



FAKTOR RISIKO RINITIS ALERGI PADA ANAK USIA 13-14 TAHUN DI SEMARANG

Arteria Dewi Nurhutami¹, Suprihati², Dwi Marliyawati², Anna Mailasari Kusuma Dewi^{2*}

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

*Koresponding Penulis : Anna Mailasari Kusuma Dewi Email : anna_drtht@fk.undip.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang : Berdasarkan survey WHO penderita rinitis alergi berjumlah sekitar 400 juta penduduk dunia. Studi ISAAC pada kelompok usia 13-14 tahun didapatkan prevalensi sebesar 1.4 - 39.7%. Rinitis alergi juga dikatakan sebagai masalah global yang selalu mengalami peningkatan dan memerlukan perhatian khusus. Riwayat atopi keluarga, faktor gaya hidup dan keadaan lingkungan merupakan faktor yang berkontribusi terhadap kejadian rinitis alergi. **Tujuan :** Mengetahui faktor risiko rinitis alergi pada anak usia 13- 14 tahun di Semarang. **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan kuesioner ISAAC yang diisi oleh 310 responden di SMP Nusa Bhakti dan SMP N 19 Semarang. Sampel dipilih secara *consecutive sampling*. **Hasil :** Didapatkan sebanyak 113 (36.5%) siswa yang menderita rinitis alergi. Dimana dari 310 responden didapatkan sebanyak 66 siswa (21%) terpapar asap kendaraan, 204 siswa (66%) terpapar asap rokok, 131 siswa (42%) memiliki hewan peliharaan, 178 siswa (57%) terpapar debu rumah, 29 siswa (9%) menderita asma dan 63 siswa (20%) menderita eksem. **Simpulan:** Faktor risiko yang bermakna pada penderita rinitis alergi usia 13-14 tahun di Semarang adalah memiliki hewan peliharaan (OR=1.444), terpapar asap kendaraan (OR=2.010) dan menderita eksem (OR=3.163).

Kata Kunci : Rinitis alergi, Faktor risiko, Kuesioner ISAAC

ABSTRACT

Background : Based on WHO it is reported that 400 millions population in the world suffer from allergic rhinitis. Based on previous ISAAC study the prevalence of allergic rhinitis among 13-14 years old range from 1.4 39.7%. Allergic rhinitis is a global problem. Atopic history in family, lifestyle and environmental condition are factors contributed to allergic rhinitis. **Aim :** This study aim to know the prevalence and risk factors of allergic rhinitis in 13-14 students in Semarang. **Methods :** Analytic observational study with cross-sectional study design. ISAAC questionnaire was used in this study. This research was conducted on 310 students in SMP N 19 Semarang and SMP Nusa Bhakti Semarang. The subjects are chosen with consecutive sampling. **Results :** 113 (36.5%) students are suffer from allergic rhinitis. From 310 students it is found that 66 students (21%) were exposed to vehicle smoke, 204 students (66%) were exposed to cigarette smoke, 131 students (42%) had pet, 178 students (57%) were exposed to house dust, 29 students (9%) had asthma and 63 students (20%) had eczema. **Conclusion :** Risk factors of allergic rhinitis among 13-14 years old in Semarang are have pet at home (OR=1.444), exposure to vehicle smoke (OR= 2.010), and had eczema (OR=3.163)

Keywords : Allergic rhinitis, risk factor, ISAAC questionnaire

PENDAHULUAN

Rinitis Alergi (RA) merupakan suatu proses inflamasi pada mukosa hidung yang diinisiasi oleh reaksi hipersensitivitas akibat adanya paparan alergen yang dimediasi oleh immunoglobulin E (IgE) dengan beberapa gejala khas yang terdiri dari : hidung tersumbat, hidung berair atau beringus encer

(rhinorrhea), gatal pada hidung, dan bersin.¹ Kejadian RA dapat dipicu oleh kontak terhadap alergen. Beberapa alergen yang dapat menimbulkan gejala RA sering ditemui di lingkungan rumah maupun di luar rumah. Contoh alergen antara lain : tungau debu rumah, serbuk bunga, dan bulu atau rambut dari hewan peliharaan.²



