
Insidens dan Karakteristik Otitis Media Efusi pada Rinitis Alergi Anak

Siti Munawaroh, Zakiudin Munasir, Brastho Bramantyo, Antonius Pudjiadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Latar belakang. Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang diderita oleh 10% sampai 25% penduduk dunia. Rinitis alergi sering dihubungkan dengan penyakit lain seperti otitis media efusi (OME), namun perannya masih diperdebatkan. Pada anak-anak, OME kadang-kadang bersifat asimtomatik. Namun jika hal ini tidak cepat dikenali dan diatasi maka akan menjadi faktor predisposisi gangguan bicara di kemudian hari. Oleh karena itu, perlu mendeteksi lebih dini gangguan telinga tengah yang berkaitan dengan rinitis alergi.

Tujuan. Mengetahui insidens dan karakteristik OME pada pasien rinitis alergi anak usia 4-14 tahun.

Metode. Penelitian deskriptif potong lintang pada 64 anak rinitis alergi usia 4-14 tahun di Poliklinik Alergi Imunologi Departemen IKA RSCM. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, uji kulit, dan pemeriksaan laboratorium serta timpanometri.

Hasil. Berdasarkan klasifikasi Liden and Jerger (timpanogram tipe B untuk OME, timpanogram tipe C untuk gangguan fungsi tuba Eustachius (TE)), OME ditemukan pada 11 dari 64 pasien rinitis alergi (17,2%) dan 10 pasien (15,6%) menderita gangguan fungsi TE. Laki-laki 7 dari 11 pasien, lebih banyak diderita pada anak usia 4-6 tahun (6 dari 11 pasien). Rinitis alergi merupakan riwayat atopi terbanyak dalam keluarga (9 dari 11 pasien), sebagian besar pasien OME tidak mengeluh gangguan telinga (8 dari 11 pasien) dan semua pasien yang asimtomatik berusia kurang dari 10 tahun. Pasien dengan OME lebih sedikit terpapar asap rokok (4 dari 11 pasien), sebagian besar tidak memelihara anjing dan kucing (9 dari 11 pasien), semua pasien dengan OME memiliki kadar IgE total meningkat, dan uji kulit positif.

Kesimpulan. Insidens OME pada rinitis alergi anak 17,2%. Didominasi oleh laki-laki, usia 4-6 tahun, asimtomatik, peningkatan IgE dan eosnofil total serta uji kulit positif. (*Sari Pediatri* 2008;10(3):212-8).

Kata kunci: rinitis alergi, otitis media efusi, gangguan fungsi tuba Eustachius

Alamat Korespondensi:

Dr.Zakiudin Munasir, SpA(K), Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jl. Salemba 6, Jakarta 10430. Telpon 021-3161144, Fax. 021-3913982.

Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang diderita oleh 10% sampai 25% penduduk dunia.¹ Wright dkk² menemukan 42% anak menderita rinitis alergi sebelum usia 6 tahun. Rinitis alergi bukan penyakit

yang mengancam jiwa, namun dapat menimbulkan morbiditas dan dampak sosial ekonomi. Lebih lanjut lagi penyakit lain yang dihubungkan dengan rinitis alergi yang tidak dapat diremehkan seperti asma, sinusitis, otitis media, polip hidung dan infeksi saluran pernafasan berulang.^{1,3,4}

Peran alergi memiliki hubungan dengan otitis media masih diperdebatkan. Jang dkk³⁷ menemukan peningkatan kadar sitokin Th-2, IL4, IL6, dan TNF α dalam efusi telinga tengah pada OME dengan rinitis alergi. Namun, penelitian prospektif yang dilakukan Yeo dkk⁶ menemukan prevalensi rinitis alergi, hitung jenis eosinofil dan konsentrasi imunoglobulin E (IgE) tidak berbeda bermakna pada OME dibandingkan dengan kontrol. Tomonaga dkk⁷ melakukan penelitian pada berbagai populasi dengan hasil prevalensi rinitis alergi ditemukan 50% pada populasi anak OME, 21% OME ditemukan pada populasi rinitis alergi, sedangkan 6% OME, 17% rinitis alergi dan 1,9% OME disertai rinitis alergi pada populasi kontrol.

