

**Pengaruh Paparan Pewangi Ruangan Berbentuk Gel dan Cair terhadap Gambaran
Histologi Tractus Respiratorius
{Studi *in vivo* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)}**

Intisari

Pengharum ruangan adalah bahan yang dapat memberikan aroma menyenangkan pada lingkungan sekitarnya. Pengharum berbentuk cair dan gel merupakan pengharum ruangan modern yang banyak digunakan masyarakat. Berbagai macam zat kimia diduga terkandung di dalamnya, seperti etanol, formaldehida, bibit pengharum, naftalena, fenol, ptalat, dan xilena, ataupun turunannya. Zat kimia yang terkandung masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi bersama udara pernapasan. Rongga hidung sebagai pintu masuk akan terpapar pertama kali oleh zat pengharum, sehingga penelitian tentang pengaruh paparan pengharum ruangan terhadap mukosa respiratorius nasal perlu dilakukan. Desain penelitian adalah eksperimental dengan *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan pada 18 ekor tikus putih, yang terbagi dalam 3 kelompok percobaan, kelompok kontrol negatif (tanpa dipaparkan pengharum), kelompok perlakuan pengharum ruangan cair, dan kelompok perlakuan pengharum ruangan gel. Pada kelompok perlakuan dilakukan pemaparan pengharum selama 8 jam/hari selama 15 hari. Data diambil dengan mengukur ketebalan epitel mukosa respiratorius di bawah mikroskop. Hasil percobaan dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis* dengan dilanjutkan uji *post hoc Mann-Whitney*. Hasil uji post hoc menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok pengharum ruangan cair dengan kelompok gel ($p < 0,05$), dan antara kelompok pengharum ruangan cair dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Perbedaan yang tidak signifikan ditunjukkan oleh kelompok pengharum ruangan gel dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa paparan pengharum ruangan cair memberikan pengaruh yang lebih besar terhadap perubahan histologi mukosa respiratorius nasal dibandingkan paparan pengharum ruangan gel.

Kata kunci: Histologi, mukosa respiratorius nasal, pengharum ruangan cair, pengharum ruangan gel, inhalasi, zat kimia

***The Effect of Liquid Air Freshener and Gel Air Freshener Exposure on Histological Image
of Respiratory Tract
(in vivo Study on White Rat (Rattus norvegicus)***

Abstract

Air freshener is a material that provide a pleasant odor. Liquid and gel air freshener regarded as a widely used in modern society. Various chemicals allegedly contained therein, such as ethanol, formaldehyde, seeds fragrances, naphthalene, phatale, phenol and xylene or its derivatives. Chemical substances enter the body through inhalation. Nasal cavity is the first part that was exposed by chemical, so, the evaluation of effect of air freshener exposure on respiratory mucosa needs to be done. The study design was performed by using post-test only control group design. The subject of the research were 18 tails of white rat, divided into three experimental groups, the negative control group (without exposed fragrances), liquid air freshener treatment groups, and the air freshener gel treatment group. In the treatment group performed fragrances exposure for 8 hours / day for 15 days. The result taken by measuring the thickness of the respiratory mucosal epithelium under the microscope. The results analyzed by using the Kruskal Wallis test followed by post hoc Mann-Whitney. Post hoc test result show that there is significantly differences between liquid air freshener group with gel air freshener group ($p < 0.05$), and between group of liquid air freshener with the control group ($p < 0.05$). No significant difference shown by the gel air freshener group with the control group ($p > 0.05$). This suggests that exposure of liquid air freshener have greater influence on the histological changes in the nasal respiratory mucosa compared to gel air freshener exposure.

Keywords: Histology, nasal respiratory mucosa, liquid air freshener, gel air freshener, inhalation, chemical substances

Pendahuluan

Udara bersih merupakan kebutuhan dasar bagi kesehatan manusia. Seiring dengan perkembangan zaman, peran udara yang besar bagi kehidupan tidak lagi diimbangi dengan kualitas udara yang baik karena adanya peningkatan pencemaran udara di lingkungan yang berasal dari dalam (*indoor pollution*) maupun luar ruangan (*outdoor pollution*) oleh kimia, agen fisik atau biologis¹.