Berdasarkan survey WHO sebanyak 400 juta populasi di dunia menderita rinitis alergi dan diperkirakan angka kejadian akan selalu bertambah.^{3,4,5,6} Menurut studi ISAAC fase III didapatkan prevalensi anak usia 13-14 tahun dengan rinitis alergi berkisar antara 1.4 % hingga 39.7% dari populasi dunia⁷. Berdasarkan *World Allergy Report* angka kejadian rinitis alergi di Negara Asia Pasifik yang berpenghasilan rendah dan menengah sebesar 5 – 45% dari jumlah populasi.⁸ Namun, angka kejadian rinitis alergi pada kelompok dewasa di Indonesia belum diketahui secara pasti. Menurut catatan medis di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung bagian THT-KL didapatkan angka sebesar 66.4% pasien dengan Rinitis alergi berusia 10 – 29 tahun dan 45.1% di antaranya adalah pelajar.⁹

Faktor risiko rinitis alergi adalah riwayat atopi keluarga⁸, tingginya paparan asap rokok maupun asap kendaraan¹⁰, memiliki hewan peliharaan dan paparan debu.^{11,12} Riwayat tumbuh kembang dan penyakit semasa kanak-kanak juga ikut menjadi faktor risiko terjadinya RA seperti kekurangan vitamin D, penyakit saluran pernapasan pada masa kanak-kanak dan alergi makanan pada masa kanak-kanak.^{13,14}

Penelitian terkait angka kejadian dan faktor risiko RA sudah pernah dilaksanakan di Semarang sebelumnya didapatkan angka kejadian RA pada kelompok usia 6-7 tahun sebesar 17,3% dan 30,% pada kelompok usia 16-19 tahun.¹⁵ Belum ada penelitian yang

mengambil subjek kelompok usia 13-14 tahun serta dibutuhkan data terbaru mengenai angka kejadian RA dan faktor risiko RA di Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain belah lintang atau *cross-sectional* dan telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian ini dilakukan di SMP Nusa Bhakti dan SMP N 19 Semarang dan melibatkan 310 siswa usia 13-14 tahun yang memenuhi kriteria inklusi.

Sampel dipilih secara *consecutive sampling* dengan memperhatikan kriteria inklusi. Siswa selanjutnya dipersilakan mengisi lembar kuesioner ISAAC, kuesioner ini merupakan kuesioner yang digunakan untuk mendeteksi penyakit asma dan penyakit alergi lainnya dan kuesioner ini telah tervalidasi secara global.

Setelah pengisian kuesioner, subjek kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok rinitis alergi positif dan kelompok rinitis alergi negatif. Hasil pengumpulan data selanjutnya diinput kedalam program komputer untuk dilakukan analisis data. Tingkat kemaknaan untuk uji hipotesis $p < \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Uji hipotesis menggunakan analisis chi square.

HASIL

Tabel 1. Analisis hubungan faktor risiko dengan kejadian rinitis alergi

Variabel	Rhinitis Alergi				P	RP	IK 95%
	+		-				
	n	%	n	%			
Jenis Kelamin							
Laki – laki	47	41.6	101	51.3	0,101	0.677	0.424 – 1.080
Perempuan	66	58.4	96	48.7			
Paparan Asap Kendaraan							
Ya	33	29.2	33	16.8	0.010*	2.050	1.181 – 3.559



Arteria Dewi Nurhutami, Suprihati,
Dwi Marliyawati, Anna Mailasari Kusuma Dewi

Tidak	80	70.8	164	83.2				
Paparan Asap Rokok								
Ya	75	66.4	129	65.5	0.874	1.040	0.638 – 1.696	
Tidak	38	33.6	68	34.5				
Memiliki Binatang Peliharaan								
Ya	56	49.6	75	38.1	0.049*	1.598	1.001 – 2.551	
Tidak	57	50.4	122	61.9				
Debu Rumah								
Ya	62	54.9	116	58.9	0.491	0.849	0.532 – 1.354	
Tidak	51	45.1	81	41.1				
Asma								
Ya	15	13,3	14	7,1	0,073	2,001	0,928 – 4,315	
Tidak	98	86,7	183	92,9				
Eksem								
Ya	37	32,7	26	13,2	<0,001*	3,202	1,811 – 5,660	
Tidak	76	67,3	171	86,8				

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil uji bivariat didapatkan faktor risiko yang bermakna adalah paparan asap kendaraan, memiliki hewan peliharaan dan menderita eksem dengan nilai $p < 0,05$.

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat untuk faktor risiko dengan nilai $p < 0,25$ menggunakan uji regresi logistik.

