

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA PEMBERIAN DINI FORMULA SUSU SAPI
DENGAN KEJADIAN ALERGI PADA BAYI USIA 6 – 12 BULAN**

*ASSOCIATION BETWEEN EARLY INTRODUCTION OF COW'S MILK
FORMULA AND ATOPIC MANIFESTATION IN 6 - 12 MONTHS
OLD INFANTS*

MUHAMMAD MUSTAQIBLAT

C105201004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN ANTARA PEMBERIAN DINI FORMULA SUSU SAPI
DENGAN KEJADIAN ALERGI PADA BAYI USIA 6 – 12 BULAN**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD MUSTAQIBLAT

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA PEMBERIAN DINI FORMULA SUSU SAPI
DENGAN KEJADIAN ALERGI PADA BAYI USIA 6 - 12 BULAN**

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD MUSTAQIBLAT

NIM: C105201004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 17 Mei 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

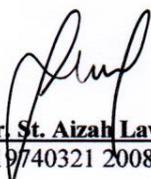
Pembimbing Pendamping,


dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A(K), Ph.D
NIP. 19741231 200112 1 013

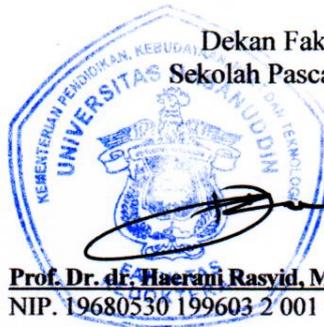

Dr. dr. A. Alfian Zainuddin, MKM
NIP. 19830727 200912 1 005

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Mustaqiblat

NIM : C105201004

Program Studi: Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau seluruh karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 November 2024

Yang Menyatakan,



Muhammad Mustaqiblat

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada dr. Bahrul Fikri, M.Kes., Sp.A, Ph.D., sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini. \

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK, dr. Setia Budi Salekede Sp. A(K), Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K).

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya, ayahanda Dr. H. Muhammad Sukarnai, M.TP., ibunda Hj. Fauziah, S.Kep., Ners, yang senantiasa mendukung dalam doa, dorongan, dan

seluruh aspek kehidupan penulis yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Istri saya dr. Fadhillah Julianty, anak saya Rahsyah Maliq Mustaqiblat dan Radya Sefa Maliqa serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Juli 2020: dr. Lory Iswanto, dr. Nurwahyuni, dr. A. Muldiana Dwi Rachmayani, dan dr. Sukma Susanti, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani Pendidikan, serta teman-teman yang sering membantu, dr. Nurul Hikmah, dr. Gusnina, dr. Intan Marsela, dr. Ayu Yunita Jaury, dr. Nirma, dan dr. Putri.
9. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini. Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 10 Mei 2023

Muhammad Mustaqiblat

HUBUNGAN ANTARA PEMBERIAN DINI FORMULA SUSU SAPI DENGAN KEJADIAN ALERGI PADA BAYI USIA 6 – 12 BULAN

Muhammad Mustaqiblat, Bahrul Fikri, Andi Alfia Zainuddin*

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
Makassar, Indonesia/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

*Corresponding Author:

Name : Muhammad Mustaqiblat
Address : Perintis Kemerdekaan, Makassar, Sulawesi Selatan
Phone Number : +62-81242667961
Email Address : qiblat612@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Alergi protein susu sapi adalah penyebab utama alergi makanan pada bayi dan anak-anak di bawah 3 tahun dengan presentasi klinis *pleiotropic* dengan intensitas yang bervariasi. Alergi makanan merupakan salah satu masalah penting pada anak karena asupan nutrisi yang adekuat sangat dibutuhkan untuk tumbuh kembang anak.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian dini formula susu sapi pada kejadian alergi pada bayi dengan usia 6 – 12 bulan

Metode: Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan di beberapa puskesmas Kota Makassar selama Oktober 2022 – Februari 2023. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh bayi usia 6-12 bulan di puskesmas Kota Makassar, Sulawesi Selatan yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil : Penelitian ini melibatkan sejumlah 180 bayi, yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 52 bayi dengan konsumsi dini formula susu sapi pada usia kurang dari 6 bulan dan 128 bayi yang mengkonsumsi formula susu sapi usia diatas 6 bulan. Sejumlah 3 bayi (1,7%) dinyatakan alergi susu sapi dan 177 bayi (98%) tidak alergi susu sapi. Dari 3 bayi dengan alergi susu sapi, 1 bayi (0,55 %) dengan konsumsi dini formula susu sapi dan 2 bayi (1,1 %) konsumsi formula susu sapi usia diatas 6 bulan. Didapatkan hasil positif tes *Oral Food Challenge* (OFC) pada 3 bayi (1,7%) dengan gejala yang didapatkan manifestasi atopi pada kulit.

Kesimpulan: Pemberian dini formula susu sapi belum bisa memberikan kepastian hubungan dengan kejadian alergi susu sapi pada bayi usia 6-12 bulan.

Kata Kunci: alergi protein susu sapi, pemberian dini formula susu sapi, tes OFC

THE RELATIONSHIP BETWEEN EARLY COW'S MILK FORMULA FEEDING AND THE INCIDENCE OF ALLERGY IN INFANTS 6-12 MONTHS OF AGE

Muhammad Mustaqibat, Bahrul Fikri, Andi Alfia Zainuddin*

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar,
Indonesia/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

*Corresponding Author:

Name : Muhammad Mustaqibat

Address : Perintis Kemerdekaan, Makassar, South Sulawesi

Phone Number : +62-81242667961

Email Address : qiblat612@gmail.com

Abstract

Background: Cow's milk protein allergy is the leading cause of food allergy in infants and children younger than 3 years with *pleiotropic* clinical presentations of varying intensity. Food allergy is one of the important problems in children because adequate nutritional intake is needed for the growth and development of children.

Objective: This study aims to determine the relationship of early feeding of cow's milk formula on the incidence of allergies in infants aged 6-12 months.

Methods: This type of research is an observational study conducted at several health centers in Makassar City during October 2022 - February 2023. The population in this study were all infants aged 6-12 months at the Makassar City health center, South Sulawesi who met the inclusion criteria.

Results: This study involved a total of 180 infants, who met the inclusion criteria, consisting of 52 infants with early consumption of cow's milk formula at the age of less than 6 months and 128 infants who consumed cow's milk formula above 6 months of age. There were 3 infants (1.7%) with cow's milk allergy and 177 infants (98%) without cow's milk allergy. Of the 3 infants with cow's milk allergy, 1 infant (0.55%) with early consumption of cow's milk formula and 2 infants (1.1%) consuming cow's milk formula above 6 months of age. Positive *Oral Food Challenge* (OFC) test results were obtained in 3 infants (1.7%) with symptoms of atopy manifestations on the skin.

Conclusion: Early feeding of cow's milk formula is not associated with the incidence of cow's milk allergy in infants aged 6-12 months.

Keywords: cow's milk protein allergy, early administration of cow's milk formula, OFC test

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah.....	7
I.3 Tujuan Penelitian	7
I.3.1 Tujuan Umum	7
I.3.2 Tujuan Khusus	7
I.4 Hipotesis Penelitian	8
I.5 Manfaat Penelitian	8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1 Alergi Susu Sapi	9
II.1.1 Definisi.....	9
II.1.2 Epidemiologi.....	11
II.1.3 Faktor Risiko.....	15
II.1.4 Patofisiologi	17
II.1.5 Manifestasi Klinis	24
II.1.6 Pemeriksaan Penunjang.....	29
II.1.7 Diagnosis	31
II.1.8 Tata Laksana	33
II.2 Kerangka Teori.....	40
BAB III KERANGKA KONSEP	41
BAB IV METODE PENELITIAN	42
IV.1 Desain Penelitian	42
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	43
IV.3 Populasi Penelitian.....	43
IV.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	44
IV.5 Kriteria Sampel	44
IV.6 Perkiraan Besar Sampel	45
IV.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	46
IV.8 Cara Kerja	46
IV.8.1 Alokasi Subjek.....	46
IV.8.2 Prosedur Penelitian	47

IV.8.3 Skema Alur Penelitian	48
IV.9 Identifikasi Penelitian	49
IV.9.1 Identifikasi Variabel	49
IV.9.2 Klasifikasi Variabel	49
IV.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	49
IV.10.1 Definisi Operasional	49
IV.10.2 Kriteria Objektif.....	52
IV.11 Pengolahan Data dan Analisis Data.....	54
IV.12 Penilaian Hasil Uji Hipotesis	54
BAB V HASIL PENELITIAN	55
V.1 Jumlah Sampel	55
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian.....	56
BAB VI PEMBAHASAN.....	65
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	73
VII.1 Kesimpulan.....	73
VII.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Paparan allergen ganda	17
Gambar 2.	Kaskade dan alergi Inflamasi	18
Gambar 3.	Skema yang menggambarkan hipotesis gastrointestinal.....	20
Gambar 4.	Mekanisme potensial homeostasis imun yang diinduksi susu sapi di saluran pernapasan bagian atas	23
Gambar 5.	Presentasi perbedaan tentang alergi susu sapi pada masa bayi	28
Gambar 6.	Diagnosis dan manajemen Alergi susu sapi yang tidak dimediasi IgE	33
Gambar 7.	Kriteria Otoritas Khusus.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hipersensitivitas pada makanan dan makanan penyebab paling Umum	25
Tabel 2. Pilihan yang tetap dari susu formula pada bayi dengan Alergi Protein Susu Sapi di perawatan primer	38
Tabel 3. Karakteristik sampel berdasarkan alergi susu sapi	56
Tabel 4. Karakteristik sampel berdasarkan usia pertama kali konsumsi susu sapi	56
Tabel 5. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin.....	57
Tabel 6. Karakteristik sampel berdasarkan berat badan lahir	57
Tabel 7. Karakteristik sampel berdasarkan riwayat alergi keluarga	58
Tabel 8. Karakteristik sampel berdasarkan riwayat memiliki hewan peliharaan	58
Tabel 9. Karakteristik sampel berdasarkan jumlah saudara kandung	59
Tabel 10. Hubungan berbagai factor dengan kejadian Alergi susu sapi	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Permohonan Etik Penelitian	77
Lampiran 2. Data Penelitian.....	79

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AAF	: <i>Amino Acid Formula</i>
APC	: <i>Antigen-Precenting Cell</i>
ASCIA	: Australian Society of Clinical Immunology and Allergy
ASI	: Air Susu Ibu
Caco-2	: <i>Colon Cancer-2</i>
CD4	: Klaster diferrensiasi 4
CMA	: <i>Cow Milk Allergy</i>
CMPA	: <i>Cow's Milk Protein Allergy</i>
DBPFC	: <i>Double Blind Placebo Controlled Food Challenge</i>
E-cadherin	: <i>Epithelial Cadherin</i>
eHF	: <i>Extensive Hydrolysis Formula</i>
FcRn	: Fc Reseptor Neonatal
Fc Y R	: <i>Fc Gamma Receptor</i>
Fox P3	: <i>Forkhead box P3</i>
HOM	: <i>House Dust Mite</i>
H2	: Histamin
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IL	: Interleukin