Pengharum ruangan merupakan bahan kimia rumah tangga yang dianggap sebagai salah satu pencemar udara dari dalam ruangan. Penggunaan pengharum ruangan kini semakin dipertanyakan keamanannya, terutama yang berhubungan dengan kandungan di dalamnya. Di sebagian besar wilayah dunia, produsen produk-produk konsumsi tidak diwajibkan oleh hukum untuk mengungkapkan bahan-bahan mereka². Pengharum ruangan masuk ke dalam tubuh melalui proses inhalasi pada sistem pernapasan. Bahan kandungan pengharum ruangan diperkirakan memberikan respon negatif baik psikologis maupun fisiologis, seperti gangguan pernapasan, respon alergi, dan berbagai gejala tidak spesifik seperti sakit kepala, iritasi hidung, mata dan lain-lain³.

Peningkatan penggunaan pengharum ruangan, terutama berbentuk cair dan gel di masyarakat patut diwaspadai. Paparan jangka pendek pada orang normal mungkin tidak memperlihatkan gejala klinis, namun paparan tersebut bukan berarti tidak mempengaruhi struktur seluler. Perubahan struktur seluler yang kasat mata tersebut bisa saja menunjukkan gejala klinis pada konsumen setelah paparan jangka panjang. Untuk itu, penelitian mengenai dampak pengharum ruangan yang banyak beredar di masyarakat (cair dan gel) dirasa perlu dilakukan melalui hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*), khususnya terhadap jaringan mukosa respiratorius nasal (hidung) yang merupakan gerbang masuknya bahan pengharum.

Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium murni dengan rancangan percobaan *post-test only control group design*. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan dilaksanakan di Laboratorium Biomedis FKIK UMY. Pembuatan preparat histologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Umum UGM. Pengamatan dan

penilaian preparat, serta pengumpulan data dilaksanakan di Laboratorium Histologi FKIK UMY. Seluruh tahap penelitian dilakukan selama 4 bulan.

Penelitian menggunakan 18 hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan galur *Sprague Dowley* (SD) yang telah berumur 3 bulan dan mempunyai berat badan 150-300 gram.

Alat yang diperlukan meliputi : kandang hewan uji, perlengkapan pemeliharaan, perlengkapan bedah, timbangan badan hewan uji, alat bantu semprot otomatis, tempat organ (toples), mikroskop cahaya, dan mikrometer.

Penelitian memerlukan beberapa bahan, meliputi: 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* (berjenis kelamin jantan, berumur 3 bulan, dan berat badan 150-300 gram), pengharum ruangan cair, pengharum ruangan gel, Formalin 10%, Eter, pakan standar dan minuman tikus

Hewan uji terbagi ke dalam 3 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok-kelompok tersebut terbagi atas 1 kelompok kontrol (K) dan 2 kelompok perlakuan yaitu pemaparan pengharum ruangan cair (PA) dan pemaparan pengharum ruangan gel (PB).

Pelaksanaan penelitian diawali dengan aklimatisasi hewan uji selama 1 minggu dan dilanjutkan tahap perlakuan selama 15 hari berturut-turut. Pada kelompok kontrol (K) hewan uji tidak dipaparkan pengharum ruangan. Pada kelompok PA hewan uji yang diberi paparan pengharum ruangan berbentuk cair. Pemaparan pengharum ruangan berbentuk cair ini dilakukan selama 8 jam/hari selama jangka waktu 15 hari berturut-berturut. Sedangkan pada kelompok PB hewan uji dipaparkan pengharum ruangan berbentuk gel. Pemaparan pengharum ruangan dilakukan selama 8 jam/hari selama jangka waktu 15 hari berturut-turut. Tiap kelompok ditempatkan pada satu kandang pemeliharaan yang diatur penempatan kandangnya, sehingga paparan tidak mempengaruhi satu sama lain. Pemberian makan dan minum diatur dengan porsi yang sama pada semua kelompok. Kandang juga dijaga kebersihannya.