Tabel 2. Analisis regresi logistik faktor risiko dengan kejadian rinitis alergi

Variabel	P	OR	95% CI
Jenis kelamin	0,278	0,762	0,467 – 1,244
Asma	0,234	1,638	0,727 – 3,693
Eksem	<0,001*	3,163	1,779 – 5,624
Paparan asap kendaraan	0,016*	2,010	1,140 – 3,545
Memiliki binatang peliharaan	0,139	1,444	0,887 – 2,350

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

Pada hasil uji regresi logistik didapatkan bahwa paparan asap kendaraan dan eksem merupakan faktor risiko yang bermakna secara independen. Hal ini menunjukkan bahwa kedua faktor risiko tersebut berpengaruh terhadap kejadian rinitis alergi meskipun tanpa keterlibatan faktor risiko lainnya.

PEMBAHASAN

Menurut studi ISAAC fase III yang pernah dilakukan diperkirakan prevalensi rinitis alergi berkisar antara 1.8 hingga 39.7%.⁵ Penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan di Semarang pada tahun 2004 mendapatkan sebanyak 17.3% anak kelompok usia 13-14 tahun.¹⁵ Pada penelitian ini terjadi peningkatan angka kejadian rinitis alergi yang cukup besar pada kelompok usia 13-14 tahun yaitu menjadi sebesar 36.5%.



Hal ini dikatakan merupakan dampak dari perubahan gaya hidup yang kemudian dikaitkan dengan teori keseimbangan Th1 dan Th2.¹⁶ Higienitas dan sanitasi yang baik membuat tubuh kurang terpapar agen infeksi seperti bakteri dan virus. Keadaan ini mengakibatkan respon imun tubuh oleh Th1 kurang teraktivasi dan respon imun tubuh oleh sel Th2 menjadi lebih dominan. Sel Th2 yang lebih dominan ditandai dengan peningkatan sel mast, eosinofil dan respon Ig E terhadap allergen. Kondisi ini dikaitkan menjadi pemicu terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe 1 seperti asma, rinitis alergi, eksem dan urtikaria.¹⁷

Hasil analisis data jenis kelamin tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah siswa laki-laki dan perempuan yang menderita RA. Pada literatur mengatakan anak laki-laki cenderung lebih banyak menderita penyakit alergi dibanding anak perempuan namun terjadi pergeseran pada usia dewasa muda.¹⁸ Mekanisme yang mungkin mendasari kejadian ini adalah peran hormon estrogen. Estrogen memiliki efek signifikan pada beberapa komponen imunitas. Hormon estrogen memiliki efek potensial pada setiap tahapan sensitisasi alergi, seperti : presentasi antigen, polarisasi Th2, produksi IgE, dan degranulasi sel mast melalui reseptor estrogen klasik. Pada penelitian menggunakan hewan coba dikatakan bahwa estrogen menginduksi produksi IL-5 dan IL-13 dari limfodi mediastinum. Estrogen juga dikatakan dapat menginduksi sel eosinofil pada darah tepi.¹⁹

Tungau debu rumah merupakan salah satu dari allergen inhalan yang menyebabkan pasien mengalami rinitis alergi perennial (menetap).¹² Tungau sering dijumpai di kasur atau karpet yang digunakan di rumah. Paparan terhadap tungau debu rumah dapat menginduksi produksi antibodi spesifik dan inflamasi mukosa hidung oleh beberapa sel atau mediator inflamasi seperti sel mast, sel epitel hidung dan eosinofil. Pada penelitian

ini didapatkan hasil yang tidak bermakna paparan debu rumah terhadap kejadian RA, hal ini mungkin disebabkan karena kasur dan karpet yang digunakan sering dibersihkan. Literatur lain juga mengatakan apabila aliran udara baik dan sering dilakukan pembersihan maka akan mengurangi allergen.²⁰

Paparan asap rokok terhadap anak dan remaja banyak dikaitkan dengan peningkatan risiko alergi.²¹ Menurut studi di Polandia asap rokok tembakau mengandung molekul yang dapat meningkatkan stress oksidatif, meningkatkan peradangan mukosa serta meningkatkan produksi sitokin pro inflamasi seperti IL-8, IL-6 dan TNF- α .¹³ Efek seluler yang disebabkan oleh asap rokok adalah peningkatan permeabilitas, gangguan pembersihan mukosiliar dan produksi mucus yang berlebihan. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak bermakna antara paparan asap rokok dengan kejadian RA. Hal ini bisa disebabkan karena hampir semua orang tua atau orang yang berada di lingkungan sekitar subjek baik siswa kelompok RA positif maupun RA negatif adalah perokok sehingga faktor risiko paparan asap rokok menjadi tidak signifikan.

