

Hubungan Rinitis Alergi dengan Kejadian Asma Bronkial

Dinni Istiqomah¹, Mukhlis Imanto²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Rinitis alergi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya asma. Perkembangan penyakit asma umumnya lebih banyak terjadi pada pasien dengan rinitis alergi. Hal tersebut sesuai dengan data epidemiologis yang menyatakan bahwa telah terjadi peningkatan kasus rinitis alergi yang disertai asma secara global. Rinitis alergi dan asma sama-sama diperantarai oleh Immunoglobulin E (IgE). Korelasi antara hambatan aliran udara hidung penderita rinitis alergi dan hambatan aliran udara paru akibat proses inflamasi yang terjadi di mukosa hidung penderita rinitis alergi dan asma dapat diketahui dengan mengamati nasal airflow dan bronchial airflow. Diagnosis asma dapat diketahui dengan mengukur nilai *Forced Expiratory Volume in One Second Percent* (FEV1%). Pada penderita rinitis alergi ditemukan penurunan FEV1% dan didapatkan reversibilitas setelah dilakukan bronchodilator test. Reversibilitas tersebut dikaitkan dengan durasi rinitis alergi yang lama (kronik) dan keterbatasan aliran udara bronkial dini (*early bronchial airflow limitation*). Penurunan FEV1% dan reversibilitas tersebut menunjukkan adanya BHR, terutama pada pasien rinitis alergi persisten dan sedang-berat. Durasi dan jenis sensitisasi (alergen) diidentifikasi sebagai penanda prognostik awal keterlibatan BHR pada pasien rinitis alergi. Dengan mengetahui nilai FEV1% pada penderita rinitis alergi diharapkan dapat menjadi tindakan preventif untuk terjadinya asma.

Kata Kunci: Asma, rinitis alergi, FEV1%

Relationship Between Allergic Rhinitis with Incidence of Bronchial Asthma

Abstract

Allergic rhinitis is a risk factor for asthma. The development of asthma is generally more common in patients with allergic rhinitis. This is in accordance with epidemiological data which states that there has been an increase in cases of allergic rhinitis accompanied by asthma globally. Allergic rhinitis and asthma are both mediated by Immunoglobulin E (IgE). The correlation between nasal airflow obstruction in allergic rhinitis sufferers and lung airflow obstruction due to the inflammatory process that occurs in the nasal mucosa of allergic rhinitis and asthma sufferers can be determined by observing the nasal airflow and bronchial airflow. The diagnosis of asthma can be known by measuring the *Forced Expiratory Volume in One Second Percent* (FEV1%) value. In allergic rhinitis patients, a decrease in FEV1% was found and reversibility was found after a bronchodilator test. Such reversibility is associated with long duration (chronic) allergic rhinitis and early bronchial airflow limitation. This 1% decrease in FEV and reversibility suggest the presence of BHR, especially in persistent and moderate-severe allergic rhinitis patients. Duration and type of sensitization (allergen) were identified as early prognostic markers of BHR involvement in allergic rhinitis patients. Knowing the FEV1% value in allergic rhinitis sufferers is expected to be a preventive measure for the occurrence of asthma.

Keywords: Allergic Rhinitis, asthma, FEV1%

Korespondensi: Dinni Istiqomah, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 12, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082282893749, e-mail: dinniistiqomah64@gmail.com

Pendahuluan

Rinitis alergi merupakan penyakit yang tidak mengancam nyawa namun dapat menimbulkan keluhan yang sangat mengganggu dan menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya.¹ Menurut WHO-ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), rinitis alergi merupakan kelainan pada hidung yang terjadi setelah mukosa hidung terpapar alergen yang diperantarai oleh IgE (Imunoglobulin E) dengan gejala bersin-bersin, rinore, rasa gatal dan tersumbat.² Rinitis alergi muncul setelah paparan dari lingkungan

yang dipicu oleh genetik sebagai faktor predisposisinya. Rinitis alergi sering terjadi dengan asma dan/atau konjungtivitis.³