Penyebab otitis media bersifat multifaktorial yaitu disfungsi *tuba eustachius*, infeksi bakteri atau virus pada telinga tengah, peradangan nasal karena rinitis alergi atau karena infeksi virus saluran pernafasan bagian atas.⁸ Pelepasan mediator dan sitokin oleh sel mast dan sel radang lainnya menyebabkan edema mukosa hidung dan nasofaring sehingga terjadi obstruksi *tuba eustachius* (TE). Obstruksi tuba mengakibatkan fungsi ventilasi di telinga tengah terganggu dan timbul tekanan negatif yang terus menerus sehingga terjadi akumulasi cairan di telinga tengah.⁹

Pada anak, OME kadang-kadang bersifat asimtomatik sehingga sulit terdeteksi. Otitis media efusi terdeteksi ketika terdapat perubahan perilaku, gangguan pendengaran dan berbicara serta sulit berkonsentrasi pada anak. Jika hal ini tidak cepat dikenali dan diatasi maka akan menjadi faktor predisposisi gangguan berbicara di kemudian harinya.⁸ Oleh karena itu, perlu mendeteksi dini penyakit telinga tengah yang berkaitan dengan rinitis alergi.

Metode

Penelitian deskriptif potong lintang dilakukan di poliklinik Departemen IKA dan THT RSCM, bulan November 2007 sampai dengan April 2008. Subjek penelitian adalah semua anak usia 4-14 tahun yang menderita rinitis alergi, tidak *immunocompromised* dan kelainan kongenital. Pen-

gambilan sampel dilakukan secara *consecutive*.

Rinitis alergi ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis (dua atau lebih gejala sekret, sumbatan, dan bersin atau gatal pada hidung selama lebih dari satu hari atau setiap hari) serta pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya *allergic shiner*, *allergic salute* dan *nasal crease* atau satu gejala ditambah dengan uji kulit positif. Diagnosis OME ditegakkan berdasarkan timpanogram tipe B, volume liang telinga normal, sedangkan gangguan fungsi TE berdasarkan timpanogram tipe C (klasifikasi *Liden and Jerger*).

Orang tua subjek diminta menandatangani surat persetujuan penelitian, kemudian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah 3 ml untuk pemeriksaan eosinofil darah dan IgE total. Darah beku dikirim ke laboratorium Eijkman RSCM. Dilakukan juga swab hidung dan uji kulit. Sekret hidung diambil pada *nasal inferior turbinate* dengan menggunakan lidi kapas. Sekret dipulas pada kaca objek dan dilakukan pewarnaan Giemsa. Sel dihitung dengan pembesaran 250 kali dan hitung jenis sel > 4% disebut positif. Uji kulit dilakukan dengan menggunakan reagen buatan *Stallergenes*, Perancis. Reagen terdiri dari 23 alergen yaitu *D. pteronyssinus*, bulu kucing, bulu anjing, bulu campuran (*feathers mix*), nyamuk *Aedes*, *Alternaria*, *Aspergillus mix*, rumput-rumputan, *latex*, kecoa, kacang tanah, putih telur, kuning telur, coklat, udang, kerang, tuna, daging ayam, tepung terigu, tomat, maizena, soya, dan protein susu sapi. Kontrol positif digunakan histamin, sedangkan kontrol negatif dengan gliserin. Uji kulit dilakukan pada bagian volar kedua lengan bawah, hasil dibaca setelah 15-20 menit dengan mengukur diameter *wheal*. Terakhir dilakukan pemeriksaan telinga dengan otoskopi dan timpanometri, dilakukan oleh spesialis THT. Izin penelitian telah didapat dari Komite Etik FKUI.

Data diolah dengan menggunakan program SPSS versi 13.0, data deskriptif disajikan dalam bentuk tekstular dan tabular.

Hasil

Karakteristik subjek

Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1, perbandingan antara laki-laki dan perempuan 2:1, rerata umur 8 tahun 2 bulan (SD 2,98), rentang usia 4 sampai dengan 14 tahun. Dari 78% subjek memiliki

Tabel 1. Karakteristik subjek (n=64)

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	43 67
	Perempuan	21 33
Riwayat atopi keluarga#	Asma	27 42
	Rinitis alergi	50 78
	Urtikaria	26 40
	Dermatitis atopi	15 23
	Alergi susu sapi	4 6
ASI eksklusif	Ya	10 15
	Tidak	54 85
Paparan asap rokok	Ya	33 52
	Tidak	31 48
Hewan peliharaan	Ya	15 23
	tidak	49 77
Kadar IgE total	Meningkat	60 94
	Normal	4 6
Kadar eosinofil total	Meningkat	54 84
	Normal	10 16

Riwayat atopi keluarga dalam satu subjek dapat lebih dari satu

Tabel 2. Derajat keparahan rinitis alergi

Derajat keparahan	Intermiten		Persisten	
	n	%	n	%
Ringan	25	39,1	12	18,8
Sedang-berat	3	4,7	24	37,5

riwayat rinitis alergi dalam keluarga, paparan asap rokok 52% dan anggota keluarga yang sering merokok dekat pasien adalah ayah.

