliputi test kulit atau test darah atau yang disebut juga sebagai RAST (*Radio Immuno Sorbent Test*) dapat digunakan untuk menegakan diagnosis RA. Pada umumnya test alergi kulit tidak dilakukan selama kehamilan. Hal ini akan memberikan kemungkinan terjadi reaksi anaphylaxis yang ringan. Bila terjadi anaphylaxis selama kehamilan maka dapat mengakibatkan penurunan aliran darah dan oksigen ke kandungan sehingga dapat merugikan janin. Oleh karena itu, test alergi pada umumnya ditunda selama kehamilan walaupun pemeriksaan RAST merupakan alternatif yang aman jika hasil pemeriksaan alergi diperlukan selama kehamilan.^{2,3}

Hubungan Rinitis Alergika , Asma dan Kehamilan

Terdapat kesamaan pengobatan antara penderita rhinitis alergika dan penderita asma. Berdasarkan APWG (*According to the Asthma and Pregnancy Working Group*), pengobatan

yang optimal pada penyakit asma maka akan mengobati juga AR yang dideritanya. Lebih dari 80% orang dewasa yang menderita asma juga mempunyai AR, dan 20% sampai 50% pasien dengan AR mempunyai riwayat hidupnya menderita asma. Pada penelitian prospektif Kaiser-Permanente pada penderita Asma Selama Kehamilan menunjukkan bahwa peningkatan atau pemburukan gejala AR akan berhubungan dengan peningkatan atau pemburukan sakit asma, dan sebaliknya. Sehingga para peneliti menyimpulkan bahwa AR yang diderita selama kehamilan dapat membantu memprediksikan terjadinya sakit asma. Oleh karena itu pada wanita hamil perlu dilakukan perawatan yang lebih intensif terhadap perburukan gejala AR sehingga diharapkan dapat mengontrol penyakit astmanya.^{3,4}

Efek Asma dan RA pada kehamilan

AR yang tidak terkontrol pada wanita hamil dapat memicu penyakit asma atau memperberat penyakit asma. Pada kondisi masa akut penderita asma pada wanita hamil harus mendapatkan perhatian khusus berkaitan dengan penurunan oxygen. Penderita asma yang tidak terkontrol sering dihubungkan dengan resiko komplikasi kematian janin (termasuk preklamsia, perdarahan pervaginam, dan komplikasi persalinan) dan resiko kelahiran bayi yang kurang baik (termasuk kematian perinatal, pertumbuhan intrauterine terganggu, premature, bayi lahir berat badan rendah dan hypoxia neonatal). Sedangkan wanita hamil dengan asma terkontrol dengan baik dan mendapatkan pengobatan yang teratur maka akan dapat mencegah atau menurunkan resiko kematian pada ibu atau anak.^{3,4}

Efek kehamilan pada asma dan AR

"Peraturan ketiga" berlaku pada wanita hamil penderita sakit asma kemungkinan gejala yang akan terjadi yaitu : diperkirakan sepertiga menunjukkan pemburukan gejala sakit asma, sepertiga mengalami penyembuhan, dan sepertiga tidak terjadi perubahan pada asma. Hal yang sama, terjadi pada penderita AR terdapat kemungkinan gejala yang akan terjadi yaitu : AR kronis menetap tanpa terjadi perubahan, terjadi perbaikan, atau terjadi perburukan gejala AR.^{3,4}

Permasalahan serius selama kehamilan adalah pasien yang tidak patuh menggunakan obat-obatan dengan pertimbangan mereka takut akan pengaruh obat-obatan terhadap resiko perkembangan janin. Dari survai nasional secara online, bulan Januari 2003, oleh Harris Internasional terhadap 501 wanita penderita sakit asma, usia 18 sampai 44 tahun kemudian dilakukan pendataan tentang kepedulian dan pendapat mereka tentang penggunaan obat pada kondisi hamil. Kebanyakan wanita mengatakan bahwa mereka mengharapkan kelahiran anaknya yang sehat dengan mengesampingkan kesehatan mereka sendiri.⁴

Pada wanita yang sedang menggunakan jenis obat apapun untuk pengobatan sakit asma, 14% mengatakan bahwa mereka mungkin akan menghentikan penggunaannya selama hamil, dan 15% mengatakan bahwa mereka dengan pasti akan menghentikan penggunaannya. Pada wanita yang pernah hamil, beberapa orang tetap menggunakan pengobatan sakit asma, 39% menghentikan atau mengurangi pemakaiannya dan sepertiga mengobati tanpa berkonsultasi dengan dokter. Sedangkan data khusus tentang Kepedulian penggunaan obat pada penderita RA wanita hamil belum tersedia.⁴