Rinitis alergi umumnya sering dikaitkan dengan asma, dimana ditemukan kasus asma pada 15-38% pasien rinitis alergi dan rinitis alergi muncul pada 6-85% pasien asma. Perkembangan penyakit asma umumnya lebih banyak terjadi pada pasien dengan rinitis dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami rinitis. Berdasarkan penelitian dari *The Children's Respiratory Study* didapatkan bahwa rinitis alergi pada masa bayi secara

independen berisiko dua kali lebih besar berkembang menjadi asma saat pasien berusia 11 tahun. Penelitian yang dilakukan secara follow-up selama 23 tahun pada mahasiswa, secara signifikan sebanyak 10,5% dari para mahasiswa yang awalnya didiagnosis dengan rinitis alergi, penyakitnya berkembang menjadi asma. Dalam penelitian yang dilakukan di AS, didapatkan bahwa rinitis meningkatkan risiko perkembangan asma sekitar tiga kali lipat, baik pada pasien atopik maupun non atopik sehingga rinitis alergi dikaitkan dengan onset asma. Dengan demikian, rinitis merupakan faktor risiko signifikan timbulnya asma yang beronset saat dewasa, baik pada subjek atopik maupun non atopik. Rinitis alergi derajat sedang-berat yang tidak terkontrol mempengaruhi kontrol asma.⁴

Isi

Rinitis alergi terjadi akibat inflamasi lapisan mukosa hidung dengan karakteristik gejala berupa rhinorrhea, bersin, dan hidung tersumbat. Gejala ini muncul akibat reaksi hipersensitivitas tipe I yang diperantarai oleh IgE.¹ Rinitis alergi berat memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup, gangguan tidur, dan pekerjaan bagi penderitanya. Hal ini disebabkan karena penyakit ini bersifat rekuren (mudah kambuh), kronis, progresif, reversibel pada tahap awal dan irreversibel pada tahap lanjut. Penyakit ini juga menurunkan produktivitas kerja, waktu efektif kerja, dan menurunnya prestasi di sekolah pada anak.⁵

Prevalensi rinitis alergi cenderung meningkat sekitar 10-40 % populasi penduduk dunia melalui berbagai studi epidemiologi yang dilakukan dalam 10 tahun terakhir. Gejala yang paling dominan ditemukan adalah hidung tersumbat atau buntu hidung.⁶ Diperkirakan 400 juta orang menderita rinitis alergi di dunia. Di Amerika Serikat angka kejadian rinitis alergi mencapai 20% dari populasi orang dewasa dan mencapai 40% dari populasi anak-anak.⁷ Berdasarkan data penelitian terdahulu di Universitas Lampung didapatkan 92 penderita rinitis alergi dengan persentase lebih banyak pada perempuan 76,8%. Penderita rinitis alergi yang mempunyai riwayat atopik keluarga 53% dan atopik pribadi lain 37,8%.⁸

Etiologi rinitis alergi adalah alergen yang berasal dari lingkungan. Satu alergen dapat menyerang lebih dari satu organ dan dapat menimbulkan gejala campuran, seperti tungau debu rumah yang dapat memicu terjadinya asma bronkial dan rinitis alergi. Alergen berdasarkan cara masuknya, diklasifikasikan sebagai:²

- a. **Alergen inhalan** adalah alergen yang masuk melalui udara pernapasan yang terhirup saat bernapas. Contoh alergen inhalan adalah tungau debu rumah (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), kecoa, serpihan jaringan kulit binatang (kucing, anjing), rumput-rumputan, dan jamur (*Aspergillus*, *Alternaria*).
- b. **Alergen ingestan** adalah alergen yang masuk melalui saluran cerna. Alergen ingestan bisa berupa makanan seperti susu sapi, ikan laut, udang, kepiting, telur, coklat, dan kacang-kacangan.
- c. **Alergen injektan** adalah alergen yang masuk melalui suntikan atau tusukan. Contoh alergen injektan adalah penisilin dan sengatan serangga (lebah).
- d. **Alergen kontak** adalah alergen yang masuk melalui kontak langsung pada kulit atau jaringan mukosa. Contoh alergen kontak adalah bahan kosmetik dan perhiasan.²