Pada hari ke-16, dilakukan pembedahan pada semua hewan uji yang sebelumnya telah dilakukan penarikan pada tulang belakang. Organ nasal diambil dan dibuat preparat histologi pada segmen yang sama antara hewan uji satu dengan yang lain, yaitu pada batas antara tulang rawan dan tulang keras yang terdapat bagian mukosa respiratorius. Pembuatan preparat

menggunakan metode blok paraffin, lalu dipotong pada ketebalan 5 μm , dan dilakukan pewarnaan dengan teknik *Hematoxylin Eosin* (HE) untuk pemeriksaan mikroskopis cahaya.

Preparat diamati secara histologis di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x. Analisis dilakukan dengan menilai gambaran histologi mukosa respiratorius, khususnya epitel respirasi. Pengamatan dan pengukuran secara kuantitatif tiap preparat dilakukan pada 5 lapang pandang yang terdiri dari pengukuran ketebalan epitel respiratorius dengan bantuan mikrometer. Sedangkan sebaran sel radang, produksi mukus, serta perubahan gambaran histologis pada lamina propria juga turut diamati secara deskriptif.

Data dianalisis menggunakan metode statistik *One-Way Anova*. Pada hasil analisis, apabila sebaran data tidak normal atau variansi berbeda, analisis dilakukan dengan menggunakan *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji post hoc *Mann-Whitney*.

Hasil Penelitian

Pengamatan dilakukan dengan mengukur ketebalan epitel mukosa respiratorius nasal pada tiap kelompok hewan uji yang kemudian dihitung nilai eratanya. Perbedaan ketebalan epitel mukosa respiratorius nasal dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* yang didapatkan hasil $p = 0,004$ ($p < 0,05$) yang mempunyai makna bahwa terdapat perbedaan pengaruh pada ketiga kelompok penelitian. Analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk *Kruskal-Wallis* yaitu uji *Mann-Whitney*.

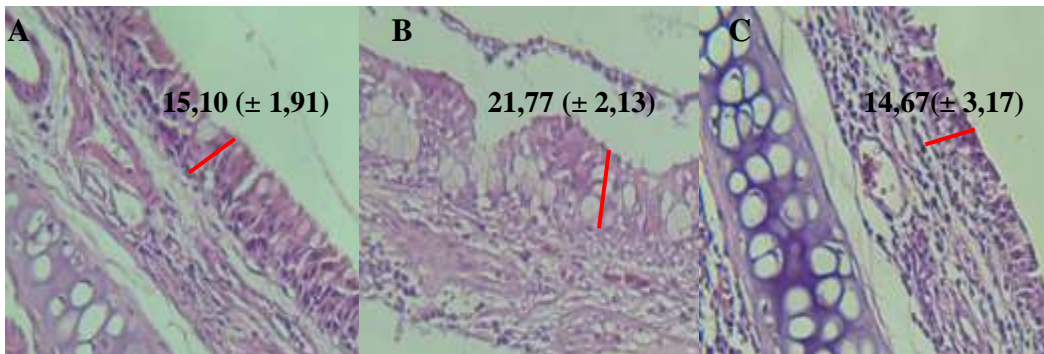
Tabel 1. Rata-rata ketebalan ($\bar{x} \pm \text{SD}$) epitel respiratorius nasal *Rattus norvegicus* (μm)

Kelompok perlakuan	Rata-rata
Paparan pengharum cair	21,7667 ($\pm 2,1294$) ^a
Paparan pengharum gel	14,6667 ($\pm 3,1741$) ^b
Kontrol	15,1000 ($\pm 1,9089$) ^b

Keterangan : ^{a, b} huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Pada uji *Mann-Whitney*, perbedaan pengaruh paparan pengharum ruangan berbentuk cair dan gel menunjukkan nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa kedua kelompok perlakuan

