

## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

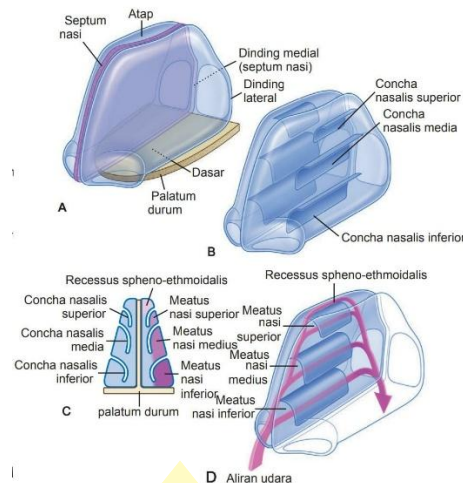
#### 2.1 Anatomi Hidung

Cavitas nasi merupakan struktur yang terdiri dari ruangan berbentuk seperti baji memanjang, di inferior terdapat basis yang lebih lebar dan di superior terdapat apex yang sempit. Daerah anterior terdapat daerah yang lebih kecil ditutup oleh nasus externus, daerah posterior lebih besar dan berada di dalam cranium, aperture anterior berupa nares, dan aperture posterior berupa choanae (Drake *et al.*, 2012).



**Gambar 2.1** Proyeksi Cavitas Nasi

Dinding lateral cavitas nasi berupa 3 lengkungan tulang bertingkat yang disebut concha. Concha nasalis membagi cavitas nasi menjadi 4 saluran udara yaitu meatus nasi inferior (diantara concha nasalis inferior dan dasar nasi), meatus nasi medius (diantara concha nasalis inferior dan medius), meatus nasi superior (diantara concha nasalis medius dan superior), dan recessus sphenoidal (diantara concha nasalis superior dan atap nasi) (Drake *et al.*, 2012).



**Gambar 2.2 Cavitas Nasi**

## 2.2 Rinitis Alergi

### 2.2.1 Definisi dan Klasifikasi Rinitis Alergi

Rinitis alergi merupakan peradangan akibat reaksi alergi pada seseorang dengan riwayat atopi atau kecenderungan genetik terhadap suatu alergen tertentu dan terjadi pelepasan suatu mediator inflamasi saat terjadi paparan ulang alergen spesifik tersebut. Menurut WHO ARIA, RA merupakan suatu penyakit pada hidung yang memiliki gejala bersin, hidung berair, hidung terasa gatal, dan hidung tersumbat yang didahului adanya paparan alergen dengan perantara Ig E (Soepardi *et al.*, 2007). Pada definisi lain, RA merupakan reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang dimodulasi oleh IgE akibat paparan alergen tertentu pada individu yang sensitif (Wise *et al.*, 2023).

*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) membagi rinitis alergi berdasarkan kemungkinan penyebab serta waktu terjadinya yaitu seasonal AR (*hay fever*) dan perennial AR. Seasonal AR ditandai dengan paparan alergen outdoor seperti serbuk sari yang hanya terjadi saat musim dengan jumlah serbuk sari tinggi

sedangkan perennial AR ditandai dengan paparan indoor alergen seperti debu rumah, serangga, bulu binatang yang terjadinya tidak dipengaruhi musim. Dari kedua klasifikasi tersebut sering menimbulkan kerancuan sehingga dibuat klasifikasi baru berdasarkan lama gejala yaitu intermiten RA dan persisten RA. Intermiten RA ditandai dengan gejala yang muncul kurang dari 4 hari dalam satu minggu atau kurang dari 4 minggu sedangkan persisten RA ditandai dengan gejala yang muncul lebih dari 4 hari dalam satu minggu atau lebih dari 4 minggu (Wise *et al.*, 2023).