JSPACI	: Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
OFC	: <i>Oral Food Challenge</i>
RAST	: <i>Radio Allergosorbent Test</i>
RSV	: <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
Sel M	: Sel Microfold
SPT	: <i>Skin Prick Test</i>
TH2	: T helper 2
Treg	: T Regulator
WHO	: World Health Organization
ZO-1	: <i>Zonula Occludens-1</i>
1,25(OH) ₂ D ₃	: 1,25-Dihydroxvitamin D ₃

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Alergi makanan adalah reaksi klinis yang merugikan secara imunologis terhadap makanan. Makanan dapat menyebabkan manifestasi klinis yang berbeda dari reaksi hipersensitivitas tipe I menurut Gell dan Coomb. Alergi makanan merupakan salah satu masalah penting pada anak karena makanan sangat dibutuhkan untuk tumbuh kembang anak. Ketika anak mengalami alergi makanan, penyakit itu sendiri dan menghindari pola makan yang tidak perlu dapat mempengaruhi proses tumbuh kembangnya, dan dapat mengganggu tumbuh kembangnya di kemudian hari. (Pacific, 2013)

Alergi makanan adalah suatu kumpulan gejala yang mengenai banyak organ dan sistem tubuh yang ditimbulkan oleh alergi terhadap bahan makanan, merupakan respons imunologis terhadap antigen makanan spesifik, sebagian besar reaksi ini melalui reaksi hipersensitivitas tipe I, dapat diklasifikasikan menjadi dengan perantara imunoglobulin (Ig) E dan tanpa IgE. Pada tahun pertama kehidupan, 6% anak berusia kurang dari 3 tahun paling sering menderita alergi makanan. Umumnya, pada umur 5-6 tahun alergi makanan akan hilang, kecuali alergi kacang tanah dan alergi terhadap jenis ikan laut dan kerangkerangan. (Tanukusumah & Kurniati, 2015)

Penyakit alergi adalah penyakit kronis yang paling umum di negara-negara maju dan menanggung beban kesehatan dan sosial ekonomi yang besar. Dermatitis atopik mempengaruhi sekitar 20% sampai 30% anak-anak. Asma mempengaruhi

9%-18%, dan rhinitis alergi mempengaruhi hingga 40% anak-anak. Alergi makanan adalah epidemi di antara anak-anak di negara-negara barat dan secara signifikan mengganggu kualitas hidup antara 15 dan 40% anak-anak dengan alergi makanan telah mengalami reaksi alergi yang parah dan mengancam jiwa dan 30% melaporkan alergi terhadap beberapa makanan. Tingkat alergi makanan yang dikonfirmasi jauh lebih tinggi pada anak-anak dengan dermatitis atopi. Alergi makanan dan menghasilkan 24,8 miliar dollar pertahun dalam pengeluaran untuk sistem perawatan kesehatan dan keluarga di Amerika Serikat dan di Eropa, rata-rata biaya rumah tangga tahunan ditemukan 791 dolar lebih tinggi di antara anak alergi makanan daripada mereka yang tidak memiliki alergi makanan. (Brough et al., 2020)

Alergen pada sebagian besar anak yang mengalami dalam 2 tahun pertama kehidupan, yang merupakan periode penting pertumbuhan dan perkembangan. Beberapa alergen makanan yang paling umum adalah makanan yang merupakan bagian utama dari diet anak yang sedang berkembang yang menyediakan nutrisi penting. Pertumbuhan yang buruk dan asupan nutrisi yang tidak memadai oleh anak-anak alergi makanan telah disarankan dalam beberapa penelitian sebelumnya, terutama untuk anak-anak yang menghindari susu. Alergen makanan yang paling umum pada populasi anak-anak adalah susu, telur, kedelai, dan gandum. Banyak makanan mengandung nutrisi yang sama seperti yang ditemukan dalam telur dan kedelai, dan meskipun menghindarinya jarang mengurangi kualitas nutrisi makanan, banyak makanan olahan mengandung bahan-bahan ini yang semakin membatasi pilihan makanan. Susu dan gandum adalah konstituen utama dari diet

anak yang sedang berkembang dan sumber alternatif dengan nutrisi serupa harus dimasukkan. Keluarga membutuhkan bimbingan untuk memastikan bahwa pengganti padat nutrisi yang tepat dibuat. Alergi makanan memiliki dampak sosial ekonomi yang signifikan. (Mehta et al., 2013)

Penghapusan semua produk susu sapi, tanpa substitusi yang tepat, dapat menyebabkan malnutrisi dan atau kekurangan gizi yang spesifik pada saat bayi dan pertumbuhan anak-anak. Untuk semua yang terlibat dalam merawat kesehatan pada anak-anak, penting untuk memahami aspek multifaset dari alergi susu sapi, seperti epidemiologi, presentasi, diagnosis, dan manajemen, serta pencegahan utamanya. Modalitas terapi yang direkomendasikan harus didasarkan pada bukti. Hal ini dimungkinkan bila studi yang cukup di satu area tertentu, dalam populasi homogen, membantu membuktikan dalam pendekatan diagnostik atau terapeutik tertentu. (Lifschitz & Szajewska, 2015)

Pertumbuhan yang sesuai dengan usia adalah salah satu indikator terpenting dari kesehatan dan kesejahteraan anak, terutama dalam beberapa tahun pertama kehidupan ketika kebutuhan energi dan nutrisi per unit tubuh paling tinggi. Asupan nutrisi yang tidak mencukupi pada anak-anak dengan alergi makanan dapat mengganggu pertumbuhan, dan lebih jauh lagi, gagal tumbuh pada masa bayi dan anak usia dini dapat memiliki dampak negatif jangka panjang pada pertumbuhan dan perkembangan lebih lanjut. (Pavić & Kolaček, 2017)

Alergi protein susu sapi atau *Cow's milk protein allergy* (CMPA) adalah penyebab utama alergi makanan pada bayi dan anak-anak di bawah 3 tahun dengan presentasi klinis pleiotropic (misalnya kulit, gastrointestinal, dan

pernapasan) dengan intensitas yang bervariasi pada bayi. Meskipun prevalensinya sekitar 2% - 7,5% pada populasi bayi, kejadiannya turun menjadi <1% pada anak-anak berusia 6 tahun ke atas. CMPA dihasilkan dari reaksi imunologis terhadap satu atau lebih protein susu dan mungkin dimediasi oleh IgE dan non- IgE, serta campurannya.(Mehta et al., 2013)

Alergi makanan adalah reaksi yang merugikan terhadap antigen makanan tertentu, biasanya tidak berbahaya bagi populasi yang sehat, dan dimediasi oleh mekanisme imunologi dan muncul pada individu yang rentan terhadap alergen spesifik tersebut. Oleh karena itu, berbeda dari reaksi merugikan yang disebabkan oleh racun atau patogen yang terkandung dalam makanan, serta dari apa yang disebut intoleransi makanan, yang menunjukkan gejala yang sama tetapi mengenali mekanisme patogenetik yang berbeda. Intoleransi didefinisikan sebagai reaksi nonimun yang dimediasi oleh mekanisme toksik, farmakologis, metabolik, dan tidak terdefinisi. Intoleransi susu karena defisiensi enzim laktase, biasanya terdapat di tepi mukosa usus, dan reaksi merugikan terhadap makanan yang ditandai dengan kandungan histamin tinggi atau zat yang membebaskan histamin, seperti stroberi, coklat, minuman beralkohol, dan fermentasi keju, adalah contoh dari intoleransi makanan yang dimediasi oleh non-imun. (Martinis et al., 2020)

Pada penelitian Schoemaker tahun 2015, Alergi susu sapi merupakan salah satu masalah makanan pada anak yang paling sering dilaporkan. Insiden berbasis komunitas dan perkiraan prevalensi sangat bervariasi, karena kemungkinan salah tafsir dari kemungkinan reaksi terhadap susu dan perbedaan dalam desain penelitian, terutama kriteria pada diagnostik. Di seluruh Eropa, 12.049 anak

terdaftar, dan 9336 (77,5%) ditindak lanjuti hingga usia 2 tahun. (Schoemaker et al., 2015)

Alergi susu sapi muncul pada tahun pertama kehidupan, dan secara umum prevalensinya diperkirakan 2-3%. Namun, data tentang prevalensi alergi susu sapi di Sri Lanka masih kurang. Reaksi yang merugikan terhadap susu sapi bisa jadi kebal atau non kebal. Alergi susu sapi didefinisikan sebagai reaksi merugikan terhadap satu atau lebih protein susu (kasein atau *whey beta lactoglobulin*) yang disebabkan melalui mekanisme imunologi yang terjadi secara reproduktif setelah asupan susu. Intoleransi laktosa adalah reaksi merugikan non-imun yang harus dibedakan dari alergi sebenarnya. Alergi Susu Sapi diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kekebalan yang mendasari berdasarkan waktu dan sistem organ yang terlibat. Reaksi yang dimediasi IgE lebih umum dan terjadi dalam beberapa menit atau sebagian besar dalam satu jam setelah mengkonsumsi Susu walaupun sedikit. Reaksi ini dapat bervariasi dari ruam kulit ringan hingga anafilaksis yang mengancam jiwa. Reaksi yang tertunda dimediasi non IgE dan umumnya timbul beberapa jam hingga beberapa hari setelah konsumsi susu dalam volume yang lebih besar. (Liyanage, 2016)

Pada penelitian Media dkk tahun 2015, Prevalensi alergi makanan, pada anak usia kurang dari 3 tahun di Jakarta, berbasis survei daring terdapat 10,5%. Tiga puluh persen subjek dengan diagnosis alergi makanan dari yang terduga alergi makanan. Berdasarkan laporan orangtua, jenis keluhan tersering alergi makanan adalah reaksi kulit berupa dermatitis. Jenis makanan tersering penyebab alergi adalah susu sapi. Alergi makanan banyak ditemukan pada anak yang mendapatkan

ASI hingga usia 12 bulan, baik ASI eksklusif maupun campur, ASI eksklusif diberikan kurang dari 6 bulan, serta makanan pendamping di usia 2-4 bulan. (Tanukusumah & Kurniati, 2015)

Pada Penelitian Tetsuhiro Sakihara 2020, Melalui uji coba terkontrol secara acak, untuk menentukan apakah pemberian awal susu formula dapat berfungsi sebagai strategi yang efektif dalam pencegahan primer Kejadian Alergi Susu Sapi pada populasi umum. Dengan mengonsumsi Protein Susu sapi harian antara usia 1 dan 2 bulan dapat mencegah perkembangan Alergi Protein Susu Sapi. Strategi ini tidak mengganggu proses menyusui. (Sakihara et al., 2020)

Alergi protein susu sapi atau *Cow's milk protein allergy* (CMPA) adalah penyebab utama alergi makanan pada bayi dan anak-anak di bawah 3 tahun dengan presentasi klinis pleiotropic (misalnya kulit, gastrointestinal, dan pernapasan) dengan intensitas yang bervariasi pada bayi. Meskipun prevalensinya sekitar 2% - 7,5% pada populasi bayi, kejadiannya turun menjadi <1% pada anak-anak berusia 6 tahun ke atas. CMPA dihasilkan dari reaksi imunologis terhadap satu atau lebih protein susu dan mungkin dimediasi oleh imunoglobulin (Ig) E dan non- IgE, serta campurannya. (Manti et al., 2016)

Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini penting dilakukan untuk meninjau kembali dan menilai hubungan pemberian dini formula susu sapi pada kejadian alergi pada Anak dengan usia 6 – 12 bulan. Pemberian dini Formula Susu Sapi selain untuk mengurangi masalah kejadian alergi yang kemungkinan terjadi dan mencegah perkembangan alergi. Paparan Protein susu sapi pada usia sejak lahir hingga usai 6 sampai 12 bulan, dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan

perkembangan alergi susu sapi jika dibandingkan dengan anak yang mendapatkan ASI yang belum mendapatkan protein susu sapi serta dibandingkan dengan anak yang mendapatkan keduanya yaitu ASI dan Protein Susu Sapi. Penelitian yang menilai hubungan pemberian dini formula susu sapi dengan kejadian alergi pada usia 6 – 12 bulan, sepengetahuan peneliti belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan, sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah pemberian dini formula susu sapi pada bayi berhubungan dengan kejadian Alergi Susu sapi dan alergi lainnya pada bayi usia 6 - 12 bulan?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui Hubungan Antara pemberian dini formula Susu Sapi dengan kejadian alergi susu sapi dan alergi lainnya pada bayi usia 6 – 12 bulan.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kejadian alergi susu sapi pada bayi usia 6 – 12 bulan
2. Mendiagnosis alergi susu sapi kepada bayi dengan tes provokasi dan eliminasi.
3. Menilai hubungan pemberian dini formula susu sapi dengan kejadian alergi susu sapi dan alergi lainnya pada bayi usia 6 – 12 bulan.