Rinitis alergi dulunya diklasifikasikan berdasarkan sifat berlangsungnya menjadi rinitis alergi musiman dan sepanjang tahun.^{2,7} Rinitis alergi musiman (seasonal, hay fever, pollinosis). Rinitis alergi musiman terkenal di negara yang mempunyai 4 musim, tidak termasuk Indonesia. Rinitis alergi musiman biasanya disebabkan oleh alergen spesifik seperti pollen (tepung sari) dan spora jamur. Manifestasi klinis yang tampak adalah gejala pada hidung dan mata seperti mata merah dan gatal disertai lakrimasi. Oleh karena itu, rinitis alergi musiman juga disebut pollinosis atau rinokonjungtivitis. Rinitis alergi musiman disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe 1 terhadap aeroalergen musiman, misalnya serbuk sari.^{2,7} Rinitis alergi sepanjang tahun (perennial). Gejala pada penyakit ini dapat ditemukan sepanjang tahun, tanpa variasi

musim dan timbul intermittent atau terus-menerus.² Rinitis alergi perennial juga merupakan reaksi hipersensitivitas tipe 1 terhadap aeroalergen lingkungan. Namun untuk jenis alergen seperti tungau, jamur, dan bulu dapat menjadi sumber dari penyakit lain pula.⁷

Saat ini, klasifikasi yang digunakan untuk rinitis alergi berdasarkan frekuensi gejala yang timbul dan dampaknya terhadap kualitas hidup. Klasifikasi ini mengacu pada rekomendasi WHO *Initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)* tahun 2001.⁷ Berdasarkan frekuensi gejala yang timbul, rinitis alergi diklasifikasikan menjadi intermittent (kadang-kadang) dan persistent^{2,7}. Dikatakan intermittent jika gejala yang muncul kurang dari 4 hari/minggu selama kurang dari 4 minggu^{2,7}. Persistent (menetap). Dikatakan persistent jika gejala yang muncul lebih dari 4 hari/minggu dan selama lebih dari 4 minggu.^{2,7}

Berdasarkan berat-ringannya gejala yang timbul dan dampaknya terhadap kualitas hidup, rinitis alergi diklasifikasikan menjadi ringan dan sedang-berat^{2,7}. Ringan jika tidak menimbulkan keluhan: gangguan tidur, gangguan aktivitas sehari-hari, aktivitas belajar dan bekerja, aktivitas bersantai dan berolahraga, dan hal-hal lain yang dapat mengganggu^{2,7}. Sedang-berat jika terdapat satu atau lebih keluhan: gangguan tidur, gangguan aktivitas sehari-hari, aktivitas belajar dan bekerja, aktivitas bersantai dan berolahraga, dan hal-hal lain yang dapat mengganggu^{2,7}.

Rinitis alergi dan asma sama-sama diperantarai oleh Imunoglobulin E (IgE). Mekanisme tertariknya eosinofil sampai ke lokasi reaksi alergi dipengaruhi oleh sitokin yang disekresi oleh sel mast, eosinofil dan sel Th2. Sitokin IL-3, IL-4, IL-5 dan GM-CSF dan eosinophil chemoattractant (eotaxin, IL-5 dan *Regulation on Activation Normal T cell Expressed and Secreted* (RANTES) dapat meningkatkan ekspresi adhesi molekul endotel. Sitokin IL-3, IL-5 dan GM-CSF menyebabkan penarikan dan aktivasi eosinofil sehingga meningkatkan eosinofil di jaringan. Eosinofil mengeluarkan berbagai growth factor, enzim elastase dan metalloproteinase, kemokin, mediator lipid dan sitokin, akibatnya terjadi edema submukosa dan hipereaktivitas bronkus

menyebabkan hambatan aliran udara saluran nafas bawah dan saluran nafas atas berupa buntu hidung, hipersekresi hidung dan gangguan pembauan.⁶