### 2.2.2 Epidemiologi Rinitis Alergi

Angka kejadian rinitis alergi pada dewasa yang dicatat pada *International Consensus on Allergy and Rhinology - Allergic Rhinitis 2018*, dipengaruhi oleh perbedaan definisi dari RA misalnya adalah pada RA yang didiagnosis oleh dokter berdasarkan gejala klinis atau dalam proses diagnosis menggunakan suatu pedoman tertentu akan menjadikan hasil angka kejadian RA menjadi berbeda. Contohnya adalah pada survey oleh *South Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES) pada tahun 2008 hingga 2012, prevalensi RA adalah 35,02% berdasarkan diagnosis dari respon kuisioner dan guideline ARIA, sedangkan prevalensi RA berdasarkan diagnosis dokter adalah 14,89%. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) merilis data angka kejadian rata-rata RA pada anak yang merupakan hasil survey gejala RA pada ribuan anak di 98 negara dengan kelompok usia 6-7 tahun (8,5%) dan 13-14 tahun (14,6%) (Wise *et al.*, 2023).

Berdasarkan studi epidemiologi di Indonesia, angka kejadian rinitis alergi diperkirakan sekitar 10 - 20% dan terus meningkat secara konstan. Usia rata-rata



rinitis alergi adalah 8 – 11 tahun dan 80% rinitis alergi terjadi hingga usia 20 tahun. Rinitis alergi sering dijumpai pada usia remaja dan dewasa muda (Kairavini *et al.*, 2020). Pada penelitian lain menjelaskan bahwa perkiraan angka kejadian RA di Indonesia cukup tinggi yaitu 1,5-12,4%. Penelitian dengan responden sebesar 221 orang menunjukkan angka kejadian RA mayoritas di usia 15-24 tahun (22,3%) dan perempuan (57,92%) (Madiaha *et al.*, 2023). Sebuah penelitian multisenter di Kota Surabaya tahun 2019 menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan sensitisasi terhadap alergen yaitu sebesar 21,9% pada anak-anak usia 7-12 tahun (Soegiarto *et al.*, 2019).

### 2.2.3 Faktor Risiko Rinitis Alergi

Faktor risiko rinitis alergi diantaranya adalah riwayat atopi orang tua, anak yang memiliki orang tua dengan riwayat RA akan berisiko 2 kali lipat terkena RA sebab faktor genetik berperan dalam penentuan risiko alergi. Anak dengan asma juga meningkatkan risiko RA. Paparan asap kendaraan dan asap rokok dinilai dapat meningkatkan risiko RA, asap kendaraan memiliki kandungan sulfur oksida, nitrogen oksida, ozon, karbon dioksida, serta zat sisa pembakaran yang lain akan meningkatkan kadar IgE melalui mekanisme inflamasi lokal pada saluran napas sedangkan asap rokok mampu meningkatkan stress oksidatif dan inflamasi mukosa sehingga menghasilkan sitokin pro inflamasi. Paparan debu di rumah juga mampu meningkatkan risiko RA karena debu dapat menginduksi inflamasi mukosa hidung akibat sekresi antibodi serta mediator inflamasi. Keadaan lain yang menjadi faktor risiko RA adalah obesitas. Anak dengan obesitas akan mengalami peningkatan leptin yang berperan dalam peningkatan respon inflamasi melalui Th2 (Nurhaliza and Imanto, 2023). Memiliki hewan peliharaan yang berbulu juga dinilai sebagai

faktor risiko RA sebab bulu hewan peliharaan mudah terhirup melalui udara karena ukuran partikel yang cukup kecil sehingga mudah menjadikan individu tersensitasi (Nurhutami, 2020).

#### 2.2.4 Patofisiologi Rinitis Alergi

Rinitis alergi adalah penyakit yang memiliki patofisiologi sangat kompleks, dimulai saat adanya paparan alergen yang salah satunya adalah asap rokok sehingga terjadi respon alergi dari awal hingga akhir (Madiaha *et al.*, 2023). Rinitis alergi adalah suatu hipersensitivitas yang dimulai dengan fase sensitisasi, kemudian reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang mayoritas berupa respon pembuluh darah dan otot polos kepada mediator, lalu dilanjutkan dengan reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang berkaitan dengan leukosit dan sel inflamatori (Sarumpaet *et al.*, 2019). Rentang waktu antara keduanya berbeda, RAFC berlangsung saat terdapat kontak dengan alergen hingga satu jam kemudian sedangkan RAFL terjadi 2-4 jam dan mencapai puncak pada 6-8 jam pasca paparan alergen (Waruwu *et al.*, 2023).