I.4 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak adanya hubungan pemberian secara dini formula susu sapi pada kejadian alergi susu sapi dan alergi lainnya pada bayi usia 6 – 12 bulan

H1 : Adanya hubungan pemberian secara dini formula susu sapi pada kejadian alergi susu sapi dan alergi lainnya pada bayi usia 6 – 12 bulan.

I.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah :

- a) Untuk bidang ilmu pengetahuan
 1. Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan pengetahuan ilmu tentang pemberian awal protein susu sapi secara dini dapat mencegah kejadian alergi pada usia 6 bulan sebagai bukti yang bertentangan tentang efek pencegahan pemberian awal protein susu sapi terhadap alergi susu sapi.
 2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna bagi peneliti selanjutnya dalam mengevaluasi pemberian dini protein susu sapi secara dini terhadap kejadian alergi.

- b) Aplikasi klinis

Hasil penelitian dapat membantu praktisi medis untuk mendapatkan kepastian dengan pemberian secara dini protein susu sapi dan dapat mencegah kejadian alergi susu sapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Alergi Susu Sapi

II.1.1 Definisi

Atopi merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara beberapa gen dengan faktor lingkungan. Istilah ini menyiratkan penyakit spesifik yang diperantarai igE, yang meliputi rhinitis alergi, asma, dan dermatitis atopi. Alergen adalah antigen yang merangsang respon igE pada individu yang secara genetika sudah mempunyai predisposisi. (Brodsky & Nadasdy, 2017)

Alergi susu sapi adalah reaksi terhadap protein susu sapi yang diperantarai reaksi imunologi. Istilah Alergi yang dipergunakan dalam panduan ini sesuai dengan definisi yang dikeluarkan oleh *World Allergy Organization*, yaitu alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang diperankan oleh mekanisme imunologi. Mekanisme tersebut bisa diperantarai oleh igE (reaksi Hipersensitivitas tipe I, reaksi cepat) maupun non-igE (reaksi hipersensitivitas tipe III atau IV, reaksi lambat). Alergi susu sapi yang tidak diperantarai igE lebih sering mengenai saluran cerna, kulit, dan saluran napas serta berhubungan dengan risiko tinggi timbulnya alergi saluran napas di kemudian hari seperti asma dan rhinitis alergi. (Sumadiono et al., 2014)

Istilah alergi makanan merupakan bagian dari reaksi hipersensitifitas terhadap makanan yang didasarkan mekanisme imunologis, sedangkan bentuk yang tidak berasal dari proses imunologis dikenal dengan intoleransi makanan. Dikenal

tiga bentuk alergi makanan yakni : (Australasian society of clinical immunology and allergy (ASCIA), n.d.)

- a. dimediasi oleh IgE yang merupakan bentuk paling sering dijumpai. Ia diperantarai oleh gangguan toleransi oral terhadap makanan pada individu yang atopik. Gejala biasa muncul dalam 30 menit hingga kurang dari 2 jam setelah masuknya makanan penyebab alergi. Alergi makanan menimbulkan gejala pada saluran pernapasan, pencernaan, kulit dan gejala kardiovaskular, tetapi sering kali menimbulkan gejala yang mengancam kehidupan seperti syok anafilaksis. Reaksi tersebut merupakan akibat pelepasan histamin dan mediator inflamasi lain dari sel mast. Diagnosis dibuat berdasarkan riwayat medis dan tes kulit maupun serologis tetapi untuk mendapatkan konfirmasi akhir perlu dilakukan uji *Double Blind Controlled Food*.
- b. dimediasi oleh Non IgE. Gejala biasanya timbul dalam 2-24 jam setelah masuknya makanan. Reaksi ini merupakan hasil respon imun yang menimbulkan inflamasi lambat di kulit dan saluran gastrointestinal. Gejalanya dapat berupa dermatitis atopik, muntah, diare, darah atau lender di dalam faeces, iritabilitas, proktokolitis dengan gejala diare berdarah yang dapat mengakibatkan anemia dan kehilangan berat badan, enteropati terjadi akibat inflamasi usus halus dengan akibat berkurangnya integritas vili usus yang mengakibatkan sindrom malabsorpsi, sindrom enterocolitis menimbulkan gejala muntah, dehidrasi hingga dehidrasi. Diagnosis tipe non IgE dibuat dengan menyingkirkan diagnosis IgE, dan eliminasi diet

dengan atau tanpa *oral food challenge*. Belakangan ini diperkenalkan uji tempel dengan menggunakan makanan yang dicurigai menjadi penyebab alergi yang memiliki gejala lambat. Metode ini belum divalidasi atau distandarisasi untuk tujuan diagnosis.

- c. Reaksi alergi campuran yang dimediasi oleh IgE dan non IgE dengan contoh eosinofilik esofagitis dan dermatitis atopik. Kondisi yang perlu dibedakan dari alergi makanan adalah intoleransi makanan yang pada prinsipnya disebabkan oleh defek enzimatik dalam sistem pencernaan, bukan karena proses imunologis. Kebanyakan intoleransi makanan disebabkan oleh kondisi :

- 1) Metabolik – misalnya intoleransi laktosa yang merupakan akibat dari defisiensi enzim yang menimbulkan gejala kembung dan diare. Diagnosis intoleransi laktosa didasarkan pada peningkatan histamin (H) 2 dalam pernafasan setelah mengkonsumsi laktosa dengan alat H2 breath test analyser.
- 2) Farmakologis – reaksi terhadap komponen makanan seperti kafein, monosodium glutamate dan bahan kimia alamiah dalam makanan misalnya salisilat dan amin.
- 3) Reaksi terhadap toksin dalam makanan misalnya toksin scombroid pada ikan.

II.1.2 Epidemiologi

Prevalensi alergi makanan dalam dekade terakhir nampaknya terus meningkat. Ada heterogenitas yang mencolok dalam prevalensi alergi makanan

karena perbedaan dalam desain penelitian atau perbedaan antar populasi. Spektrum alergi makanan decade terakhir relatif tidak berubah, meskipun alergi makanan individu dapat bervariasi menurut budaya dan populasi. Susu sapi, telur, kedelai, gandum, kacang pohon, kacang tanah, ikan dan kerang merupakan alergen utama pada masa kanak-kanak. Indonesia belum memiliki banyak studi tentang alergi makanan, karena alergi bukanlah prioritas negara kita saat ini. Oleh karena itu, kami menyesuaikan beberapa rekomendasi dari negara lain yang mungkin cocok dengan pengaturan kami untuk mendiagnosis dan mengelola alergi makanan di negara kami. (Pacific, 2013)

Kesimpulan dari tinjauan sistematis pada tahun 2010 menyimpulkan bahwa bukti prevalensi alergi makanan sangat dibatasi oleh kurangnya keseragaman kriteria untuk membuat diagnosis. Akibatnya, masih belum jelas apakah prevalensinya meningkat, meskipun beberapa data menunjukkan hal itu. Prevalensi Alergi Susu Sapi pada anak-anak yang tinggal di negara maju kira-kira 2 sampai 3%, menjadikannya penyebab paling umum dari alergi makanan pada populasi anak. Hanya di antara bayi yang disusui prevalensinya lebih rendah (0,5%). Angka-angka ini kemungkinan besar mengacu pada Alergi Susu Sapi yang dimediasi IgE, sedangkan prevalensi Alergi Susu Sapi yang dimediasi non-IgE tidak diketahui dengan baik. (Lifschitz & Szajewska, 2015)

Prevalensi Perkiraan prevalensi alergi makanan sangat bervariasi, kemungkinan karena perbedaan dalam metodologi penelitian, termasuk penggunaan definisi alergi makanan yang berbeda, dan wilayah geografis yang berbeda yang diteliti. Di Amerika Serikat, perkiraan prevalensi berkisar dari 1%,

2% hingga 10%, dan sebagian besar berasal dari laporan sendiri atau laporan alergi dari orang tua. Sebuah studi baru-baru ini melaporkan pada perwakilan nasional, survei berbasis populasi (National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES]), menemukan prevalensi alergi makanan yang dilaporkan sendiri pada anak-anak menjadi 6,53% 4 dari 2007 hingga 2010. Yang paling umum Alergi makanan pada masa kanak-kanak yang dilaporkan adalah susu (1,94% dari anak-anak yang disurvei), kacang tanah (1,16%), dan kerang (0,87%). (Savage & Johns, 2015)

Sekitar 11-26 juta anggota populasi Eropa diperkirakan menderita alergi makanan. Jika prevalensi ini diproyeksikan ke populasi dunia 7 miliar, itu berarti 240-550 juta orang berpotensi alergi makanan; beban kesehatan global yang sangat besar. Meskipun kita mengetahui tren waktu di seluruh dunia dalam prevalensi gejala asma, rinokonjungtivitis alergi dan eksim di masa kanak-kanak, tidak ada penelitian yang menilai prevalensi alergi makanan dan tren waktunya. Masalahnya diperumit oleh fakta bahwa hanya sebagian kecil kasus alergi makanan yang dirasakan (yaitu, perasaan yang dilaporkan sendiri bahwa makanan tertentu secara negatif mempengaruhi status kesehatan) adalah alergi makanan yang dimediasi IgE atau hipersensitivitas yang dimediasi sel. Di tahun 1980-an, 30% wanita melaporkan bahwa mereka atau beberapa anggota keluarga mereka memiliki alergi terhadap produk makanan. Sejak pertengahan 1990-an, laporan diri mulai dibandingkan dengan diagnosis yang dikonfirmasi dengan tantangan; insiden yang dilaporkan antara 12,4% dan 25% dikonfirmasi pada tantangan hanya pada 1,5 -

3,5% kasus, yang menggambarkan seberapa besar reaksi merugikan yang dilaporkan melebihi-lebihkan alergi makanan yang sebenarnya. (Pawankar, 2012)

Alergi susu sapi (*cow milk allergy* - CMA) relatif umum terjadi pada anak usia dini, dengan perkiraan prevalensi 0,5% hingga 4,9% dan sekitar 50% dari anak-anak yang mengalami peningkatan CMA dalam 5 tahun pertama kehidupan. Di Jepang, neonatus dan ibunya biasanya tinggal di rumah sakit bersalin selama 1 minggu setelah lahir. (Sakihara et al., 2020)

Di Australia dan Selandia Baru sekitar 2% (1 dari 50) bayi alergi susu sapi. Kebanyakan anak mengatasi alergi susu sapi pada usia tiga sampai lima tahun. Namun, pada beberapa orang alergi susu sapi mungkin tidak sembuh-sembuh. (Australiasian society of clinical immunology and allergy (ASCIA), n.d.)