Inflamasi yang terjadi pada mukosa hidung penderita rinitis alergi dapat menyebabkan keluhan hidung buntu dan mempengaruhi bronkus. Ditemukan peningkatan interleukin-5 (IL-5) dan eosinofil pada bronchoalveolar lavage pada kedua hidung dan mukosa bronkus setelah dilakukan provokasi nasal menggunakan ovalbumin.⁹ Hubungan antara hambatan aliran udara hidung penderita rinitis alergi dan hambatan aliran udara paru belum sepenuhnya dimengerti sampai saat ini. Namun korelasi antara proses inflamasi yang terjadi di mukosa hidung penderita rinitis alergi dan asma dapat diketahui dengan mengamati nasal airflow dan bronchial airflow.¹⁰

Asma adalah gangguan inflamasi kronis saluran napas yang ditandai dengan serangan berulang dari sesak napas dan mengi yang bervariasi dalam tingkat keparahan dan frekuensi serta terjadi pada orang-orang dari segala usia. Pada asma terjadi peningkatan hiperresponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat dan batuk-batuk terutama malam dan atau dini hari. Gejala episodik yang timbul berhubungan dengan obstruksi jalan napas yang luas, bervariasi dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.^{11,12,13}

Global Initiative for Asthma (GINA) mendefinisikan asma berdasarkan karakteristik klinis, fisiologis, dan patologisnya. Berdasarkan gejala klinis yang ada, asma didefinisikan sebagai sesak napas episodik terutama pada malam hari dan sering disertai batuk, serta ditemukan suara wheezing (mengi) pada auskultasi dada pasien. Secara fisiologis, asma didefinisikan sebagai obstruksi jalan napas episodik yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi. Sedangkan secara patologis, asma adalah inflamasi saluran napas dan berhubungan dengan perubahan struktural saluran napas.¹⁴

Diagnosis asma dapat dilakukan dengan melakukan pengukuran rasio FEV1 terhadap FVC (FEV1%). FEV1% dapat digunakan untuk

mengidentifikasi defek ventilasi obstruktif, seperti asma dan PPOK. Persentase nilai FEV1% dapat digunakan sebagai acuan dalam mengklasifikasikan derajat keparahan penyakit paru obstruktif.¹⁵ Pada kelainan obstruktif paru akan terjadi gangguan pada kelancaran arus udara (*air flow*) akibat obstruksi sehingga penurunan udara yang keluar dari paru. Pada kelainan restriktif paru akan terjadi penurunan volume paru (*lung volume*). FEV1% > 70% dimana FVC berkurang lebih banyak daripada FEV1 menandakan adanya defek restriktif seperti penyakit paru interstisial (misalnya fibrosis paru idiopatik) dan deformitas dinding dada.^{15, 16}

Pada suatu penelitian yang melibatkan 121 penderita rinitis alergi ditemukan adanya korelasi antara *nasal airflow* dan *bronchial airflow*, yakni adanya hambatan aliran udara paru pada *level small airway* sebanyak 53,7%.¹¹ Pada penelitian lain yang melibatkan 1603 pasien rinitis alergi ditemukan gangguan faal paru *Forced Expiratory Volume in 1 Second* (FEV1 %) < 75% sebanyak 8 % penderita dan FEF (*Forced Expiratory Flow*) 25-75% sebesar 25% penderita.¹⁷

Ibrahim et al (2014) melakukan penelitian pada 44 penderita rinitis alergi dan ditemukan bahwa penderita rinitis alergi dengan nilai FEV1% \geq 75% sebanyak 82,6%, dengan FEV1% < 75% sebanyak 17,4%, dengan FEF25-75% sebanyak 43,5%, dengan FEF25-75% \geq 65% sebanyak 43,5%, dan dengan FEF25-75% < 65% sebanyak 56,5%. Pada kelompok penderita rinitis alergi dengan hambatan aliran udara hidung berdasarkan jenis kelamin, diperoleh jumlah perempuan 56,5% dan laki-laki 43,5%. Pada kelompok rinitis alergi tanpa hambatan aliran udara hidung, diperoleh jumlah 66,7% perempuan dan 33,3% laki-laki.¹⁹