Didapatkan 94% memiliki kadar IgE total meningkat dan 84% kadar eosinofil total meningkat. Diantara 30 dari 64 pasien yang berhasil diambil sekret hidung, ditemukan 5 pasien dengan peningkatan jumlah eosinofil hidung. Derajat keparahan rinitis alergi yang terbanyak adalah ringan-intermiten (39.1%). Tabel 2 menampilkan sebaran derajat keparahan rinitis alergi.

Uji kulit dilakukan pada semua subjek dan ditemukan 2 subjek diantaranya memperlihatkan

Tabel 3. Sebaran hasil uji kulit pada seluruh sampel

Alergen	Positif		Negatif	
	Jumlah (n)	%	Jumlah (n)	%
<i>D. pteronyssinus</i> (tungau)	36	56,3	28	43,8
Bulu kucing	11	17,2	53	82,8
Bulu anjing	13	20,3	51	79,7
Bulu campuran (<i>feathers mix</i>)	12	18,8	52	81,2
Nyamuk <i>Aedes</i> (comm)	36	56,3	28	43,7
<i>Alternaria</i>	10	15,6	54	84,4
<i>Aspergillus mix</i>	5	7,8	59	92,2
Rumput-rumputan	5	7,8	59	92,2
<i>Latex</i>	9	14,1	55	85,9
Kecoa	18	28,1	46	71,9
Kacang tanah	12	18,8	52	81,3
Putih telur	10	15,6	54	84,4
Kuning telur	6	9,4	58	90,6
Coklat	10	15,6	54	84,4
Udang	19	29,7	45	70,3
Oyster	6	9,4	58	90,6
Tuna	6	9,4	58	90,6
Daging ayam	6	9,4	58	90,6
Tepung terigu	6	9,4	58	90,6
Tomat	8	12,5	56	87,5
Maizena	6	9,4	58	90,6
Soya	9	14,1	55	86
Protein susu sapi	9	14,1	55	86

hasil yang negatif. Alergen inhalan 56,3% tersensitisasi terhadap tungau debu rumah dan nyamuk *Aedes*, diikuti oleh sensitisasi terhadap kecoa (28,1%) dan bulu anjing (20,3%). Pada kelompok alergen makanan, paparan terhadap alergen udang menempati urutan pertama 29,7% diikuti oleh kacang tanah (18,8%). Pada satu subjek dapat tersensitisasi berbagai macam alergen (Tabel 3).

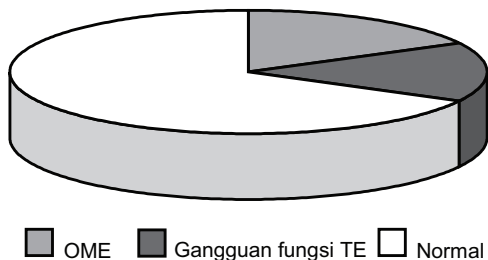
Insidens OME pada pasien rinitis alergi

Gangguan fungsi TE yang merupakan faktor risiko terjadinya OME, terdeteksi berdasarkan klasifikasi *Liden and Jerger*, ditemukan 11 dari 64 pasien rinitis alergi menderita OME (17,2%) dan 10 pasien menderita gangguan fungsi TE (15,6%).

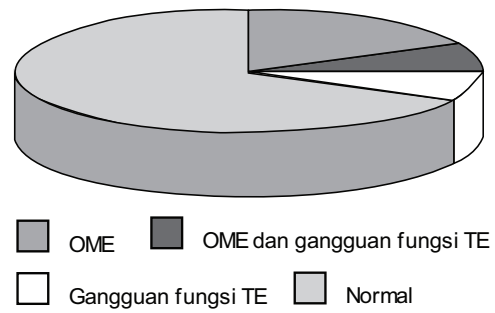
Karakteristik pasien OME pada rinitis alergi anak

Diagnosis OME dapat juga ditegakkan menggunakan algoritma Cantekin berdasarkan timpanogram tipe B atau timpanogram yang memiliki tekanan negatif yang disertai pemeriksaan otoskopi positif adanya efusi. Dengan menggunakan algoritma Cantekin, OME ditemukan pada 11 dari 64 pasien (17,2%), 5 menderita gangguan fungsi TE (7,8%) dan 5 (7,8%) menderita OME dan gangguan fungsi tuba secara bersamaan. (Gambar 2).