Prevalensi alergi makanan yang dilaporkan sendiri bervariasi dari 1,2% hingga 17% untuk susu, 0,2% hingga 7% untuk telur, 0% hingga 2% untuk kacang tanah dan ikan, 0% hingga 10% untuk kerang, dan 3% hingga 35% untuk makanan apa saja. Namun, prevalensi alergi makanan yang dikonfirmasi hanya bervariasi dari hampir 0% untuk ikan dan kerang, 0% hingga 3% untuk susu, 0% hingga 1,7% untuk telur, dan 1% hingga 10,8% untuk makanan apa pun. Alergi makanan dapat menyerang kulit (urtikaria, angioedema, dermatitis atopik), saluran cerna (sindrom alergi oral, muntah, alergi esofagitis eosinofilik, diare, proktokolitis), dan saluran pernafasan (hidung tersumbat, rinore, bersin, gatal pada hidung dan tenggorokan, mengi). (Pacific, 2013)

II.1.3 Faktor Risiko

Riwayat keluarga yang positif, termasuk riwayat gangguan alergi pada orang tua dan atau saudara kandung, dianggap menjadi penentu kuat risiko alergi pada bayi. Risiko terbukti lebih tinggi dalam kasus riwayat eksim atopik atau asma dalam keluarga. Selain itu, faktor lingkungan pada periode pra, peri, dan postnatal juga tampaknya mempengaruhi risiko alergi pada awal kehidupan. Namun, riwayat keluarga yang negatif saat lahir tidak mengesampingkan risiko alergi di masa depan. Anak tersebut terbukti memiliki tingkat risiko alergi yang serupa jika anggota keluarga dekat menjadi alergi setelah kelahiran anak tersebut. (Vandenplas et al., 2019)

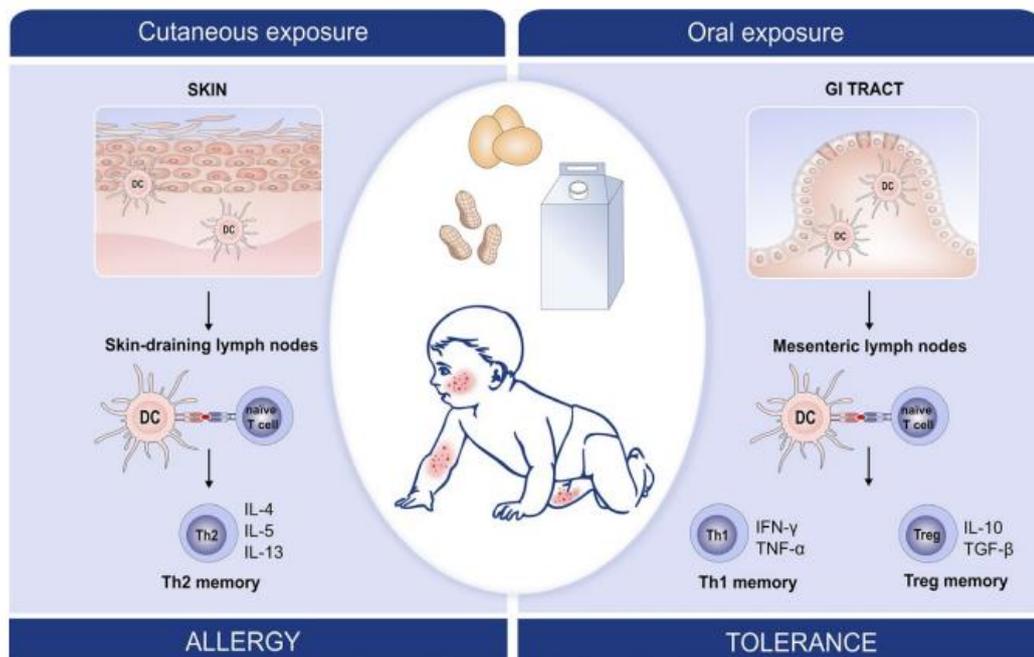
Di antara anak-anak, mereka dengan Alergi Susu Sapi lebih cenderung berjenis kelamin laki-laki (hingga 2 kali lipat risiko lebih tinggi; hal ini berbalik di masa dewasa dengan 80% dari mereka dengan Alergi Susu Sapi adalah perempuan). Mereka dengan Alergi Susu Sapi juga lebih mungkin untuk memiliki penyakit atopik lain, dengan prevalensi alergi makanan ganda diidentifikasi pada lebih dari 90% pasien alergi Susu Sapi dalam populasi berisiko tinggi dan tingkat asma yang tinggi, dermatitis atopik, dan rinitis alergi. Ada beberapa bukti variasi berdasarkan ras atau etnis, dengan penelitian yang menunjukkan bahwa anak-anak kulit hitam non-Hispanik dan non-Hispanik berkulit putih lebih cenderung peka terhadap susu, berdasarkan IgE serum. Mereka dengan Alergi Susu Sapi juga lebih mungkin untuk memiliki penyakit atopik lain, dengan prevalensi alergi makanan ganda diidentifikasi pada lebih dari 90% pasien Alergi Susu Sapi dalam populasi

berisiko tinggi dan tingkat asma yang tinggi, dermatitis atopik, dan rinitis alergi. (Halken & Sicherer, 2019)

Sejumlah besar faktor risiko diusulkan untuk mempengaruhi alergi atau kepekaan makanan, termasuk jenis kelamin (jenis kelamin laki-laki pada anak-anak), ras atau etnis (meningkat di antara anak-anak Asia dan kulit hitam dibandingkan dengan anak-anak kulit putih), genetika (asosiasi keluarga, dan gen tertentu), atopi (atopik dermatitis atopik), kekurangan vitamin D, lemak makanan (pengurangan konsumsi asam lemak tak jenuh ganda omega-3), pengurangan konsumsi antioksidan, peningkatan penggunaan antasida (pengurangan pencernaan alergen), obesitas (menjadi keadaan inflamasi), peningkatan kebersihan, dan waktu serta rute paparan makanan (peningkatan risiko untuk menunda alergen dengan kemungkinan sensitisasi). Beberapa faktor ini mungkin memberikan kesempatan untuk pencegahan atau pengobatan. (Sicherer & Sampson, 2014)

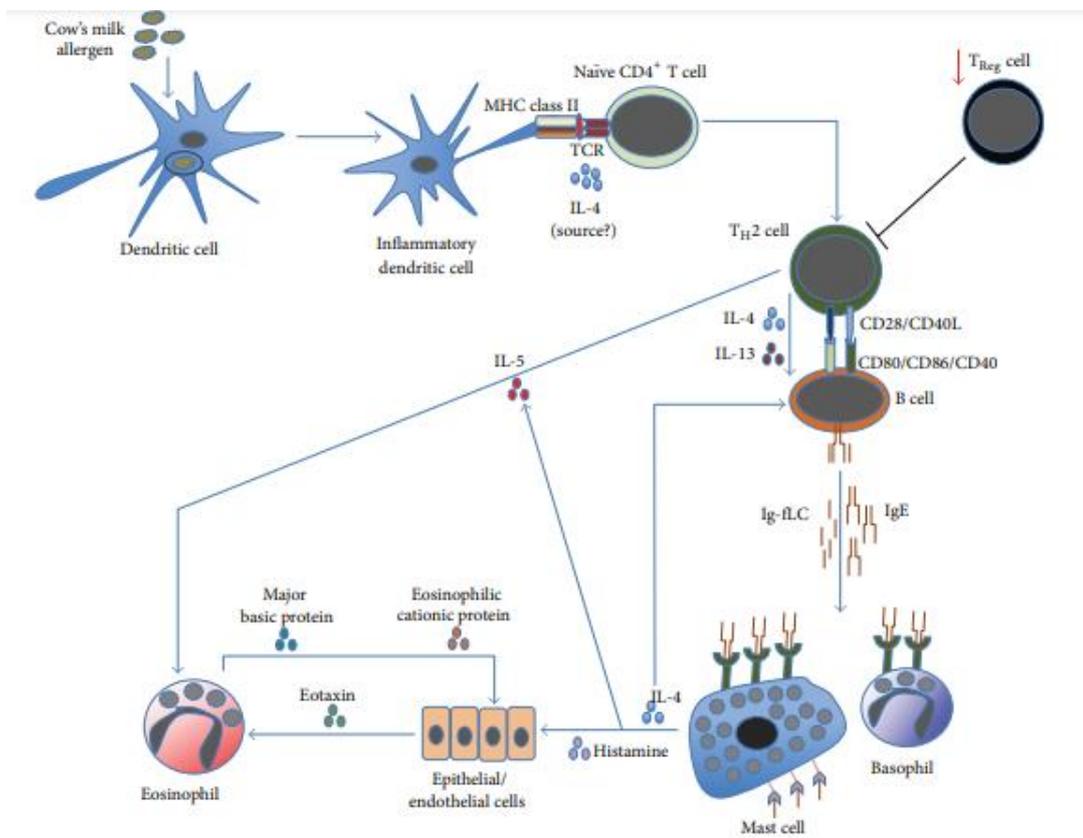
II.1.4 Patofisiologi

Asal usul alergi makanan adalah proses yang kompleks, dipengaruhi oleh gen, respon imun pejamu, fungsi epitel, dan faktor lingkungan. Peningkatan penggunaan antibiotik, kelahiran non vaginal, gaya hidup ultra-sanitasi, lebih sedikit waktu yang dihabiskan di luar ruangan, dan mikroba "modern" yang dihasilkan. struktur komunitas usus dan kulit, mulai saat lahir, telah terlibat dalam pematangan sistem kekebalan yang menyimpang, dan perkembangan atopi, termasuk Alergi makanan. Selama bertahun-tahun, diperkirakan bahwa anak-anak menjadi peka terhadap alergen makanan melalui paparan melalui usus (melalui menyusui atau konsumsi dini) semakin banyak bukti bahwa paparan allergen pada kehidupan awal melalui kulit menyebabkan alergi makanan, sedangkan paparan oral dini menyebabkan toleransi (dikenal sebagai hipotesis paparan alergen ganda). (Brough et al., 2020)



Gambar 1. Paparan alergen ganda

Kelainan hipersensitivitas imun diklasifikasikan menjadi empat kelompok berdasarkan mekanisme yang menyebabkan terjadinya inflamasi jaringan. Reaksi tipe 1 dicetuskan oleh ikatan antigen pada reseptor IgE berafinitas tinggi pada permukaan sel mast jaringan, basofil yang terdapat disirkulasi, atau keduanya yang menyebabkan pelepasan mediator kimia yang sudah ada sebelumnya, seperti histamin, tryptase, dan mediator yang terbentuk kemudian, berupa leukotriene, prostaglandin, dan platelet activating factor. Mediator ini berperan dalam terjadinya alergi. Beberapa jam setelah respon inisial, reaksi fase lambat dapat terjadi akibat keterlibatan sel inflamasi lain, seperti basofil, eosinophil, monosit, limfosit, dan neutrophil beserta mediator inflamasinya. (Brodsky & Nadasdy, 2017)