Fase sensitisasi dimulai dengan adanya alergen yang masuk ke mukosa hidung, kemudian alergen tersebut akan diterima oleh *antigen presenting cell* (APC) yaitu limfosit B, makrofag, dan sel dendritik lalu akan dipecah menjadi rantai imunologik yang tidak kompleks hingga kemudian akan dipresentasikan oleh APC melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II di permukaan sel APC kepada *helper T cells* (CD4+). Oleh karena itu individu yang memiliki riwayat atopi (faktor risiko alergi) serta terdapat IL-4 maka sel T CD4+ akan berdiferensiasi menjadi limfosit Th2, sedangkan jika terdapat IL-12 maka akan berdiferensiasi menjadi Th1. Sel Th2 inilah yang melepaskan sitokin diantaranya adalah IL-3 dan IL-4 yang akan merangsang produksi IgE dan juga terdapat IL-5 yang akan

menghidupkan eosinofil. Produksi IgE dimediasi oleh IL-4 pada bagian Fc akan berikatan dengan *high affinity IgE receptor* pada permukaan sel mastosit sehingga akan terbentuk gabungan IgE-mastosit. Peningkatan sitokin yang berlebihan akhirnya akan mengakibatkan inflamasi serta hiperreaktivitas saluran napas (Sarumpaet *et al.*, 2019).

Reaksi alergi fase cepat (RFAC) terjadi setelah mekanisme sensitisasi, apabila seseorang mendapat paparan ulang suatu alergen spesifik maka akan terjadi aktivasi dari IgE. Alergen akan ditangkap oleh gabungan IgE-mastosit sehingga akan timbul aktivasi membran sel mastosit. Dalam tahap ini terjadi pengeluaran mediator seperti histamin (dihasilkan oleh mastosit), heparin, triptase, protease, dan juga terjadi pelepasan mediator lipid yang baru terbentuk seperti leukotrien, prostaglandin (PGD<sub>2</sub>), serta faktor aktivasi platelet (PAF). Setelah itu reaksi akan dilanjutkan dengan RFAL hingga 24 jam berikutnya dan pada fase ini terdapat proses penggabungan berbagai sel inflamatori seperti makrofag, limfosit, eosinofil, mastosit, basofil ke mukosa hidung serta Th2 akan mengeluarkan sitokin pro inflamasi yaitu IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 (Sarumpaet *et al.*, 2019).

Histamin yang dihasilkan pada reaksi alergi akan meningkatkan fungsi eosinofil untuk menghasilkan asetilkolin sehingga memicu hiperresponsivitas pada mukosa hidung serta dapat memicu eosinofil menambah produksi *major basic protein* dan *eosinophil cationic protein* (MBP dan ECP) yang mampu menyebabkan hiperresponsivitas serta sekresi kelenjar di mukosa hidung. Oleh karena itu, gejala utama yang timbul pada RA adalah bersin, hidung berair, hidung gatal, serta hidung tersumbat yang terjadi akibat akumulasi sel inflamasi serta mediator inflamasi pada mukosa hidung (Sarumpaet *et al.*, 2019).

### 2.2.5 Penegakan Diagnosis Rinitis Alergi

Diagnosis RA ditegakkan berdasarkan beberapa hal:

#### 1. Anamnesis

Anamnesis merupakan hal utama pada proses penegakan diagnosis rinitis alergi. Dari hasil anamnesis mampu menegakkan hampir 50% diagnosis rinitis alergi. Gejala umum pada RA adalah bersin berulang, sering terjadi pada pagi hari terutama jika kontak dengan alergen tertentu seperti debu, gejala lainnya adalah keluar cairan encer (rhinorea), hidung tersumbat, gatal pada hidung serta terkadang disertai keluar air mata (lakrimasi). Gejala-gejala tersebut sering kali tidak seluruhnya muncul terutama pada anak-anak (Soepardi *et al.*, 2007).