Pasien rinitis alergi yang menderita OME juga didominasi oleh laki-laki (perbandingan 1,75:1), usia 4-6 tahun. Hasil uji kulit pada pasien OME dengan rinitis alergi, kelompok alergen inhalan ditemukan positif terhadap tungau debu rumah 7 dari 11 pasien, kecoa 6 dari 11 pasien. Alergen makanan, terbanyak sensitisasi terhadap putih telur 5 dari 11 pasien (Tabel 4).



Gambar 1. Proporsi OME dan gangguan fungsi TE pada pasien rinitis alergi berdasarkan klasifikasi Liden and Jerger (n=64).



Gambar 2. Proporsi OME dan gangguan fungsi TE pada pasien rinitis alergi berdasarkan algoritma Cantekin (n=64).

Tabel 4. Karakteristik OME pada rinitis alergi (n=11)

Karakteristik	n
Jenis kelamin	
• Laki-laki	7
• Perempuan	4
Usia (tahun)	
• 4 - ≤6	6
• 7 - ≤10	2
• 11 - ≤14	3
Riwayat atopi keluarga [#]	
• Asma	5
• Rinitis alergi	9
• Urtikaria	5
• Dermatitis atopi	2
• Alergi susu sapi	1
Gejala telinga	
• Asimtomatik	8
• Gangguan pendengaran	1
• Rasa penuh dalam telinga	2
• Tinitus	0
Paparan asap rokok	
• Ya	4
• Tidak	7
Hewan peliharaan	
• Ya	2
• Tidak	9
Pemberian ASI eksklusif	
• Ya	2
• Tidak	9
Derajat keparahan rinitis alergi	
• Ringan – intermiten	3
• Sedang berat – intermiten	3
• Ringan – persisten	1
• Sedang berat – persisten	4
Kadar IgE total	
• Meningkatkan	11
• Normal	0
Eosinofil total	
• Meningkatkan	9
• Normal	2
Alergen inhalan	
• Positif	11
• Negatif	0
Alergen makanan	
• Positif	9
• Negatif	2

[#] Riwayat atopi keluarga dalam satu subjek dapat lebih dari satu

Diskusi

Angka kejadian rinitis alergi mulai meningkat pada dekade terakhir dan sering dihubungkan dengan komorbiditas seperti asma, sinusitis, OME dan kualitas hidup yang menurun. Disamping itu, variabel perancu yang tidak bisa disingkirkan karena merupakan satu kesatuan penyakit alergi (*disease entity*) seperti hipertrofi adenoid. Sulit menentukan status infeksi pada subjek penelitian. Infeksi disingkirkan hanya berdasarkan gejala klinis demam atau tidak. Pengambilan data gejala rinitis hanya berdasarkan wawancara lisan, sehingga terdapat faktor perancu dalam menentukan derajat keparahan rinitis alergi.

Berdasarkan klasifikasi *Liden and Jerger*, insidens OME adalah 11 dari 64 pasien (17,2%), gangguan fungsi tuba 10 pasien (15,6%) dan sisanya normal. Sedangkan jika berdasarkan algoritma *Cantekin* maka didapatkan insiden OME 25%. Tomonaga dkk⁷ menemukan 21% OME pada populasi rinitis alergi. Lazo-Seinz dkk¹⁰ menemukan gangguan fungsi TE 55% pasien rinitis alergi yang diprovokasi dengan alergen tungau debu rumah. Perbedaan hasil ini kemungkinan karena batasan operasional yang dipakai pada masing-masing penelitian berbeda. Namun jika menggunakan algoritma *Cantekin*, maka insidens OME tidak jauh berbeda.

Auinger dkk¹¹ menemukan prevalens OME di bawah usia 6 tahun 68,2%. Kepustakaan lain mengatakan, prevalens OME terbanyak pada usia kurang dari 2 tahun dan angka tersebut akan menurun pada usia di atas 6 tahun. Pada penelitian kami ditemukan sebagian besar pasien OME berusia kurang dari 6 tahun (6 dari 11 pasien). Namun, kejadian OME tidak dapat dihubungkan dengan lamanya rinitis alergi yang diderita oleh pasien karena tidak memasukkan data mengenai awitan rinitis alergi. Angka kejadian OME akan menurun seiring dengan peningkatan usia, karena perkembangan tuba menjadi lebih panjang dan lebih vertikal, serta peningkatan daya tahan tubuh terhadap infeksi.