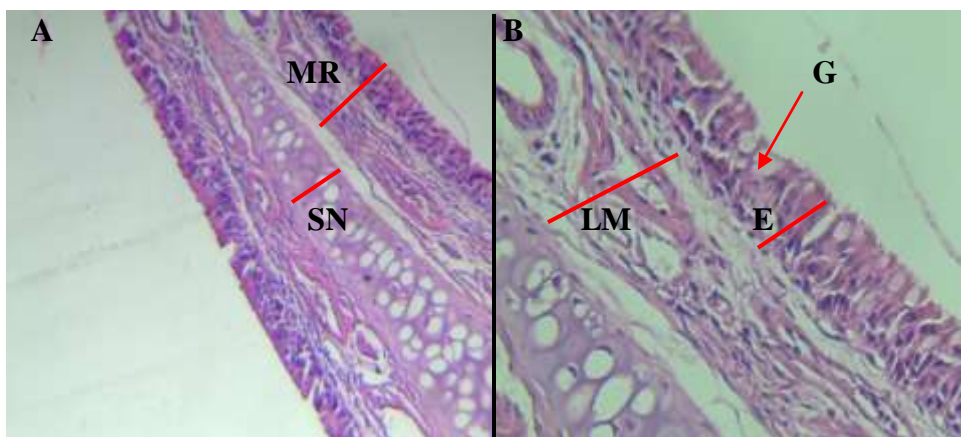
tersebut memiliki perbedaan pengaruh pada ketebalan epitel yang signifikan. Kelompok pemaparan pengharum ruangan cair dan tanpa perlakuan (kontrol) juga mempunyai perbedaan pengaruh yang signifikan dengan menunjukkan hasil analisis $p = 0,004$ ($p < 0,05$) pada uji *Mann-Whitney*. Sedangkan antara kelompok pemaparan pengharum ruangan gen dengan kelompok kontrol menunjukkan nilai $p = 0,197$ ($p > 0,05$), yang dapat diartikan bahwa pengaruh pemaparan pengharum ruangan gel tidak memberikan pengaruh yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.



Gambar 1. Perbandingan tebal epitel mukosa respiratorius nasal (μm).

Keterangan : (A) Kelompok kontrol, dengan tebal epitel $15,10 (\pm 1,91) \mu\text{m}$; (B) kelompok paparan pengharum cair, dengan tebal epitel $21,77 (\pm 2,13) \mu\text{m}$; (C) kelompok paparan pengharum gel, dengan tebal epitel $14,67 (\pm 3,17) \mu\text{m}$.

Pengaruh paparan pengharum ruangan cair dan gel, selain dinilai melalui analisis kuantitatif terhadap ketebalan epitel juga dinilai melalui analisis deskriptif terhadap adanya perubahan gambaran histologi pada mukosa respiratorius seperti penampakan sel goblet, sebulan sel radang, dan adanya eksudat.

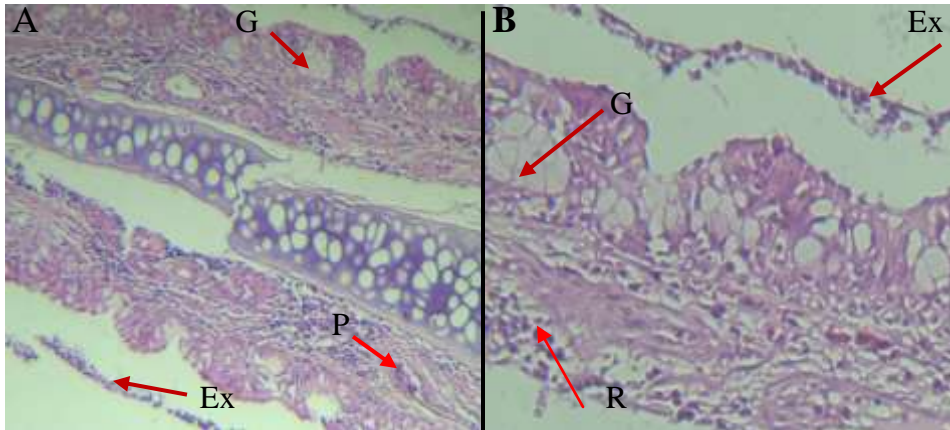


Gambar 2. Histologi mukosa respiratorius kelompok kontrol.