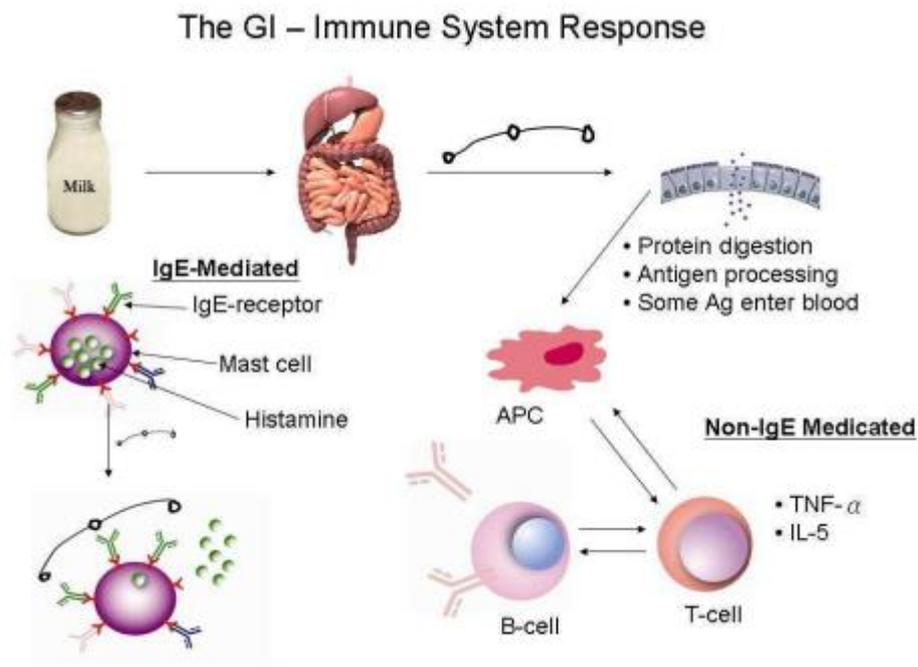


Gambar 2. kaskade dari alergi Inflamasi.

Paparan alergen terhadap inflamasi Dendritic Cell memungkinkan sel-sel ini untuk memproses dan menghadirkan peptida yang berasal dari alergen ke sel CD4 + T naive. Dengan adanya IL-4 (dari sumber yang tidak diketahui), sel CD4 + T naive berdiferensiasi menjadi sel TH2 proalergik. Secara bersamaan, tampak bahwa ada gangguan frekuensi dan / atau aktivitas sel TReg; karenanya, tidak ada penekanan yang diberikan pada aktivitas sel TH2. Selanjutnya, sel TH2 akan mendorong sel B, melalui kontak sel serta IL-4 dan IL-13, untuk menjalani rekombinasi sakelar kelas imunoglobulin, di mana mereka akhirnya menghasilkan IgE. Seiring dengan produksi antibodi, sel B juga mengeluarkan sejumlah besar κ dan λ Rantai ringan bebas Ig (Ig-fLCs). IgE dan Ig-fLCs kemudian akan mengikat sel mast dan basofil, menyebabkan sensitisasi (tidak ditampilkan). Setelah paparan alergen berikutnya, terjadi ikatan silang antibodi yang terikat permukaan (tidak ditunjukkan), menyebabkan sel mast dan basofil mendegradasi dan melepaskan zat aktif biologisnya, termasuk histamin, IL-4, dan IL-5. IL-4 yang dilepaskan memperkuat diferensiasi sel B penghasil TH2 dan IgE, sementara IL-5 dilepaskan, juga disekresikan oleh sel TH2, menyebabkan akumulasi dan aktivasi eosinofil di jaringan yang terkena. Demikian pula, histamin mengaktifkan sel epitel atau endotel untuk melepaskan eotaxin yang juga menarik eosinofil ke dalam jaringan. Eosinofil aktif melepaskan zat aktif, termasuk protein kationik basa dan eosinofilik utama yang bersifat toksik bagi sel di sekitarnya. (Jo et al., 2014)

Reaksi hipersensitivitas tipe I terjadi ketika pasien mengembangkan antibodi IgE terhadap protein susu sapi atau peptida yang menembus ke dalam tubuh melalui kulit, usus, atau lapisan pernapasan. Antigen kemudian diproses oleh

sel penyaji antigen yang menyajikan antigen dalam cara terbatas MHC ke sel T. Aktivasi reseptor sel T menyebabkan persilangan antara sel T dan B yang mengarah ke produksi antibodi IgE spesifik. Antibodi IgE bersirkulasi dan mengikat reseptor IgE pada permukaan sel mast dan basofil (Gambar 2). Setelah pemaparan kembali alergen, respons yang jauh lebih cepat dan lebih kuat terjadi, yang mengarah pada degranulasi sel efektor dan pelepasan mediator granular yang telah dibentuk sebelumnya seperti histamin, kemokin dan triptase dan membran yang baru disintesis berasal dari mediator lipid termasuk prostaglandin dan leukotrien. Mediator ini memiliki kemampuan untuk menginduksi vasodilatasi, sekresi mukus, kontraksi otot polos dan masuknya sel inflamasi lainnya, semua karakteristik dari respon inflamasi klasik. (Ho et al., 2014)



Gambar 3. Skema yang menggambarkan hipotesis gastrointestinal.

Proses pencernaan dan penyerapan makanan bergantung pada keasaman lambung, pencernaan enzimatik, dan sambungan yang rapat. Ini diikuti oleh pemrosesan antigen melalui keterlibatan limfoid mukosa lokal (Peyer's patch), yang kemudian mengarah pada hipersensitivitas makanan yang dimediasi IgE, non-IgE atau jenis campuran. Ada interaksi yang terus menerus antara faktor molekuler seluler dan humoral serta jalur pensinyalan. (Ho et al., 2014)

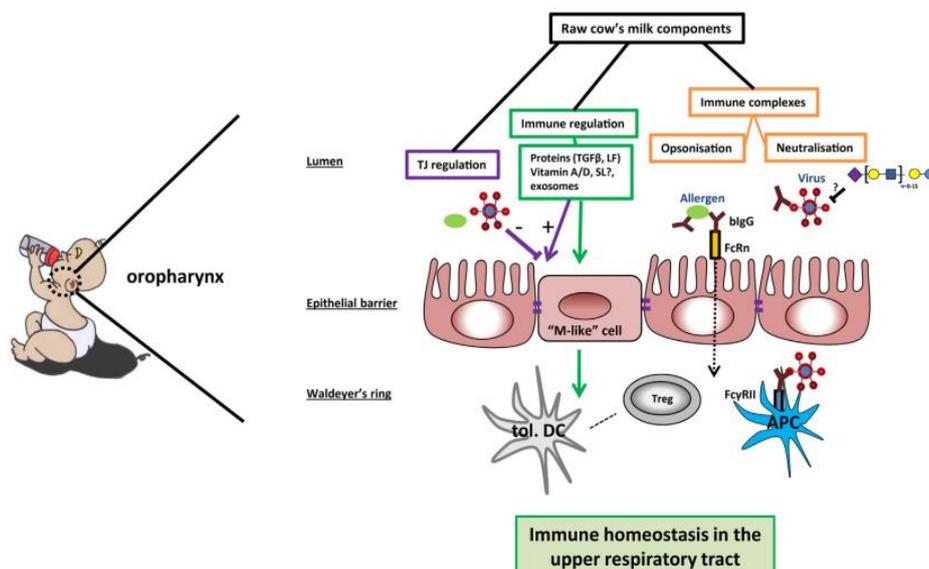
Banyak alergen memiliki aktivitas protease yang dapat merusak fungsi penghalang. Misalnya, aktivitas protease dari salah satu alergen *House Dust Mite* (HDM) utama, Der p 1, terbukti mengganggu lokasi pembelahan pada loop ekstraseluler klaudin dan okludin. Sebaliknya, RSV mengganggu fungsi penghalang dengan merombak sitoskeleton aktin dan mengganggu protein pembersih sitosol. Gangguan fungsi penghalang di saluran udara bagian atas menghasilkan peningkatan paparan alergen dan partikel virus ke sistem kekebalan yang mendasarinya (Gambar 3), yang dapat menyebabkan penyakit inflamasi kronis seperti asma dan alergi. Pada awal kehidupan, penghalang epitel lebih permeabel dibandingkan dengan orang dewasa. Penutupan penghalang terjadi hanya setelah beberapa minggu pada manusia. (Neerven, 2018)

Selain IgG sapi, oligosakarida susu juga telah terbukti mencegah pengikatan virus ke sel inang. Virus menggunakan struktur mirip lektin untuk menempel dan menginfeksi sel inang. Dihipotesiskan bahwa bayi yang diberi ASI mengalami lebih sedikit otitis yang disebabkan oleh infeksi virus (misalnya, RSV dan influenza) karena aktivitas reseptor umpan oligosakarida susu. Namun, seperti yang dinyatakan dalam review oleh Bruggencate et al., Sampai saat ini belum ada

kepastian apakah oligosakarida sialylated dapat berfungsi sebagai reseptor umpan untuk virus yang menginfeksi pernapasan manusia. Jadi, IgG dan oligosakarida dianggap sebagai yang ada dalam susu sapi mungkin dapat melindungi alergen atau patogen virus dari penyebab infeksi dan peradangan. (Neerven, 2018)

Bahan susu lain yang terbukti memiliki efek imunomodulator adalah vitamin D. Lebih khusus lagi, bentuk vitamin D3 (25 (OH) 2D3) yang tidak aktif dan bersirkulasi diubah menjadi bentuk aktif (1,25 (OH) 2D3) oleh enzim 1 α -hidroksilase, yang diekspresikan dengan tinggi di ginjal dan sedikit diekspresikan di sel epitel. Sel epitel mengangkut vitamin D3 dalam bentuk tidak aktif melalui membran, yang selanjutnya dapat dimetabolisme secara sistemik. Konversi secara lokal oleh sel epitel dari vitamin D3 yang tidak aktif dari makanan menjadi bentuk aktif dapat menciptakan lingkungan mikro yang mengandung vitamin D3 aktif. Stimulasi sel Caco-2 dengan 1,25 (OH) 2D3 terbukti menghasilkan induksi E-cadherin, yang secara tidak langsung mendorong transkripsi ZO-1 dan menginduksi diferensiasi. Dengan demikian, terbukti bahwa vitamin D3 berkontribusi pada fungsi penghalang epitel dengan mengatur ekspresi protein Tight Junction. Sedikit yang diketahui tentang efek vitamin A pada fungsi penghalang. Retinoic acid yang terbukti meningkatkan diferensiasi sel epitel, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi alkali fosfatase. Sebaliknya, Retinoic acid juga menurunkan ekspresi claudin-2, mengakibatkan penurunan permeabilitas model Caco-2. Dengan demikian, beberapa komponen yang ada dalam susu sapi meningkatkan fungsi penghalang epitel (Gambar 3). (Neerven, 2018)

Mekanisme yang diusulkan melibatkan peningkatan IgG ke reseptor Fc neonatal (FcRn), yang menghasilkan perluasan T reg spesifik antigen. Bovine IgG menunjukkan beberapa afinitas untuk FcRn manusia dan spesifik untuk alergen manusia, dan oleh karena itu ada kemungkinan bahwa serapan kompleks IgG-alergen sapi menginduksi sel FoxP3 + T. Singkatnya, susu sapi mengandung berbagai komponen yang diketahui dapat meningkatkan homeostasis imun dan memicu respons regulasi oleh sel imun manusia secara in vitro (Gambar 3). Oleh karena itu, kami berhipotesis bahwa efek pengaturan imun ini membantu dalam induksi toleransi terhadap alergen atau menekan respon imun di saluran udara bagian atas yang dapat membantu dalam perlindungan terhadap eksaserbasi asma. (Neerven, 2018)



Gambar 4. Mekanisme potensial homeostasis imun yang diinduksi susu sapi di saluran pernapasan bagian atas.