Delapan diantara 11 pasien OME tidak mengeluhkan gangguan telinga, sesuai dengan penelitian Tamin¹² yang mendapatkan 84,4% anak OME tidak mengeluh adanya gangguan pendengaran. Anak masih dapat mengkompensasi gangguan pendengaran oleh telinga yang lain atau pada anak yang lebih kecil belum bisa mengungkapkan gangguan di telinganya.

Asap rokok memiliki efek iritan terhadap mukosa saluran pernafasan sehingga memudahkan terjadi

sensitisasi terhadap alergen, paparan asap rokok juga meningkatkan risiko terjadi OME.¹³ Kotinin (metabolit nikotin) yang terdapat pada asap rokok dapat mengganggu fungsi siliar telinga tengah. Iversen dkk¹⁴ menemukan 60% paparan asap rokok pada pasien OME, namun kami menemukan pasien dengan OME lebih sedikit terpapar asap rokok (4 dari 11 pasien). Hal ini berbeda dengan kepustakaan mungkin disebabkan subjek kurang.

Pemberian ASI berperan sebagai stimulus sistem imun pada bayi dengan mempengaruhi perkembangan flora bakteri di saluran cerna. Stimulus mikroba spesifik akan merangsang respons imun sel T-helper-1, sehingga aktivitas atopi yang berhubungan dengan sel T-helper-2 akan berkurang. Kull dkk,¹⁵ menemukan pemberian ASI eksklusif selama 4 bulan atau lebih memiliki efek pencegahan terhadap kejadian alergi, dan juga memiliki efek protektif terhadap kejadian otitis media karena peran antibodi maternal terhadap kuman patogen di telinga tengah. Penelitian di Amerika menemukan 66% kasus OME tidak mendapat ASI eksklusif, demikian pula 9 dari 11 subjek penelitian kami tidak mendapat ASI eksklusif.

Prevalens rinitis alergi secara bermakna lebih sering ditemukan pada pasien yang mempunyai hewan peliharaan dibandingkan dengan yang tidak. Anjing dan kucing merupakan hewan peliharaan tersering yang berada di dalam rumah. Penelitian epidemiologi di Singapura menemukan 59,4% pasien rinitis alergi memiliki hewan peliharaan terutama anjing.² Sedangkan kami menemukan, sebagian besar pasien rinitis alergi dengan OME tidak memelihara anjing dan kucing di dalam rumah (9 dari 11 pasien). Persepsi masyarakat Indonesia yang menganggap jika sering berdekatan dengan kucing akan menimbulkan 'bengek' (asma) mungkin menjadi salah satu penyebab.

Pemeriksaan nasal hidung memiliki sensitivitas bervariasi 76% sampai 91,7% dalam mendiagnosis rinitis alergi. Hanya 16,7% dari 30 diantara 64 pasien yang berhasil diambil sekret hidung, ditemukan peningkatan jumlah eosinofil hidung. Pada umumnya, pasien mengalami gejala rinitis pada pagi hari saja, gejala menghilang saat menjelang siang. Penelitian Akbari dkk¹⁶ menemukan eosinofil yang meningkat pada apusan hidung 28%. Temuan ini didukung oleh teori bahwa endotoksin merupakan agen proinflamasi yang biasa ditemukan di debu rumah. Paparan endotoksin akan memicu peradangan saluran nafas dengan bercirikan invasi neutrofil, iritasi membran mukus, dan penyempitan diameter saluran nafas.¹⁷

Doner dkk¹⁸ menemukan 36,4% pasien OME memiliki hasil uji kulit positif terhadap alergen inhalan dan makanan. Nsouli dkk¹⁹ melaporkan prevalens hipersensitivitas terhadap makanan 78% pada pasien OME berulang. Hurst²⁰ melakukan imunoterapi inhalan pada pasien OME dan menemukan sebanyak 65% pasien mengalami perbaikan klinis. Sedangkan kami menemukan kelompok alergen inhalan ditemukan alergi tungau debu rumah diikuti oleh alergi terhadap kecoa. Pada kelompok alergen makanan, terbanyak sensitif terhadap putih telur. Hasil temuan ini menggambarkan bahwa pasien OME yang memiliki rinitis alergi lebih banyak terpapar dengan alergen dalam rumah terutama tungau debu rumah dan sensitif terhadap putih telur.