Keterangan : (A) Mukosa respiratorius pada septum nasal perbesaran 100x.

MR : mukosa respiratorius nasal, SN : septum nasal;

(B) Mukosa respiratorius perbesaran kuat (400x), E : epitel respiratorius, G: sel goblet, LM: lamina propria.



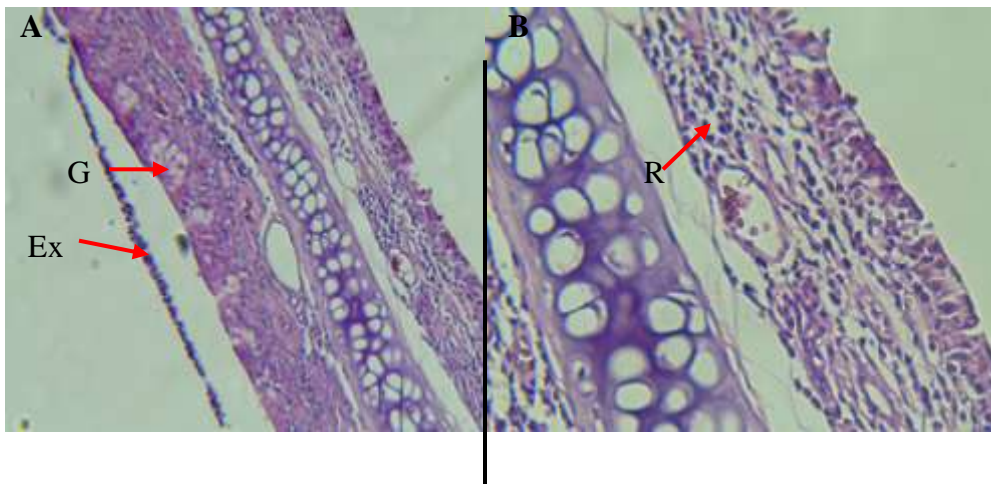
Gambar 3. Histologi mukosa respiratorius kelompok paparan pengharum cair.

Keterangan : (A) Histologi mukosa respiratorius perbesaran lemah (100x); (B) Histologi mukosa respiratorius perbesaran kuat (400x);

G : sel goblet, Ex : eksudat, R : sebulan sel radang, P : pembuluh darah.

G : sel goblet, Ex : eksudat, R : sebulan sel radang, P : pembuluh darah.

Pada Gambar 3. menunjukkan jaringan nasal berisi eksudat yang cukup, umumnya berupa leukosit eosinofil. Epitel nasal umumnya bersilia dengan infiltrat leukosit eusinofil intraepitelial dan sebagian sel tampak mengandung mucin pada sel goblet. Stroma jaringan ikat sub epitelial sembab dengan dilatasi pembuluh darah dan bagian-bagian ekstrasvasasi eritrosit terlihat banyak infiltrat sel plasma, leukosit eosinofil, dan limfosit.



Gambar 4. Histologi mukosa respiratorius kelompok paparan pengharum gel.
Keterangan : (A) Histologi mukosa respiratorius perbesaran lemah (100x);
(B) Histologi mukosa respiratorius perbesaran kuat (400x);
Ex : eksudat, G : sel goblet, R : sebulan sel radang.

Sediaan histologi mukosa respiratorius yang telah dipaparkan pengharum ruangan berbentuk gel menunjukkan adanya sedikit eksudat umumnya berupa leukosit eosinofil. Pada epitel terdapat sedikit infiltrat leukosit eosinofil dan sebagian kecil epitel tampak mengandung mucin. Pada lamina propria cukup sembab dengan dilatasi pembuluh darah dan infiltrat sel radang cukup, terutama sel plasma, leukosit eosinofil, dan limfosit.