#### 2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan diawali dengan inspeksi hidung untuk mengetahui adanya deviasi septum nasi atau kolaps pada katup. Kemudian dilakukan rinoskopi anterior menggunakan rinoskop manual dan cahaya dengan tujuan menilai permeabilitas lubang hidung dan untuk melihat konka nasalis bagian bawah, serta juga dapat melihat adanya polip hidung yang parah. Pada rinoskopi anterior akan terlihat mukosa edema, basah, dan tampak pucat disertai banyak sekret yang encer. Apabila lubang hidung permeabel, pemeriksaan dilanjutkan dengan nasoendoskopi (jika layanan tersedia) untuk mengevaluasi keadaan mukosa hidung dan mendiagnosis adanya penyakit inflamasi nasosinusal yang berbeda (Soepardi *et al.*, 2007); (Testera-Montes *et al.*, 2021).

#### 3. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk alergi dibedakan menjadi in vivo test dan in vitro test. In vivo test untuk menentukan suatu alergi dapat dilakukan dengan melakukan



tes pada kulit, tes ini digunakan untuk menunjukkan sensitisasi suatu alergen yang diperantarai oleh IgE pada pasien, serta untuk menentukan keadaan atopi pasien. Salah satu metode utama yang direkomendasikan oleh pedoman internasional adalah *Skin Prick Test* (SPT). Metode SPT ini dianggap sebagai metode yang paling sensitive dan spesifik dalam deteksi sensitisasi terhadap alergen sehingga disebut sebagai gold standar untuk identifikasi atopi. Dalam penegakan diagnosis RA jika hanya hasil SPT yang positif tanpa adanya gejala klinis yang konsisten, maka tidak dapat didiagnosis sebagai RA. Cara selanjutnya yaitu *in vitro* test, tes ini berfokus mendeteksi alergi pada serum IgE (Testera-Montes *et al.*, 2021).

## **2.3 Rokok**

### **2.3.1 Epidemiologi Perokok**

Kebiasaan merokok merupakan salah satu permasalahan kesehatan global. Indonesia merupakan negara dengan angka perokok tertinggi di Asia Tenggara. Sebuah survey terkait kebiasaan merokok masyarakat Indonesia yang dilakukan berdasarkan data *Indonesia Family Life Survey 5* (IFLS 5) diperoleh jika jumlah perokok di Indonesia lebih banyak pria daripada wanita, selain itu beberapa faktor lain seperti rendahnya tingkat pendidikan dan ekonomi, serta seseorang yang bekerja juga mempengaruhi kebiasaan merokok yang tinggi (Salsabila *et al.*, 2022).

Berdasarkan data terbaru dari GATS yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan pada Juni 2022, menjelaskan bahwa terjadi peningkatan jumlah perokok di Indonesia pada 10 tahun terakhir yaitu dari 60,3 juta perokok di tahun 2011 menjadi 69,1 juta perokok di tahun 2021 (BKPK, 2022). Selain perokok dewasa,

mayoritas remaja dan anak-anak juga terpapar asap rokok dari lingkungan sekitarnya. Menurut data GYTS tahun 2019, remaja di Indonesia 57,8% mendapat paparan asap rokok dari rumah dan 66,2% mendapat paparan asap rokok dari fasilitas umum dengan ruangan yang tertutup (WHO, 2019). Di Provinsi Jawa Timur khususnya Kota Surabaya, jumlah perokok usia 15-24 tahun adalah 13,83%, usia 25-34 tahun 30,64%, dan usia 35-44 tahun 30,61% (BPS, 2022).

### 2.3.2 Kandungan Pada Asap Rokok

Senyawa kimia yang berasal dari tembakau dapat masuk dalam kandungan asap rokok serta dapat bereaksi sehingga membentuk unsur lain sehingga ada lebih dari 9.500 senyawa kompleks yang terdapat pada rokok dan asap rokok. Senyawa-senyawa tersebut berdasarkan gugus fungsinya dibagi menjadi beberapa yaitu hidrokarbon, amina, N-nitrosamin, eter, aldehida, senyawa terhalogenasi, senyawa nitro, senyawa fenolik, senyawa anorganik, dan senyawa lain-lain. Beberapa zat karsinogen dan mutagen juga ditemukan dalam asap rokok misalnya adalah polonium radioaktif, benzopyrene, dimetilbenzantrasena, naftalena, metil naftalena, dan logam berat seperti kadmium (Hikisz and Jacenik, 2023).