Rinitis alergi umumnya sering dikaitkan dengan asma, dimana ditemukan kasus asma pada 15-38% pasien rinitis alergi dan rinitis alergi muncul pada 6-85% pasien asma. Perkembangan penyakit asma umumnya lebih banyak terjadi pada pasien dengan rinitis dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami rinitis. Berdasarkan penelitian dari *The Children's Respiratory Study* didapatkan bahwa rinitis alergi pada masa bayi secara

independen berisiko dua kali lebih besar berkembang menjadi asma saat pasien berusia 11 tahun. Penelitian yang dilakukan secara follow-up selama 23 tahun pada mahasiswa, secara signifikan sebanyak 10,5% dari para mahasiswa yang awalnya didiagnosis dengan rinitis alergi, penyakitnya berkembang menjadi asma. Dalam penelitian yang dilakukan di AS, didapatkan bahwa rinitis meningkatkan risiko perkembangan asma sekitar tiga kali lipat, baik pada pasien atopik maupun non atopik sehingga rinitis alergi dikaitkan dengan onset asma. Dengan demikian, rinitis merupakan faktor risiko signifikan timbulnya asma yang beronset saat dewasa, baik pada subjek atopik maupun non atopik.⁴

Dalam studi kohort didapatkan bahwa nilai FEV1% umumnya normal pada penderita rinitis alergi bahkan rinitis alergi persisten dan sedang-berat. Namun saat dilakukan *bronchodilator test* (BDT) sebanyak 2/3 populasi tersebut (66,7%) menunjukkan reversibilitas (FEV1 meningkat 12% dari FEV1 basal). Reversibilitas tersebut dikaitkan dengan durasi rinitis alergi yang lama (kronik) dan keterbatasan aliran udara bronkial dini (*early bronchial airflow limitation*). Beberapa pasien yang menderita rinitis alergi menunjukkan adanya BHR, terutama pada pasien rinitis alergi persisten dan sedang-berat. Durasi dan jenis sensitisasi (alergen) diidentifikasi sebagai penanda prognostik awal keterlibatan BHR pada pasien rinitis alergi.^{20,21,22,23}

Naydenova et al. (2019) dan Baron et al. (2021) menyatakan bahwa tingkat obstruksi yang terjadi pada pasien asma dengan rinitis alergi lebih parah daripada pasien asma tanpa rinitis alergi. Derajat keparahan obstruksi tersebut dapat dilihat dari penurunan FEV1% pada pasien asma dengan rinitis alergi dan pasien asma tanpa rinitis alergi.^{24,25}

Derajat obstruksi yang lebih parah pada penderita rinitis alergi dan asma tersebut disebabkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah gejala pernapasan dan penurunan FEV1. Penelitian tersebut melibatkan 977 orang dengan rinitis alergi dan asma untuk dilakukan analisis berdasarkan gejala pernapasan yang timbul (mengi, batuk, hidung tersumbat, dyspnea, rinore) dan faktor risiko (penggunaan ICS, IMT, usia, jenis

kelamin, kebiasaan merokok, dan paparan alergen). Kemudian dilakukan analisis terkait gejala pernapasan yang timbul dan faktor risiko tersebut terhadap penurunan nilai FEV1. Hasilnya ditemukan bahwa semakin banyak gejala pernapasan yang timbul, nilai FEV1 yang didapatkan juga semakin menurun.²⁴

Simpulan

Rinitis alergi merupakan faktor risiko signifikan timbulnya asma yang beronset saat dewasa, baik pada subjek atopik maupun non atopik. Rinitis alergi derajat sedang-berat yang tidak terkontrol mempengaruhi kontrol asma. Oleh karena itu pada beberapa penderita rinitis alergi terdapat penurunan FEV1% dan ditemukan reversibilitas setelah dilakukan *bronchodilator test*. Reversibilitas tersebut dikaitkan dengan durasi rinitis alergi yang lama (kronik) dan keterbatasan aliran udara bronkial dini (*early bronchial airflow limitation*). Beberapa pasien yang menderita rinitis alergi menunjukkan adanya BHR, terutama pada pasien rinitis alergi persisten dan sedang-berat. Durasi dan jenis sensitisasi (alergen) diidentifikasi sebagai penanda prognostik awal keterlibatan BHR pada pasien rinitis alergi. Dengan mengetahui nilai FEV1% pada penderita rinitis alergi diharapkan dapat menjadi tindakan preventif untuk terjadinya asma.