Di orofaring, komponen susu sapi mentah dapat berkontribusi pada homeostasis imun melalui mekanisme yang berbeda. Pertama, IgG sapi dapat mengikat dan bahkan mungkin menetralkan bakteri, virus, atau alergen. Kompleks imun diangkut melalui penghalang epitel oleh reseptor Fc neonatal (FcRn) atau diangkut melalui Sel M-like mencapai jaringan mukosa di Cincin Waldeyer. Kompleks imun dapat mengikat Fc γ RII pada sel penyaji antigen (APC), yang mengarah ke fagositosis dan pembersihan patogen — serta presentasi antigen ke sel T (pengaturan). Kedua, oligosakarida sialylated dapat berfungsi sebagai reseptor umpan untuk virus di lumen orofaring, mencegah adhesi virus. Lebih lanjut, ekspresi protein tight junction dapat ditingkatkan dengan beberapa komponen susu, sehingga memperkuat penghalang mukosa terhadap kerusakan oleh alergen dan patogen. Akhirnya, beberapa komponen susu berkontribusi pada regulasi imun dengan menginduksi diferensiasi menjadi sel dendritik tolerogenik (tol. DC) dan sel T immunoregulator (Treg). Dengan cara ini, susu sapi mentah dapat meningkatkan lingkungan mikro lokal yang berkontribusi pada homeostasis kekebalan di saluran udara bagian atas. (Neerven, 2018)

II.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala klinis alergi makanan muncul dengan berbagai sindrom klinis yang dimediasi oleh imunoglobulin (Ig) E- dan non-IgE (Tabel 1). Reaksi yang dimediasi IgE umumnya cenderung terjadi segera atau dalam 1-2 jam setelah mengonsumsi makanan, sedangkan reaksi yang dimediasi non-IgE muncul kemudian. Reaksi dapat terjadi setelah menelan, menghirup atau kontak dengan makanan, khususnya selama memasak. (Pawankar, 2012)

Disorder	Foods
IgE-mediated (acute onset)	
Acute urticaria/angioedema	Major allergens
Contact urticaria	Multiple
Anaphylaxis	Peanut, tree nuts, shellfish, fish, milk, and egg
Food-associated, exercise-induced anaphylaxis	Wheat, shellfish, and celery most often described
Oral allergy syndrome (pollen-associated food allergy syndrome)	Raw fruit/vegetables; cooked forms tolerated; examples of relationships: birch (apple, peach, pear, carrot), ragweed (banana, melons)
Immediate gastrointestinal hypersensitivity	Major allergens
Combined IgE and cell - mediated (delayed onset/chronic) food-induced conditions	
Atopic dermatitis	Milk, egg
Eosinophilic esophagitis	Multiple
Eosinophilic gastroenteritis	Multiple
Cell - mediated (delayed onset/chronic) food-induced conditions	
FPIES	Milk, soy, rice, oat, meat
Food protein-induced allergic proctocolitis	Milk (through breast-feeding)
Allergic contact dermatitis	Spices, fruits, vegetables, soy
Heiner's syndrome	Milk

Tabel 1. Hipersensitivitas pada makanan dan makanan penyebab paling umum. (Pawankar, 2012)

a) Manifestasi Kulit

Selain menyebabkan reaksi langsung seperti urtikaria dan angioedema, alergi makanan memainkan peran patogenik pada sebagian pasien, terutama bayi dan anak-anak, dengan eksim atopik. Sekitar 40% bayi dan anak kecil dengan eksim atopik sedang hingga berat memiliki alergi makanan, dengan telur ayam, susu sapi, kedelai, dan gandum menyumbang sekitar 90% dari makanan yang menyebabkan alergi. (Pawankar, 2012)

b) Manifestasi gastrointestinal

Di saluran pencernaan, manifestasi yang dimediasi IgE meliputi pruritus mulut dan bibir, sakit perut, muntah dan diare segera setelah menelan makanan penyebab. Dalam manifestasi yang dimediasi non-IgE, hubungan kausal dengan makanan lebih sulit dideteksi. Gejala gastroesophageal reflux yang terkait dengan alergi makanan sama dengan yang diamati pada penyakit refluks gastroesofageal primer. Esofagitis eosinofilik ditandai dengan peradangan eosinofilik pada esofagus. Makanan berperan dalam alergi esofagitis eosinofilik dan gastroenteritis eosinofilik alergi. Sindrom enterokolitis yang diinduksi protein makanan (*Food Protein - Induced Enterocolitis Syndrome - FPIES*) biasanya muncul dengan muntah yang banyak dalam waktu 2-3 jam setelah menelan alergen yang mengganggu, menyebabkan dehidrasi dan kelesuan yang parah pada bayi yang diberi susu formula. Proktitis alergi biasanya muncul setelah 6 bulan kehidupan pada bayi yang diberi ASI atau kadang-kadang bayi yang diberi susu formula. Penelitian telah menunjukkan perbaikan gejala kolik setelah pengeluaran ASI atau perubahan formula, tetapi mekanisme patologis penyakit ini masih belum jelas. Alergi makanan juga diduga sebagai penyebab sembelit pada bayi dan anak-anak. (Pawankar, 2012)

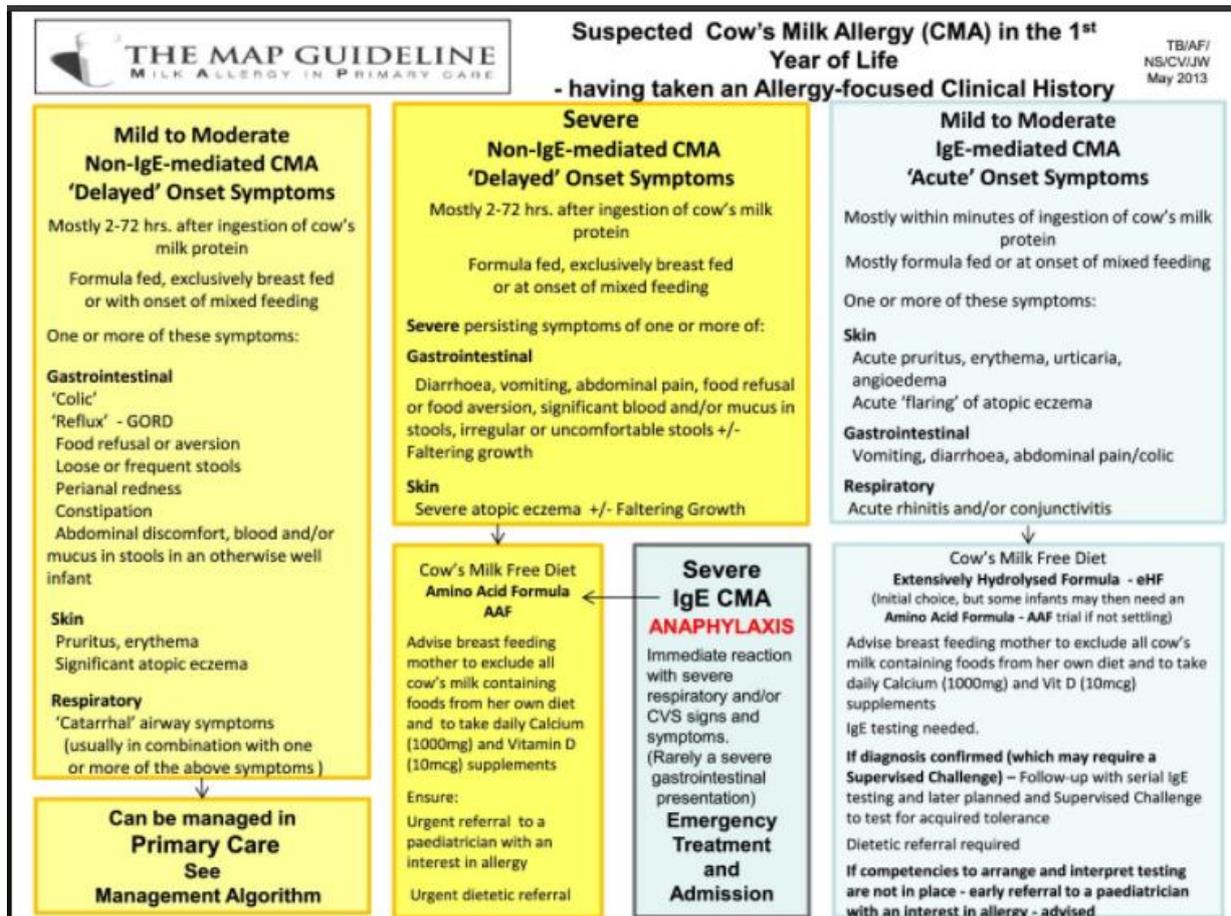
c) Manifestasi pernapasan

Alergi makanan dapat muncul dengan berbagai gejala saluran pernapasan yang umumnya melibatkan respons yang dimediasi IgE, termasuk rhinorrhea dan wheezing. Asma yang terisolasi atau rinitis kronis atau yang

disebabkan oleh makanan yang jarang terjadi. Sindrom Heiner adalah penyakit paru-paru yang disebabkan oleh sensitivitas makanan yang terutama menyerang bayi dan sebagian besar disebabkan oleh susu sapi. IgE spesifik susu dapat dideteksi. (Pawankar, 2012)

Menurut pedoman UK NICE, alergi makanan dapat bermanifestasi sebagai sejumlah gambaran klinis yang berbeda, terutama mempengaruhi kulit, saluran pencernaan, dan sistem pernapasan. Pedoman NICE menekankan bahwa alergi makanan harus dipertimbangkan secara khusus:

- a) pada bayi yang memiliki riwayat penyakit alergi dalam keluarga (tetapi tidak adanya riwayat alergi dalam keluarga tidak mengecualikan kemungkinan menjadi alergi),
- b) pada bayi dengan gejala bersifat persisten dan mempengaruhi sistem organ yang berbeda
- c) pada bayi yang telah dirawat karena eksim atopik sedang hingga berat, penyakit refluks gastroesofagus atau gejala gastrointestinal lain yang menetap (termasuk 'kolik', tinja encer, sembelit), tetapi tidak menanggapi intervensi terapeutik awal yang biasa.