Diskusi

Pada analisis data tentang pengaruh paparan pengharum ruangan yang membandingkan ketebalan epitel antara kelompok perlakuan PA (paparan pengharum cair), kelompok perlakuan PB (paparan pengharum gel), dan kelompok kontrol dengan menggunakan analisis *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$). Nilai $p < 0,05$ berarti bahwa terdapat perbedaan ketebalan epitel respiratorius nasal pada ketiga kelompok penelitian. Adanya perbedaan ketebalan epitel respiratorius pada ketiga kelompok menunjukkan bahwa paparan pengharum ruangan memberikan pengaruh terhadap perubahan histologi epitel respiratorius nasal.

Mann Whitney, sebagai uji *post hoc* pada *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa pada kelompok paparan pengharum ruangan cair dan paparan pengharum ruangan gel terlihat hasil $p = 0,008$ ($p < 0,05$). Nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan ketebalan epitel yang signifikan antara kelompok yang dipaparkan pengharum ruangan cair dan gel. Perbandingan ketebalan epitel antara kelompok paparan pengharum ruangan cair dan kontrol, terlihat nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ketebalan yang signifikan antara kelompok PA yang telah dipaparkan pengharum ruangan cair dengan kelompok kontrol. Sedangkan perbandingan antara kelompok paparan pengharum ruangan gel dan kontrol memperlihatkan nilai $p = 0,197$ yang bermakna bahwa terdapat perbedaan ketebalan epitel yang tidak signifikan pada kelompok yang telah dipaparkan pengharum gel dengan kelompok kontrol.

Analisis data mengenai perbandingan ketebalan epitel telah didukung dengan penilaian gambaran histologi mukosa respiratorius secara deskriptif. Pada kelompok yang terpapar pengharum ruangan terlihat adanya tanda-tanda peradangan berupa adanya eksudat yang mengandung eosinofil, sekukan sel radang, juga terjadi peningkatan produksi mukus dibandingkan kelompok kontrol. Secara spesifik terlihat bahwa kelompok yang terpapar pengharum ruangan berbentuk cair memberikan pengaruh berupa peningkatan ketebalan epitel respiratorius nasal yang signifikan, selain itu juga produksi mukus, adanya eksudat, sekukan sel plasma, eosinofil, dan limfosit lebih meningkat dibandingkan kelompok yang terpapar pengharum ruangan gel.

Hasil penelitian telah menunjukkan bahwa inhalasi pengharum ruangan memicu aktivitas sistem imun yang berakibat timbulnya reaksi inflamasi lokal jaringan. Toksisitas yang ditunjukkan berbagai jenis pengharum ruangan sebenarnya bukan hanya berasal dari bahan dasarnya, melainkan berasal dari bahan tambahannya. Pada pengharum ruangan cair, toksisitas disebabkan adanya penambahan zat pelarut (*solvent*). Kadar toksisitas meningkat pada penggunaan pengharum ruangan cair yang bekerja dengan cara disemprotkan. Hal ini dikarenakan pada pengharum ruangan semprot turut pula ditambahkan gas bertekanan (*propellant*) dan menghasilkan zat kimia berkonsentrasi tinggi⁴.

Penggunaan pengharum ruangan cair semprot biasanya menggunakan *propellant* hidrokarbon yang dikombinasikan dengan *solvent* ethanol untuk melarutkan bahan utamanya. Bahan kimia yang terkandung pada pengharum ruangan ini termasuk material volatil yang akan menguap pada suhu kamar⁴. Partikel aerosol (cairan yang tersuspensi dalam gas) akan mengendap di nasal dan saluran napas atas lainnya⁵. Ketika partikel yang dihasilkan berukuran 5-10 μm , partikel zat kimia tersebut akan dihadapkan oleh mekanisme pertahanan di kavum nasal. Partikel-partikel yang tersisa berukuran 1-5 μm dapat melewati barier pertahanan kavum nasal dan mengendap dalam bronkiolus kecil, sedangkan partikel yang kurang dari 1 μm berdifusi melewati dinding alveoli dan melekat pada cairan alveolus⁶.