Terapi Rinitis Alergika

Rhinitis Non-allergi pada kehamilan dapat juga terjadi karena peningkatan hormon-hormon kehamilan sehingga menyebabkan hidung buntu, berair dan timbulnya *post nasal drip* pada tenggorokan. Kejadian ini dinamakan "rhinitis kehamilan" seperti halnya rhinitis yang terjadi pada wanita selama siklus menstruasi, pada pasien pubertas, kerusakan sistem endokrin spesifik seperti hypothyroidisme dan akromegali serta pada wanita postmenopause.^{1,2,3}

Rhinitis hormonal persisten atau rhinosinosis biasanya dapat berkembang pada trisemester terakhir kehamilan sesuai dengan peningkatan jumlah tingkat kadar estrogen pada darah dan biasanya gejala rhinitis akan hilang setelah melahirkan. Gejalanya pasien ini mirip dengan rhinitis alergi dan keluhan ini bukan merupakan penyakit alergi secara alami oleh karena itu jangan memberikan obat anti-histamin pada pasien ini.³

Karena terdapat hubungan yang erat antara pengobatan rhinitis alergika dan penderita asma dimana menurut APWG apabila kita mengobati secara optimal penyakit asma maka akan terobati juga AR yang dideritanya. Oleh karena itu perlu dilakukan perawatan yang lebih intensif terhadap perburukan gejala AR sehingga diharapkan akan dapat mengontrol penyakit asma bila diderita wanita hamil.³

Pengobatan Rhinitis Selama Kehamilan

1. Nasal saline.

Rhinitis pada wanita hamil kecenderungan tidak bereaksi terhadap obat anti-histamines atau nasal spray. Kondisi ini nampak untuk merespon sementara untuk nasal saline (air laut), yang aman penggunaannya selama kehamilan (benar-benar bukan obat). Nasal saline banyak tersedia pada apotik,

murah, dan dapat digunakan sesering mungkin jika dibutuhkan. Biasanya 3 sampai 6 semprotan ditempatkan pada setiap lubang hidung dan dibiarkan larutan garam di dalam hidung 30 detik dan kemudian ditiup hidung.^{3,4,7}

2. Anti-Histamines

Anti-Histamines generasi lama, seperti chlorpheniramine dan tripelemamine, merupakan jenis obat yang lebih disukai untuk pengobatan rhinitis alergika selama kehamilan dan kedua obat tersebut dimasukan sebagai pengobatan kategori B. Anti-Histamines generasi baru seperti loratadine (Claritin®/Alavert® dan bentuk generik) dan cetirizine (Zyrtec®) juga dimasukan sebagai pengobatan kategori B kehamilan.^{3,4,6}

3. Dekongestan.

Pseudoephedrine (Sudafed®, banyak bentuk generik) adalah lebih disukai obat dekonjestan oral untuk pengobatan rhinitis alergi dan non-alergi selama kehamilan, meskipun demikian obat ini sebaiknya dihindari penggunaannya saat memasuki trimester pertama hal ini dikarenakan pada saat diduga ada hubungannya dengan gastroschisis bayi. Pengobatan ini digolongkan dalam pengobatan kategori C kehamilan.^{3,4,6}

4.Obat nasal spray

Cromolyn nasal spray (Nasalcrom®, generik) sangat menolong pada pengobatan rhinitis alergika jika digunakan sebelum terpapar allergen dan sebelum serangan gejala. Pengobatan ini digolongkan dalam pengobatan kategori B kehamilan dan obat tersebut banyak tersedia di apoti-apotik. Jika pengobatan ini tidak menolong, salah satu obat steroid, budesonide (Rhinocort Aqua®), baru-baru ini telah diterima sebagai pengobatan kategori B

kehamilan (semua obat lain dikategorikan C) oleh karena nasal steroid dapat sebagai pilihan selama kehamilan.^{3,4,6}

5. Immunotherapy.

Penyuntikan imunoterapi alergi dapat dilanjutkan selama kehamilan pada pasien yang telah menjalankan program terapi imunoterapi akan tetapi tidak direkomendasikan untuk memulai pengobatan ini pada saat sedang hamil. Pada penyuntikan imunoterapi dosis secara khusus tidak ditingkatkan dan banyak para ahli alergi mengurangi 50 persen selama kehamilan. Banyak juga ahli alergi menyarankan bahwa penyuntikan alergi harus dihentikan selama kehamilan karena akan memberi resiko anaphylaxis dan kemungkinan bahaya terhadap janin sebagai hasilnya. Tetapi tidak ada data yang menunjukkan bahwa penyuntikan alergi yang diberikan pada pasien benar-benar berbahaya terhadap janin.^{3,4,6}