Gambar 5. Presentasi Perbedaan tentang alergi susu sapi pada masa bayi. (Venter et al., 2013)

Pada Gambar 5 dari algoritma, kami telah membagi Alergi Susu Sapi yang dimediasi IgE dan non-IgE menjadi "presentasi ringan-sedang" dan "presentasi Berat" untuk membantu dalam proses diagnostik, manajemen Alergi Susu Sapi dan rujukan selanjutnya yang sesuai. Oleh karena itu, yang paling penting, Gambar 4 memberikan pesan yang jelas tentang bayi mana yang dapat didiagnosis dan dikelola dengan aman di perawatan tanpa rujukan ke perawatan sekunder atau tersier. (Venter et al., 2013)

II.1.6 Pemeriksaan Penunjang

1) IgE spesifik. (Sumadiono et al., 2014)

a) Uji tusuk kulit (Skin prick test)

- Uji tusuk kulit dilakukan di volar lengan bawah atau bagian punggung (jika didapatkan lesi kulit luas di lengan bawah atau lengan terlalu kecil). *Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Susu Sapi 4 Original* – Batasan usia terendah untuk uji tusuk kulit adalah 4 bulan.
- Batasan usia terendah untuk uji tusuk kulit adalah 4 bulan. Hasil uji tusuk kulit biasanya lebih kecil pada anak < 2 tahun sehingga perlu interpretasi yang hati-hati.
- Bila uji kulit positif, kemungkinan alergi susu sapi sebesar < 50% (nilai duga positif < 50%), sedangkan bila uji kulit negatif berarti alergi susu sapi yang diperantarai IgE dapat disingkirkan karena nilai duga negatif sebesar > 95%.

b) IgE RAST

- Uji IgE RAST positif mempunyai korelasi yang baik dengan uji, tidak didapatkan perbedaan bermakna sensitivitas dan spesifitas antara uji tusuk kulit dengan uji IgE RAST
- Uji ini dilakukan apabila uji tusuk kulit tidak dapat dilakukan karena adanya lesi kulit yang luas di daerah pemeriksaan dan bila penderita tidak bisa lepas minum obat antihistamin.

- Kadar serum IgE spesifik antibodi untuk susu sapi dinyatakan positif jika > 5 kIU/L pada anak usia ≤ 2 tahun dan >15 kIU/L pada anak usia > 2 tahun. Hasil uji ini mempunyai nilai duga positif

2) Uji Eliminasi dan Provokasi

Double Blind Placebo Controlled Food Challenge (DBPFC) merupakan uji baku emas untuk menegakkan diagnosis alergi makanan. Uji ini memerlukan waktu dan biaya. Untuk itu dapat dilakukan uji eliminasi dan provokasi terbuka. Uji eliminasi dan provokasi masih merupakan baku standar untuk diagnosis alergi susu sapi. Selama eliminasi, bayi dengan gejala alergi ringan sampai sedang diberikan susu formula terhidrolisat ekstensif, sedangkan bayi dengan gejala alergi berat diberikan susu formula berbasis asam amino. Diet eliminasi selama 2-4 minggu tergantung berat ringannya gejala. Diet eliminasi sampai 4 minggu bila terdapat gejala atopi dermatitis berat disertai gejala saluran cerna kolitis alergi. Pada pasien dengan riwayat alergi berat, uji provokasi dilakukan di bawah pengawasan dokter dan dilakukan di rumah sakit atau di klinik. Anak dengan uji tusuk kulit dan uji RAST negatif mempunyai risiko rendah mengalami reaksi akut berat pada saat uji provokasi. Uji provokasi dinyatakan positif jika gejala alergi susu sapi muncul kembali, maka diagnosis alergi susu sapi bisa ditegakkan. Uji provokasi dinyatakan negatif bila tidak timbul gejala alergi susu sapi pada saat uji provokasi sampai 3 hari pasca provokasi (untuk menyingkirkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat). Apabila uji provokasi negatif, maka bayi tersebut diperbolehkan minum formula susu sapi. (Sumadiono et al., 2014)

3) Pemeriksaan darah pada tinja

Pada keadaan buang air besar dengan darah yang tidak nyata kadang sulit untuk dinilai secara klinis, sehingga perlu pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan seperti *chromium-51 labelled erythrocytes* pada feses dan reaksi orthotolidin mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang lebih baik dibanding uji guaiac/benzidin. Uji guaiac hasilnya dipengaruhi oleh berbagai substrat non-hemoglobin sehingga memberikan sensitivitas yang rendah (30-70%), spesivitas (88-98%) dengan nilai duga positif palsu yang tinggi. (Sumadiono et al., 2014)

II.1.7 Diagnosis

Riwayat penyakit yang berfokus pada alergi membentuk landasan diagnosis alergi makanan termasuk Alergi susu sapi dan pedoman UK NICE merekomendasikan bahwa pertanyaan harus ditanyakan mengenai:

- a) Riwayat penyakit atopik dalam keluarga pada orang tua atau saudara kandung.
- b) Riwayat penyakit atopik dini.
- c) Riwayat makan bayi.
- d) Menunjukkan gejala dan tanda yang mungkin mengindikasikan kemungkinan Alergi Susu Sapi.
- e) Rincian manajemen sebelumnya, termasuk pengobatan apapun dan respons yang dirasakan terhadap manajemen apapun.
- f) Apakah ada upaya untuk mengubah pola makan dan apa hasilnya?

Gugus tugas EAACI juga menangani pertanyaan penting yang harus ditanyakan selama riwayat diet yang berfokus pada alergi. Mengikuti pertanyaan-pertanyaan ini adalah langkah penting untuk mencoba membedakan antara kemungkinan alergi yang diperantarai IgE dan non-IgE (Gambar 5) dan “tes” mana yang harus dilakukan. (Venter et al., 2013)

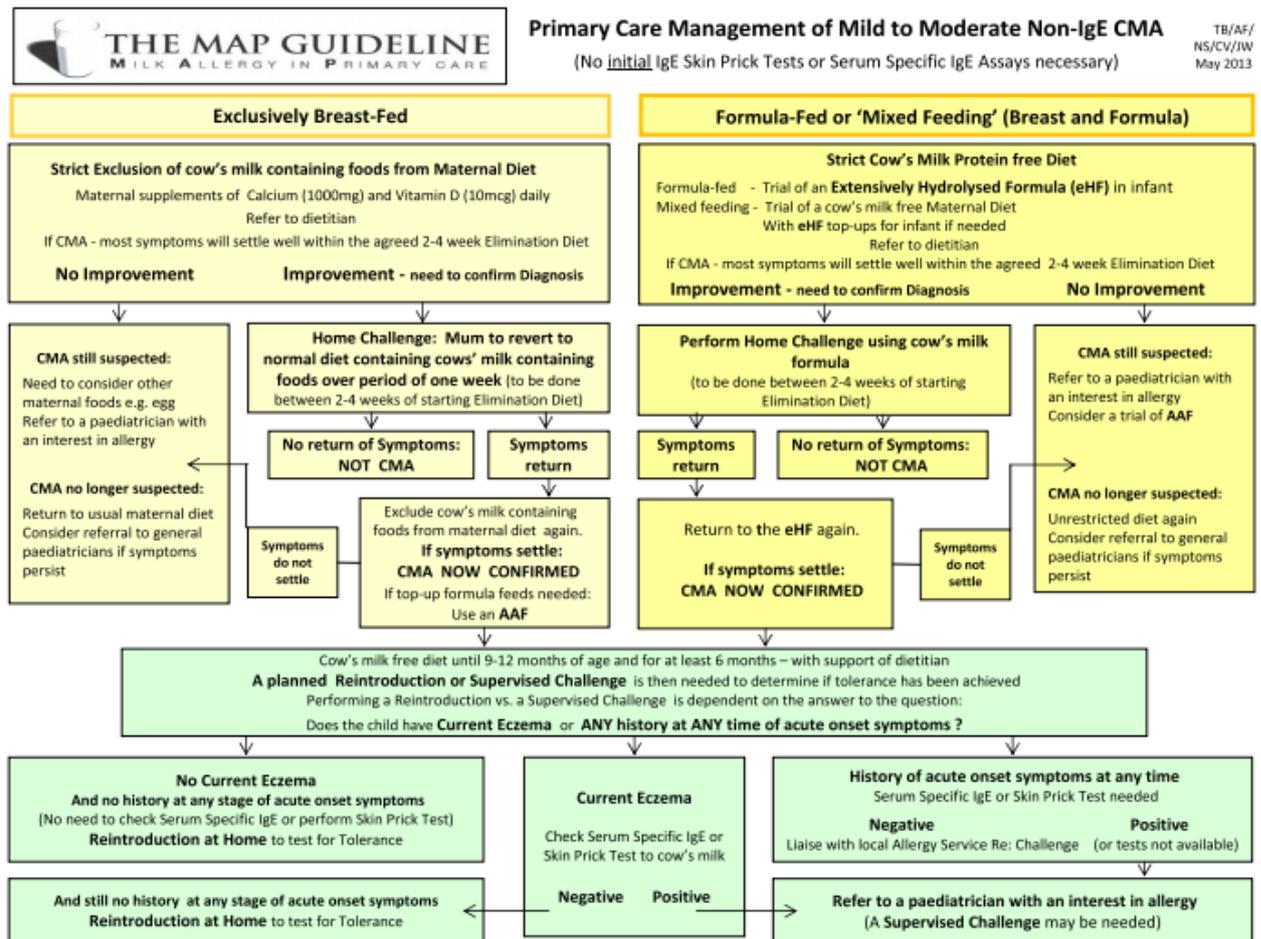
a. Alergi Susu Sapi yang di Mediasi IgE

Untuk diagnosis Alergi Susu Sapi yang dimediasi IgE, penggunaan tes tusuk kulit (SPT) atau tes serum IgE spesifik direkomendasikan, tetapi ini hanya boleh dilakukan oleh mereka yang kompeten untuk menafsirkan tes. Penting untuk dipahami bahwa tes SPT positif atau tes IgE serum spesifik hanya menunjukkan sensitisasi dan tidak mengkonfirmasi alergi klinis. Namun, tes positif ditambah dengan riwayat reaksi yang jelas biasanya cukup untuk memastikan diagnosis. Meskipun tantangan diagnostik makanan oral (setelah beberapa saat menghindari susu sapi) mungkin tidak diperlukan dalam kebanyakan kasus ini, jika tantangan seperti itu dilakukan, hal itu mungkin perlu dilakukan dalam pengaturan yang diawasi di sebagian besar kasus. Rekonsiliasi dengan atau rujukan ke tim alergi pediatrik lokal direkomendasikan (lihat Gambar 5). (Venter et al., 2013)

b. Alergi Susu Sapi yang tidak di Mediasi IgE

Tidak ada tes yang divalidasi untuk diagnosis Alergi Susu Sapi yang tidak dimediasi IgE, selain dari penghindaran susu sapi dan makanan yang mengandung susu sapi yang direncanakan, diikuti dengan pemberian ulang sebagai tantangan dirumah untuk memastikan diagnosis. Pemberian ulang di rumah atau mungkin

tidak dapat diterima pada anak-anak dengan bentuk keparahan alergi susu sapi yang tidak dimediasi IgE, dan anak-anak ini harus dirujuk ke perawatan sekunder atau tersier. (Venter et al., 2013)



Gambar 6. Diagnosis dan manajemen Alergi susu sapi yang tidak dimediasi IgE

II.1.8 Tata laksana

Mengelola Alergi Protein Susu Sapi pada bayi setelah diagnosis sebagai berikut;

- a) Menghindari susu sapi

Menghindari susu sapi adalah satu-satunya pengobatan untuk Alergi Protein Susu Sapi. Terlepas dari penyebab yang mendasari dan jenis klinis Alergi