Asma, eksem dan rinitis adalah penyakit alergi yang kompleks yang seringkali diderita secara bersamaan oleh seorang individu.²² Terdapat dua jalur seluler yang merupakan jalur bersama dari asma, eksem dan rinitis yaitu jalur pensinyalan IL-4 dan GATA-3 keduanya berpartisipasi dalam aktivasi sitokin Th2.²³ Pada penelitian yang dilakukan di SMP N 19 dan SMP Nusa Bhakti Semarang didapatkan bahwa eksem merupakan faktor risiko yang bermakna terhadap kejadian RA sedangkan asma bukan merupakan faktor risiko dari RA. Eksem adalah suatu kondisi atopik dimana kulit mengalami inflamasi yang ditandai dengan gatal, kemerahan yang biasanya terjadi di daerah lipatan dalam siku dan lipatan belakang lutut, tetapi bisa juga terjadi di bagian tubuh lainnya.²⁴ Lingkungan dengan



suhu tinggi dan seringnya seseorang terpapar matahari merupakan faktor risiko eksem.²⁵

Asap kendaraan mengandung bahan-bahan polutan yang mempengaruhi sistem pernapasan diantaranya adalah ozon (O₃), Sulfur dioksida (SO₂), karbon dioksida (CO₂) dan partikel kecil lainnya yang dapat masuk dan sampai ke saluran napas. Mekanisme utama yang mendasari efek berbahaya dari polutan ini adalah reaksi stress oksidatif. *Reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas yang dihasilkan dari polutan asap kendaraan bermotor dapat mengganggu keseimbangan sistem redoks di dalam tubuh yang kemudian berdampak ke saluran napas, seperti inflamasi dan reaksi hipersensitif dari saluran napas.²⁶ Hasil dari penelitian ini, variabel paparan asap kendaraan memiliki nilai bermakna terhadap kejadian RA. Hal ini bisa diakibatkan karena rata-rata daerah tempat tinggal siswa SMP Nusa Bhakti dan SMP N 19 Semarang merupakan jalan utama yang biasa dilalui kendaraan bermotor, selain itu sekolah mereka yang merupakan tempat belajar setiap hari juga berada di jalan yang sering dilalui kendaraan bermotor sehingga memungkinkan mereka terkena paparan asap kendaraan.

Paparan terhadap allergen yang berasal dari hewan merupakan faktor risiko meningkatnya kejadian alergi pada sistem pernapasan seperti asma, rinitis dan rhinoconjunctivitis.²⁷ Mekanisme persebaran bulu hewan peliharaan di dalam ruangan sangatlah kompleks, bulu hewan peliharaan mudah terhirup melalui *airborne* karena partikelnya yang kecil sehingga dapat mensensitisasi individu dengan hipersensitivitas.²⁸ Memiliki hewan peliharaan di dalam rumah terutama anjing atau kucing dikatakan merupakan faktor risiko terjadinya sensitisasi pada individu dengan alergi.²⁷ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian kali ini, didapatkan hasil yang bermakna pada variabel memiliki hewan peliharaan terhadap kejadian RA.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan di SMP Nusa Bhakti dan SMP N 19 Semarang didapatkan prevalensi rinitis alergi pada anak kelompok usia 13-14 tahun sebesar 36.5% serta variabel paparan asap kendaraan ($p=0.016$, $CI=1.140-3.545$ $OR=2.010$), memiliki binatang peliharaan ($p=0.139$ $CI=0.887-2.350$ $OR=1.444$) dan menderita eksem ($p<0.001$ $CI=1.779-5.624$ $OR=3.163$) merupakan faktor risiko yang bermakna terhadap kejadian rinitis alergi pada anak usia 13-14 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050
2. Chong SN, Chew FT. Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1). doi:10.1186/s40413-018-0198
3. De Leon JC, Alava HDA, Castor MAR, Kwong SL, Abong JM. Prevalence of allergic rhinitis in Filipino adults based on the National Nutrition and Health Survey 2008. *Asia Pac Allergy.* 2012;2(2):129. doi:10.5415/apallergy.2012.2.2.129
4. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1-3. doi:10.1186/1939-4551-7-12
5. Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(SUPPL.2):18-20. doi:10.1002/alr.21385
6. Kang X, Tian T, Huang Z, Luo L, Tu H, Shen L. Home environment and diseases in early life are associated