Terdapat 2 jenis iritasi zat kimia pada saluran napas, khususnya mukosa nasal. *Pertama*, iritasi primer, paparan zat iritan berpengaruh pada jaringan melalui kontak langsung. Zat iritan akan beraksi langsung dengan epitel memicu respon inflamasi. *Kedua*, iritasi sekunder,

yang akan meningkatkan respon sistemik, seperti timbulnya ketergantungan, mual, dan pusing⁵.

Partikel-partikel yang terhirup bersama udara pernapasan melewati sistem barier pertahanan kavum nasal. Lini pertama pertahanan terhadap patogen pada mukosa nasal adalah barier mukosiliari. Pada epitel respiratorius dilindungi oleh silia-silia dan juga lapisan mukus. Zat-zat berbahaya maupun mikroorganisme akan terperangkap pada lapisan mukus yang dihasilkan oleh sel goblet, dan oleh sel siliari akan digerakkan menuju oro-faring untuk ditelan. Pertahanan secara seluler diperankan oleh sel neutrofil dan makrofag yang akan memfagosit zat-zat toksik⁷. Jika mukosa terpapar zat toksik, maka akan menyebabkan perubahan sitolitik yang akan terakumulasi dan menyebabkan cedera sel. Makrofag dan neutrofil kemudian diaktifkan untuk memfagosit zat toksik tersebut⁶.

Paparan zat toksik juga akan memicu respon iritasi sensoris yang diinisiasi di kavum nasal yang akan memicu timbulnya sensasi panas, nyeri, reaksi inflamasi, hipersekresi, vasodilatasi, dan obstruksi⁵. Penebalan epitel mukosa respiratorius nasal dan peningkatan produksi mukus mengindikasikan adanya reaksi imunologi yang menginduksi terjadi respon inflamasi pada epitel. Bahan-bahan kimia yang terkandung di dalam pengharum ruangan masuk ke dalam tubuh bersamaan dengan udara pernapasan. Di mukosa respiratorius nasal, bahan kimia terdeteksi oleh saraf trigeminal yang menstimulasi lepasnya substansi P. Substansi P akan mengubah sekresi mucin, vasodilatasi pembuluh darah setempat, ekstrasvasasi plasma, dan edema jaringan⁸.

Toksitas pengharum ruangan dapat pula dilihat melalui adanya sekumpulan sel radang pada mukosa respiratorius. Eosinofil merupakan sistem pertahanan nonspesifik sebagai respon reaksi alergi, juga berperan dalam fagositosis bahan-bahan toksik. Sedangkan sel plasma dan limfosit T (sel T) merupakan sistem pertahanan spesifik. Pada mukosa nasal, sistem imun spesifik humoral diperankan oleh *Nasal-Associated Lymphoid Tissue* (NALT). Dengan diproduksinya sitokin dari imunitas nonspesifik, NALT akan mengaktifkan sel plasma (limfosit B) untuk berdiferensiasi menjadi IgA. Sistem imun spesifik seluler diperankan oleh sel T. Sel T akan menginisiasi pembentukan sitokin pro-inflamatori yang kemudian akan berperan dalam memicu aktivitas sel fagosit, proses inflamasi, dan aktivasi serta proliferasi sel B dalam membentuk antibodi⁶.

Dengan adanya perubahan yang signifikan pada mukosa respiratorius yang dipaparkan pengharum ruangan cair, membuktikan bahwa kandungan zat kimia pada pengharum ruangan cair memiliki toksisitas yang lebih tinggi daripada pengharum ruangan berbentuk gel terhadap perubahan histologi mukosa respiratorius nasal.