Pharmacologic Management of Allergic Rhinitis During Pregnancy

	Symptoms	Duration/ Frequency	Pharmacologic Management
Moderate-to-Severe Persistent	<ul style="list-style-type: none"> Sleep disturbance Impairment of activities Impairment of school/work Troublesome symptoms 	>4 days/week and >4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Nasal corticosteroid
Mild Persistent	<ul style="list-style-type: none"> Normal sleep Normal activities Normal school/work No troublesome symptoms 	>4 days/week and >4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Nasal corticosteroid Oral or nasal antihistamine Oral antihistamine plus decongestant Nasal chromone
Moderate-to-Severe Intermittent	<ul style="list-style-type: none"> Sleep disturbance Impairment of activities Impairment of school/work Troublesome symptoms 	<4 days/week or <4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Nasal corticosteroid Oral or nasal antihistamine Oral antihistamine plus decongestant Nasal chromone
Mild Intermittent	<ul style="list-style-type: none"> Normal sleep Normal activities Normal school/work No troublesome symptoms 	<4 days/week or <4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Oral or nasal antihistamine Oral or nasal decongestant Saline

Figure 1. Pharmacologic management of AR during pregnancy.⁵³ Adapted with permission from Knudson M. Once-daily intranasal corticosteroids for allergic rhinitis, examining treatment issues. Adv Nurse Pract 2006;14: 57-60.

Keamanan Pengobatan Alergi Selama Kehamilan

Berdasarkan *Food and Drug Administration* (FDA) menyatakan bahwa tidak ada obat-obatan yang dapat digunakan sepenuhnya secara aman pada wanita hamil. Hal ini disebabkan karena tidak ada seorangpun wanita hamil yang bersedia menandatangani perjanjian untuk sample penelitian/percobaan tentang keamanan suatu obat pada kehamilan. Oleh karena itu, FDA telah meneliti beberapa kategori resiko pengobatan sebagai dasar penanganan alergi pada kehamilan. Kategori pengobatan kehamilan terdiri dari :^{3,4}

1. Pengobatan Kategori kehamilan " A"

Pada kategori pengobatan ini di mana hasil penelitian aman pada wanita hamil dan menunjukkan keamanan pengobatan pada bayi trisemester pertama. Sangat sedikit obat-obatan dengan kategori ini dan tidak ada obat-obatan asma pada kategori ini juga.

2. Pengobatan Kategori kehamilan " B"

Menunjukkan keamanan pada penelitian binatang percobaan yang hamil tetapi belum dilakukan percobaan pada manusia.

3. Pengobatan Kategori Kehamilan " C"

Pengobatan menimbulkan efek kurang baik pada janin ketika dilakukan penelitian pada binatang hamil, tetapi bila ada manfaat pada obat-obatan ini maka tidak dianjurkan karena potensi resiko pada manusia.

4. Pengobatan Kategori Kehamilan " D"

Pengobatan jelas menunjukan resiko yang nyata pada janin, tetapi mungkin telah digunakan dimana lebih banyak manfaatnya dibanding resiko yang terjadi pada manusia.

5. Pengobatan Kategori Kehamilan " X"

Pengobatan menunjukan keguguran pada penelitian binatang dan/atau manusia dan pengobatan ini dilarang untuk digunakan pada kehamilan.

Sebelum pengobatan dilakukan terhadap pasien selama kehamilan, sebaiknya kita mendiskusikan resiko atau keuntungan pengobatan pada pasien dengan baik. Hal ini berarti bahwa keuntungan pengobatan harus dipertimbangkan terhadap resiko yang akan timbul dan pengobatan sebaiknya hanya diperlukan jika manfaatnya lebih banyak dibanding resikonya.^{3,4}

DAFTAR PUSTAKA

1. Bousquet J, Cauwenberge P. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clinical Immunology*. 2001 Nov ;108 (5);146-270.
2. Zainuddin H. Permasalahan Sekitar Rhinitis Alergika. Dalam : Kumpulan Naskah Ilmiah Konggres Nasional XII PERHATI. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 1999. hal 648-74.
3. More D. Managing Allergies During Pregnancy [homepage in the internet]; last update 2007 October 10: [cited 2009 Januari 19] available from URL: <http://www.about.com/allergies>.
4. Yawn B, Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20;289–298.
5. Irawati N, Kasakeyan E, Rusmono N. Alergi Hidung. Dalam : Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher. Ed: Soepardi EA, Iskandar N. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001. hal 125-29.
6. Incaudo GA, Takach P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Feb;26(1):137-54. doi: 10.1016/j.iac.2005.10.005. PMID: 16443148.

7. Alving B. Managing Asthma During Pregnancy : Recommendations for Pharmacologic Treatment. National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. 2004.