- with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;118(17):47-52. doi:10.1016/j.ijporl.2018.12.015
7. Katotomichelakis M, Iliou T, Karvelis I, Giotakis E, Danielides G, Erkotidou E, et al. Symptomatology Patterns in Children with Allergic Rhinitis. *Med Sci Monit.* 2017;23:4939-4946. doi:10.12659/MSM.903136
 8. An S-Y, Choi HG, Kim SW, Park B, Lee JS, Jang JH. Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2015;33(2):143-151. doi:http://dx.doi.org/10.12932/AP0554.33.2.2015
 9. Fauzi, Sudiro M, Lestari BW. Prevalence of Allergic Rhinitis based on World Health Organization (ARIA-WHO) questionnaire among Batch 2010 Students of the Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran. *Althea Med J.* 2016;2(4). doi:10.15850/amj.v2n4.658
 10. Kim HH, Lee CS, Yu S Do, Lee JS, Chang JY, Park CK, et al. Near-road exposure and impact of air pollution on allergic diseases in elementary school children: A cross-sectional study. *Yonsei Med J.* 2016;57(3):698-713. doi:10.3349/ymj.2016.57.3.698
 11. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Umanskiy R, Navas-Acien A, Lin SY. Household pet exposure, allergic sensitization, and rhinitis in the U.S. population. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(7):645-651. doi:10.1002/alr.21929
 12. Kim DW, Kim DK, Eun KM, Bae JS, Chung YJ, Xu J, et al. IL-25 Could Be Involved in the Development of Allergic Rhinitis Sensitized to House Dust Mite. *Mediators Inflamm.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/3908049
 13. Akdis C, Hellings P, Agache I. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Eur Acad Allergy Clin Immunol.* 2015.
 14. Al-Abri R, Al-Amri AS, Al-Dhahli Z, Varghese AM. Allergic rhinitis in relation to food allergies: Pointers to future research. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(1):e30-e33. doi:10.18295/squmj.2018.18.01.005
 15. Nugraha PY. Prevalensi Dan Faktor Resiko Rinitis Alergi Pada Siswa Sekolah Umur 16-19 Tahun Di Kodya Semarang (Studi Kasus pada Siswa SMA N 3 dan SMA N 12 Semarang). updated 2011 September 28 (Cited 2019 March 2). Available from : http://eprints.undip.ac.id/37081/1/Prasetya_Yulian.pdf
 16. Kidd P. Th1 / Th2 Balance : The Hypothesis , its Limitations , and Implications for Health and Disease. 2003;8(3).
 17. Moriyama M, Nakamura S. Th1 / Th2 Immune Balance and Other T Helper Subsets in IgG4-Related Disease. 2016. doi:10.1007/82
 18. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7(1):1-9. doi:10.1186/s13601-017-0176-5
 19. Bonds RS, Midoro-horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. 2013;13(1):92-99. doi:10.1097/ACI.0b013e32835a6dd6
 20. Anderson HM, Wood RA, Busse WW. Grand Rounds Review Dust Mite e Induced Perennial Allergic Rhinitis in Pediatric Patients and Sublingual Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;(Figure 1):1-6.



- doi:10.1016/j.jaip.2016.07.013
21. Strzelak A. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation , Allergy , Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. 2018. doi:10.3390/ijerph15051033
 22. Ridolo E, Martignago I, Masieri S. Mechanisms of allergic diseases in Otorhinolaryngology. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1 Suppl. 1):9-12.
 23. Aguilar D, Pinart M, Koppelman GH, et al. Computational analysis of multimorbidity between asthma , eczema and rhinitis ´ n Gonza. *Eur Acad Allergy Clin Immunol*. 2017:1-26.
 24. Ming Z, Yang WU, Ye Y, Zhou ES, Sundell J, Yang X, et al. Effects of home environment and lifestyles on prevalence of atopic eczema among children in Wuhan area of China. *Asian Pacific J allergy Immunol*. 2013;58(34):4217-
 25. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. 2016;8409(July). doi:10.1080/1744666X.2016.1212660
 26. Jung D, Leem J, Kim H, et al. Effect of Traffic-Related Air Pollution on Allergic Disease: Results of the Children ´ s Health and Environmental Research. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;7(4):359-366.
 27. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G, et al. Allergic sensitization to common pets (cats / dogs) according to different possible modalities of exposure : an Italian Multicenter Study. 2018:1-7. doi:10.1186/s12948-018-0081-z
 28. Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, Parente R, Manzi F, Vatrella A, et al. Sensitization to common and uncommon pets or other furry animals : which may be common mechanism?. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;14(3):9-14.