Daftar Pustaka

1. Wijaya AP. Dampak rinitis alergi terhadap indeks prestasi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara Stambuk 2015 [Skripsi]. Universitas Sumatra Utara. 2017.
2. Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD. Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala & leher. Edisi 6. Cetakan ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2011.
3. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Anticevich SB, Canonica GW, et al. Allergic rhinitis. Nature Reviews : Disease Primers. 2020; 1 (1).
4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Guidelines: Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. Allergy Clin Immunol Journal. 2017; 1 (1) : 950-958.
5. Ismayani. Hubungan klasifikasi rinitis alergi dengan interleukin-5 (il-5) pada penderita rinitis alergi di RSUP H. Adam Malik Medan [Thesis]. 2017. Universitas Sumatra Utara.
6. Ibrahim M, Roestiniadi DS, Kristyono I. Hubungan antara hambatan aliran udara hidung dan paru pada penderita rinitis alergi. Jurnal THT-KL. 2014; 7(10):1-10.
7. Jimenez R F, Romero PG, Martinez JLL, Teran LM. Allergic rhinitis. Journal Allergy & Theraphy. 2012; <https://doi.org/10.4172/2155-6121.S5-006>.
8. Sigarlaki ED. Perbedaan kualitas hidup penderita dan bukan penderita rinitis alergi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung 2016 [skripsi]. Universitas Lampung. 2017.
9. McCusker C, Chicoine M, Hamid Q, Mazer B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: Role of the upper airway in lower airways disease. Allergy Clin Immunol Journal. 2002; 110(6): 891-897.
10. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Correlation of nasal inflammatory and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol Journal. 2004; 93:575-580.
11. World Health Organization (WHO). Asthma. 2020 [cited on August 2022]. Available on: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/asthma>.
12. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Asma: Pedoman diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. 2004.
13. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorder. 2015. Edisi 5. USA: McGraw-Hill Education.
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2012.
15. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function test. Ulster Med Journal. 2011; 80(2):84-90.

16. Lubis CNF. Hubungan berat badan lahir rendah dan nilai faal paru VEP1 dan KVP [thesis]. 2015; Universitas Sumatra Utara.
17. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Monardo M, Tosca MA. Early bronchial airflow impairment in patients with persistent allergic rhinitis and bronchial hyperreactivity. *Respiratory Medicine*. Elsevier: Case Report. 2005; 99 (1) :1606-1612.
18. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Spirometric abnormalities in patients with allergic rhinitis: indicator of an “asthma march”? *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2011; 25(5):e181-e185.
19. Ibrahim M, Roestiniadi DS, Kristyono I. Hubungan antara hambatan aliran udara hidung dan paru pada penderita rinitis alergi. *Jurnal THT-KL*. 2014; 7(10):1-10.
20. Jafari M. Effects of Persistent Allergic Rhinitis on Spirometric Parameters. *Journal of Allergy & Therapy*. 2016, 7 (5) : 1-5.
21. Haccuria A, Mulyem AV, Malinovschi A, Doan V, Michils A. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur Respir Journal*. 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.01749-2017>.
22. Liu X, Wang X, Yao X, Wang Y, Sun Y, Zhang L. Value of Exhaled Nitric Oxide and FEF25–75 in Identifying Factors Associated With Chronic Cough in Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Research*. 2019; 11 (6) : 830 – 845.
23. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Reviews Clin. Immunol*. 2010; 6 (3) : 413–423.
24. Baron NB, Lindberg A, Stridsman C, Andresson M, Headman L, Vikjord SA, Kankaanranta H, Lundback B, Ronmark E, Backman H. Among respiratory symptoms, wheeze associates most strongly with impaired lung function in adults with asthma: a long-term prospective cohort study. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-00098>
25. Naydenova K, Velikova T, Dimitrov V. Interactions of allergic rhinitis and bronchial asthma at mucosal immunology level. *AIMS (Allergy and Immunology) Journal*. 2019; 3 (1) : 1 – 12.