Kesimpulan

1. Paparan pengharum ruangan memberikan efek yang negatif terhadap perubahan histologi tractus respiratorius, khususnya mukosa respiratorius nasal.
2. Terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan antara paparan pengharum ruangan berbentuk cair dengan paparan pengharum ruangan berbentuk gel terhadap ketebalan epitel mukosa respiratorius nasal.
3. Terdapat perbedaan pengaruh paparan pengharum berbentuk cair dan gel terhadap gambaran histologi mukosa respiratorius nasal.

Daftar Pustaka

1. Luthfi, A. (2009). *Terjadinya Pencemaran Udara dan Penanggulangannya*. Diakses tanggal 30 Maret 2011 dari http://www.chem-is-try.org/materi_kimia/kimia-lingkungan/pencemaran-udara/terjadinya-pencemaran-udara-dan-penanggulangannya/.
2. Blackmon, Frederick. (2010). *What Are The Compound in The Air Freshener?* Diakses tanggal 15 Maret 2011 dari http://www.ehow.com/facts_6754696_compounds-air-fresheners_.html.
3. Research Institue of Fragrance Materials. (2004). *Indoor Air Quality*. Diakses tanggal 16 Maret 2011 dari http://www.rifm.org/news/indnews_detail.asp?id=10.
4. Hanson, Glen , Venturelli, Peter J., & Fleckenstein, Annette E. (2008). *Drugs and Society 10th Edition*. Jones and Bartllet Publisher: London. Hal. 372. Diakses tanggal 26 November 2011 dari http://books.google.co.id/books?id=gIlg1iG91XcC&pg=PA372&dq=toxicity+aerosol+air+freshener&hl=id&ei=SafRToyoKoKqrAe11bjkDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEgQ6AEwBQ#v=onepage&q=toxicity%20aerosol%20air%20freshener&f=false
5. Luttrell, William E., Jederberg, Warren W., & Still, Kenneth R. (2008). *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist*. AIHA: USA. Hal 39-42. Diakses tanggal 5 April 2011 dari

http://www.google.com/books?hl=id&lr=&id=dT4wYTpGDNAC&oi=fnd&pg=PA39&dq=air+freshener+impact+nasal+mucus&ots=Tf_Ds9MQ4d&sig=K-IRKXQ9Vqj47tB1I8PLVG_RnLc#v=onepage&q&f=false

6. Haschek, Wanda M., Rousseaux, Colin G., & Wallig, Matthew A. (2010). *Fundamentals of Toxicologic Pathology Second Edition*. AP: Canada. Hal. 98-102. Diakses tanggal 21 November 2011 dari http://books.google.co.id/books?id=vkox3JS83k8C&pg=PA108&dq=immune+response+to+toxic+inhalation&hl=id&ei=DknOTsqTJ4vKrAfW1tjRDA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CD4Q6AEwBA#v=onepage&q=immune%20response%20to%20toxic%20inhalation&f=false
7. Probst, R., Grevers, G., & Iro, H. (2006). *Basic Otorhinolaryngology: a step-by-step learning guide*. Thieme:New York. Hal 8-11. Diakses tanggal 3 November 2011 dari http://books.google.co.id/books?id=JBDIfcAekg4C&pg=PA8&dq=respiratory+mucosa+epithelium&hl=id&ei=TIOyTqCyKKGfiAfB8sn_AQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCkQ6AEwAA#v=onepage&q=respiratory%20mucosa%20epithelium&f=false
8. Kennedy, David W., Bolger, William E., Zinreich, S. Janes. (2001). *Disease of The Sinuses Diagnosis and Management*. B. C Decker Inc: United State. Hal 108-110. Diakses tanggal 4 April 2011 dari <http://www.google.com/books?hl=id&lr=&id=PARW6eQnpE8C&oi=fnd&pg=PA107&dq=air+freshener+impact+nasal+mucus&ots=aAHWWMOtv8&sig=R2nL2tnEkV1aX032-2BidS0U3T8#v=onepage&q&f=false>