Protein Susu Sapi, konsumsi makanan apapun dari susu sapi harus dihilangkan setelah diagnosis; ini termasuk baik sumber langsung dalam makanan bayi (misalnya susu sapi, susu formula sapi atau makanan padat yang mengandung susu sapi) dan kemungkinan konsumsi susu ibu jika bayi disusui. Untuk bayi dengan gejala Alergi Protein Susu Sapi ringan hingga sedang, makanan padat yang mengandung susu berpotensi tetap dapat dikonsumsi karena dalam beberapa kasus proses produksi secara signifikan mengurangi jumlah alergen yang ada. Asesment gizi idealnya harus dilakukan di perawatan primer setelah keputusan untuk menghilangkan protein susu sapi dari makanan bayi (atau ibu) untuk memastikan jumlah protein, kalori dan mikronutrien (misalnya kalsium dan vitamin D) mencukupi. Namun, suplementasi kalsium biasanya tidak diperlukan. Sumber kalsium makanan lain harus didorong asalkan sesuai dengan usia dan bayi tidak terbukti alergi terhadapnya, misalnya beberapa sereal sarapan, tahu, sayuran berdaun gelap. (Authority, 2020)

b) *“Breast is best, until it’s not”*

Pemberian ASI eksklusif dianjurkan pada bayi sampai usia enam bulan, pada saat itu tidak cukup hanya untuk tumbuh kembang. Bayi umumnya harus terus disusui sampai mereka berusia minimal 12 bulan, namun makanan padat harus diperkenalkan secara bertahap sejak sekitar usia enam bulan (bukan sebelum empat bulan). (Reid, 2012)

Bayi dengan Alergi Protein Susu Sapi harus terus menyusui jika memungkinkan. (Venter et al., 2013)

- 1) Bayi yang diberi ASI eksklusif - hilangkan protein susu sapi dari makanan ibu.
- 2) Bayi yang diberi makan campuran - hilangkan protein susu sapi dari makanan bayi terlebih dahulu; ibu mungkin dapat melanjutkan konsumsi ASI dalam beberapa kasus reaksi tertunda; jika ada gejala sisa, atau jika bayi mengalami reaksi Alergi Protein Susu Sapi segera, pengeluaran protein susu sapi dari ibu dianjurkan. Jika pengeluaran susu sapi oleh ibu tidak menyelesaikan gejala.

c) Memilih formula bayi yang sesuai

Hanya tiga jenis susu formula yang direkomendasikan untuk bayi dengan Alergi Protein Susu Sapi: (1) formula kedelai, (2) formula *hidrolisis ekstensif* (eHF) dan (3) formula asam amino (AAF). Baik eHF maupun AAF didanai penuh dengan persetujuan otoritas khusus. Formula lain seperti susu kambing, formula bebas laktosa dan terhidrolisis sebagian tidak cocok untuk bayi dengan alergi protein susu sapi karena potensi reaktivitas silang terhadap protein dengan struktur serupa, atau respon imun langsung terhadap protein yang dikonservasi. “Minuman susu” alternatif, seperti nasi atau susu almond, tidak mencukupi gizi dan oleh karena itu tidak direkomendasikan sebagai pengganti ASI atau susu sapi. (Lifschitz & Szajewska, 2015)

- 1) Formula terhidrolisis ekstensif (eHF) adalah formula pilihan lini pertama untuk kebanyakan bayi dengan alergi protein susu sapi.

Usia bayi dan karakteristik klinis alergi protein susu sapi harus menentukan jenis susu formula yang paling tepat sebagai pilihan awal. Namun, pada sebagian besar kasus, eHF direkomendasikan sebagai pilihan lini pertama susu formula bayi untuk Alergi Protein Susu Sapi (Tabel 2). Hidrolisis susu sapi memecah protein yang berpotensi menyebabkan alergi menjadi peptida yang kurang reaktif, sehingga mengurangi kemungkinan respons imun. Akibatnya, gejala Alergi Protein Susu Sapi sembuh pada sekitar 90% bayi yang beralih ke eHF.

- 2) Kedelai dapat dibahas sebagai alternatif eHF pada bayi berusia di atas enam bulan.

Formula berbasis kedelai tidak didanai di Selandia Baru tetapi harganya sebanding dengan susu formula sapi standar. Dalam beberapa kasus, bayi mungkin menemukan formula kedelai lebih dapat ditoleransi daripada eHF dan oleh karena itu penggunaannya dapat didiskusikan sebagai alternatif yang mungkin, misalnya Alergi Protein Susu Sapi non-anafilaksis yang terkait dengan gejala gastrointestinal (Tabel 2). Namun, susu formula kedelai dianggap tidak cocok untuk anak-anak di bawah enam bulan karena tingkat alergi kedelai bersamaan lebih tinggi pada kelompok ini.

- 3) Formula asam amino (AAF) harus disediakan untuk kondisi yang rumit atau parah

AAF dianggap sebagai pilihan formula yang paling mendekati “non-alergi” karena mengandung asam amino individu. Indikasi AAF pada bayi dengan alergi protein susu sapi meliputi, Anafilaksis, Esofagitis eosinofilik, Intoleransi berat, alergi atau malabsorpsi pada eHF dan Pertumbuhan goyah, terutama dengan keterlibatan multisistem dan banyak pengecualian makanan. (Authority, 2020)

Saat ini, banyak bayi yang diberikan AAF secara tidak tepat. Pada anak-anak berusia 12 bulan atau lebih, rasio pemberian yang diharapkan untuk eHF terhadap AAF harus sekitar 3: 1, namun, di bawah kriteria subsidi saat ini, rasio tersebut diperkirakan hampir 1:1. Sebagian besar anak mengalami penurunan kebutuhan susu setelah mereka berusia di atas 12 bulan dan harus dapat beralih ke makanan padat sebagai sumber nutrisi utama mereka, yang berarti bahwa ketergantungan pada AAF dapat dihindari atau dikurangi. Namun, waktu transisi pola makan ini akan berbeda di antara anak-anak, dan tidak ada rekomendasi yang jelas untuk menghentikan susu formula. Mungkin tepat untuk berkonsultasi dengan dokter anak atau ahli Gizi dengan keahlian dalam pengelolaan Alergi Protein Susu Sapi untuk mendapatkan nasihat lebih lanjut. (Authority, 2020)

Syndrome	First choice	Second choice (if first not tolerated)
IgE		
Acute allergic reaction (non-anaphylactic)	eHF or soy* (if aged >6 months)	eHF (if soy was trialled first) or AAF [†]
Anaphylaxis	AAF (with urgent referral)	–
Mixed immune response (IgE- and non-IgE)		
Atopic dermatitis (eczema)	eHF or soy* (if aged >6 months)	eHF (if soy was trialled first) or AAF [†]
Non-IgE		
Eosinophilic oesophagitis	AAF	–
Food protein-induced enterocolitis syndrome	eHF	AAF
Food protein-induced proctocolitis	eHF	AAF
Gastrointestinal syndromes, GORD, allergic eosinophilic gastroenteritis, food protein- induced enteropathy, constipation, severe irritability (colic)	eHF or soy* (if aged >6 months)	eHF (if soy was trialled first) or AAF [†]

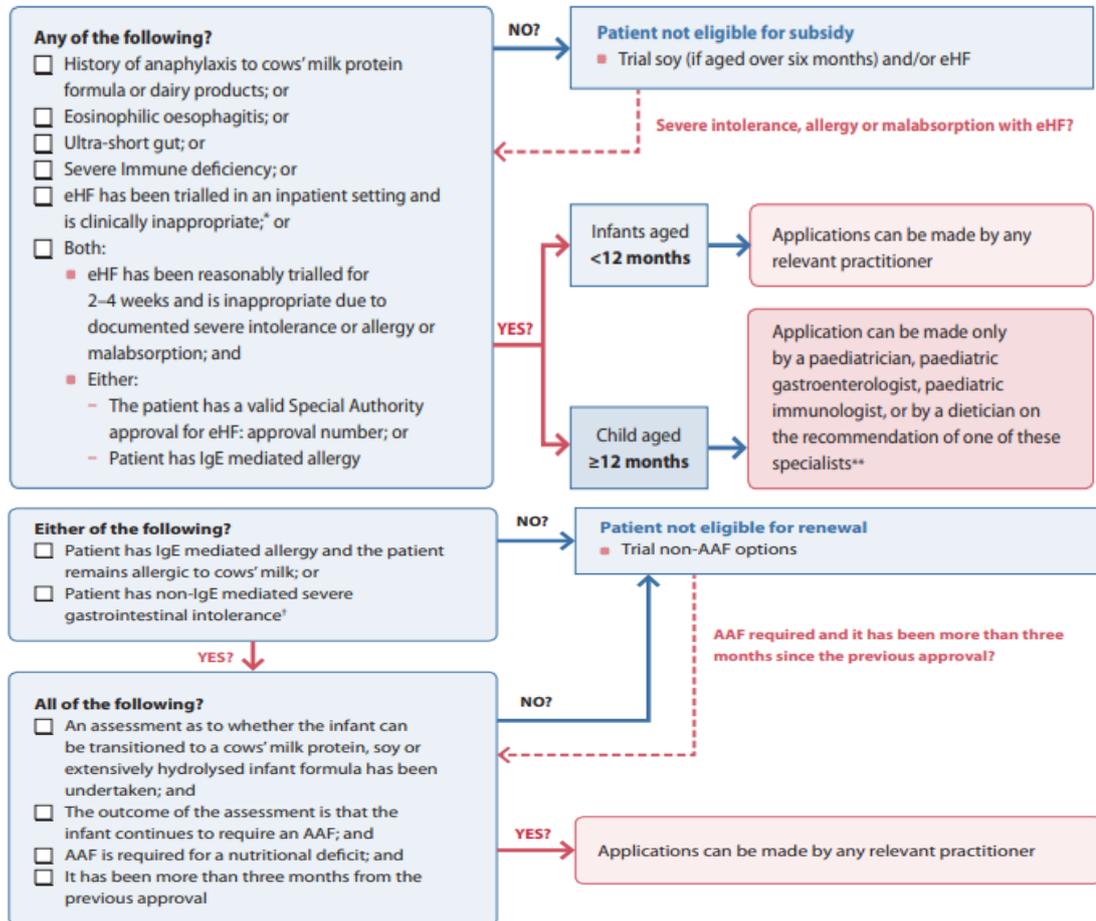
Tabel 2. Pilihan yang tepat dari susu formula pada bayi dengan Alergi Protein Susu Sapi di perawatan primer. (Authority, 2020)

d) Pemberian kembali susu sapi untuk jangka panjang

Dalam kebanyakan kasus, alergi protein susu sapi adalah kondisi yang membatasi diri; antara usia satu sampai tiga tahun pada banyak anak. Oleh karena itu, dalam jangka panjang, penting untuk secara teratur meninjau dan mempertimbangkan tantangan susu sapi untuk menghindari pembatasan diet yang tidak perlu. Ini diperlukan untuk Otoritas Khusus AAF. Penilaian ulang untuk toleransi harus berdasarkan kasus per kasus, tetapi secara umum tinjauan ulang setiap enam bulan adalah wajar. Namun, untuk beberapa bayi dengan alergi protein susu sapi yang dimediasi IgE yang lebih berat, rekomendasi ini tidak sesuai, dan yang disesuaikan dengan dokter Spesialis Anak. (Venter et al., 2013)

Initial application

(Approvals valid for six months)



Renewal for children aged ≥12 months

(Approvals valid for six months)



Gambar 7. Kriteria Otoritas Khusus

II.2 Kerangka Teori