Menurut *American Lung Association Workshop Report*²¹ populasi urban jarang tersensitisasi dengan serbuk sari, namun lebih sering tersensitisasi dengan kecoa atau alergen dalam rumah. Penelitian yang dilakukan di Singapura menemukan 97% anak usia 2-14 tahun yang dilakukan uji kulit memiliki hasil yang positif terhadap tungau debu rumah, 20% terhadap hewan peliharaan, 19% terhadap jamur, dan 15% terhadap serbuk sari.¹⁷ Sensitivitas terhadap alergen inhalan 59% dan 49% alergen makanan. Dalam kelompok alergen inhalan terdapat 56,3% alergi terhadap tungau debu rumah dan nyamuk *Aedes*, 28,1% alergi terhadap kecoa dan 20,3% terhadap bulu anjing. Jakarta sebagai kota metropolitan memiliki kepadatan penduduk yang tinggi, sehingga lahan tempat tinggal sangat terbatas dan sanitasi perumahan yang tidak baik menyebabkan tingginya angka alergi terhadap alergen dalam rumah.

Gangguan fungsi TE merupakan salah satu faktor risiko terjadinya OME, penelitian kami dapat mendeteksi faktor risiko 15,6%. Secara statistik, terdapat hubungan yang bermakna antara hewan peliharaan dan derajat keparahan rinitis alergi dengan gangguan fungsi TE. Semakin berat derajat keparahan rinitis alergi memiliki kontribusi yang besar menjadi gangguan fungsi TE. Hewan peliharaan tampaknya memiliki hubungan secara tidak langsung dengan kejadian gangguan fungsi TE.

Kesimpulan

Insidens OME pada rinitis alergi anak usia 4-14 tahun di RSCM 17,2% dari 64 pasien, dan 15,6% menderita

gangguan fungsi TE. Didominasi oleh laki-laki, terdapat peningkatan IgE dan eosinofil total serta uji kulit yang positif. Pasien dengan OME lebih banyak bersifat asimtomatik, lebih sedikit terpapar asap rokok, dan sebagian besar tidak memelihara anjing dan kucing.

Daftar Pustaka

1. Salib RJ, Lee AD, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otolaryngol* 2003;28:291-303.
2. Wright AL, Holdberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
3. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:616-21.
4. Fireman P. Allergic rhinitis. Dalam: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, penyunting. *Pediatric otolaryngology*. Edisi ke-3. Philadelphia: WB Saunders company; 1996. h. 905-17.
5. Nguyen LH, Manokian JJ, Soboi SE, Tewfik BD, Schloss MD, dkk. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1110-5.
6. Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on Eustachian tube function. *Am J Otolaryngol* 2007;28:148-52.
7. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1988;458(suppl):41-7.
8. Fireman P. Otitis media and eustachian tube dysfunction: connection to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:787-97.
9. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:9-15 Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:773-9.
10. Lazo-Saenz JG, Galvan-Aguilera AA, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Nieves-Renteria A, Rincon-Castaneda C. Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:626-9.
11. Auinger P, Lanphear BP, Kalkwarf HJ, Mansour ME. Trends in otitis media among children in the United States. *Pediatrics* 2003;112:514-20.

12. Tamin S. Prevalensi dan faktor yang berhubungan dengan otitis media efusi pada anak sekolah Taman Kanak-kanak dan Sekolah Dasar di wilayah desa tertinggal dan desa maju di Jakarta. Skripsi akhir bagian THT FKUI, Jakarta 1996.
13. Etzel RA, Patthisal EN, Haley NJ, Fletcher RH, Henderson FW. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992;90:228-32.
14. Iversen M, Birch L, Lundquist GR, Elbrond O. Middle ear effusion and the indoor environment. *Arch Environ Health* 1985;40:74-9.
15. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic disease in infant-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87:478-81.
16. Akbari H, Hosseini RF, Miri S, Amin R. The prevalence of allergic rhinitis among 11-15 years old children in Shiraz. *Iran J Immunol* 2004;1:133-7.
17. Yun Wang D. Risk Factors of allergic rhinitis: genetic or environmental?. *Therapeutics and Clin Risk Management* 2005;1:115-23.
18. Doner F, Yariktas M, Demirci M. The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. *Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:154-8.
19. Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, O'Mara F, Scanlon RT, Bellanti JA. Role of food allergy in serous otitis media. *Ann Allergy* 1994;73:215-9.
20. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990;102:664-9.
21. American Lung Association. Urban air pollution and health inequalities: a workshop report. *Environ Health Perspect* 2001;109(suppl.3):357-74.