Dalam kandungan asap rokok terdapat 6 senyawa toksik yang menjadi fokus dalam menyebabkan berbagai faktor risiko dari berbagai masalah kesehatan yaitu akrolein, asetaldehida, akrilonitril, benzene, 1,3 butadin, dan formaldehida. Dari 6 senyawa diatas, akrolein merupakan senyawa yang 10 hingga 1.000 kali lebih toksik. Akrolein merupakan salah satu senyawa golongan aldehida tak jenuh serta memiliki sifat elektrofilik. Senyawa tersebut terdapat di beberapa jenis asap contohnya adalah asap rokok, asap kendaraan bermotor, dan asap kebakaran hutan (Sarumpaet *et al.*, 2016).

### 2.3.3 Hubungan Asap Rokok dengan Alergi

Pada penelitian mengenai korelasi antara asap rokok dan RA disebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kepadatan sel goblet dan penebalan epitel mukosa hidung perokok dan bukan perokok. Adanya peningkatan yang signifikan pada neutrofil dan subset limfosit T-helper 2 (Th2), kadar IgE spesifik pada perokok lebih tinggi daripada bukan perokok. Selain itu secara spesifik penelitian lain menunjukkan jika paparan asap rokok mampu mengakibatkan peningkatan sitokin yang terlibat pada mekanisme yang dimediasi IgE yaitu IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 yang akan menyebabkan perokok akan memiliki respon pertahanan terhadap alergi yang lebih kecil dibandingkan bukan perokok (Grillo *et al.*, 2019). Akrolein yang terkandung pada asap rokok mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-2, TNF- $\alpha$  melalui mekanisme inhibisi NF-KB sehingga IL-12 akan menurun yang akan menyebabkan pematangan sel Th1. Selain itu juga terjadi penurunan IFN- $\gamma$  yang akan menyebabkan penurunan efek inhibisi pada sel Th2 sehingga produksi sitokin yang berperan pada respon alergi akan meningkat (Sarumpaet *et al.*, 2016).

### 2.4 SFAR

Gold standar diagnosis RA adalah menggunakan SPT namun, tes tersebut memiliki keterbatasan yaitu harga yang cukup mahal sehingga tidak tersedia di seluruh fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, pada tahun 2002 sebuah studi di Eropa merancang skor kuantitatif tervalidasi sebagai sarana skrining prevalensi RA dan penyebab RA pada suatu populasi yaitu *Score for Allergic Rhinitis* (SFAR) (Annesi-Maesano *et al.*, 2002). Keunggulan dari penggunaan SFAR adalah efektivitas biaya,

cepat, mudah digunakan oleh siapa saja, memiliki tingkat penolakan yang rendah, dan dapat digunakan oleh praktisi klinis non spesialis. Sebuah studi di Kota Medan pada tahun 2019, membandingkan sensitivitas dan spesifisitas SFAR dengan gold standar diagnosis RA yaitu SPT, didapatkan hasil bahwa dari 40 sampel dengan hasil SFAR  $\geq 7$  (positif), 38 diantaranya didapatkan hasil SPT positif sehingga menunjukkan SFAR memiliki sensitivitas 97% dan spesifisitas 33%. (Devi *et al.*, 2019).

*Score for Allergic Rhinitis* (SFAR) memiliki rentang nilai 0 hingga 16, dengan hasil jika skor  $\geq 7$  maka RA positif dan jika hasil skor  $< 7$  maka RA negatif. Komponen informasi yang didapatkan dari SFAR terdapat 8 poin yaitu gejala hidung pada 12 bulan terakhir (bersin, pilek, hidung tersumbat), gejala hidung dengan terdapat mata berair atau gatal, kapan timbul gejala (bulan dan musim), faktor penyebab gejala hidung (debu rumah, serbuk sari, dan sebagainya), kesadaran adanya riwayat alergi, positif SPT, diagnosis medis sebelumnya terkait alergi (asma, RA, alergi di kulit), dan riwayat alergi pada keluarga. Masing-masing dari poin-poin tersebut memiliki rentang nilai 1-2 (Widuri *et al.*, 2022). Sebuah studi di Yogyakarta pada tahun 2021 telah membuktikan bahwa kuesioner SFAR yang telah dimodifikasi ke dalam bahasa Indonesia reliable digunakan dalam penelitian (Widuri and Fakhriani, 2021).