

## **BAB IV**

### **DAMPAK *EARLY FEEDING* TERHADAP KEJADIAN *FOOD ALLERGY* PADA *TERM INFANT***

Dari data survei 83 negara anggota *World Allergy Organization* dan 6 negara di luar anggota *World Allergy Organization*, 53 negara tidak memiliki data prevalensi *food allergy*, 23 negara memiliki data laporan pasien, dan hanya 9 negara yang memiliki data prevalensi *food allergy* berdasarkan *oral food challenges* (OFCs). Sebagian besar data yang tersedia adalah berdasarkan *self-reporting* di mana responden sering kali salah mengartikan *food allergy* sebagai reaksi terhadap makanan seperti *food poisoning*, defisiensi enzim, *contact dermatitis*, dan *food aversions* (Loh & Tang, 2018).

Letak geografis suatu negara dapat berasosiasi dengan kejadian *food allergy*. Misalnya, di negara Singapura alergi yang umum diderita adalah alergi terhadap sarang burung. Masyarakat Hong Kong umumnya alergi terhadap *royal jelly*, masyarakat di Prancis umumnya alergi terhadap biji *mustard*. Anak-anak Yahudi yang tinggal di UK memiliki alergi terhadap kacang 10 kali lebih banyak dibandingkan anak-anak Yahudi yang tinggal di Israel. Perbedaan ini dapat terjadi karena perbedaan lingkungan yang dapat menyebabkan perbedaan paparan terhadap alergen atau perbedaan dalam preparasi dan memproses alergen. Selain itu, dapat juga disebabkan karena perbedaan genetik pada setiap kelompok masyarakat asli (Lack, 2012).

#### 4.1 Dampak Waktu Pengenalan Makanan terhadap *Food Allergy* pada *Term Infant*

Tabel 3. Dampak Waktu Pengenalan Makanan terhadap *Food Allergy* pada *Term Infant*

Study	Negara	N	Study Design	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P	
Nwaru <i>et al.</i> (2010)	Finlandia	994	anak dengan HLA-conferred yang rentan terkena diabetes mellitus tipe 1	<i>Prospective Birth Cohort Study</i>	Diagnosis: pengukuran level serum IgE	Umur pengenalan Makanan: Telur= <8,10 mo ( <i>reference</i> ) 8,10-10,50 mo >10,50 mo  Oats= <5 mo ( <i>reference</i> ) 5-5,50 mo >5,50 mo	OR 1,00 OR (95% CI) = 1,01 (0,58-1,76) (NS) OR (95% CI)= 1,87 (1,13-3,10) (S)	<0,05 (S)
Grimshaw <i>et al.</i> (2013)	UK	1140	bayi yang memiliki <i>food allergy</i>	<i>Prospective Birth Cohort Study</i>	Diagnosis: <i>skin prick test</i> , pengukuran level serum IgE, DBPCFC	Kelompok Kontrol (KK) Kelompok Alergi (KI)	Usia Pengenalan Makan Padat ≤16 wk KK=14% KI=35%	0,011 (S) Analisis Post Hoc antara 2 kelompok
Perkin <i>et al.</i> (2016)	Inggris dan Wales	1303	bayi dengan ASI eksklusif	<i>Randomized, controlled trial</i>	Diagnosis: mengisi kuisioner <i>online</i> , gejala alergi	KK= pengenalan makanan pada usia 6 mo (Yogurt, <i>peanut</i> , telur, <i>sesame</i> , <i>white fish</i> , gandum) sampai usia 3 tahun	Alergi terhadap 1 atau lebih makanan KK=7,1% KI= 5,6%	0,32 (NS) Chi Square test antara 2 kelompok

KI= pengenalan makanan pada usia 3 mo (Yogurt, peanut, telur, sesame, white fish, gandum) sampai usia 3 tahun

---

Keterangan:

wk= minggu

mo= bulan

KK= Kelompok Kontrol

NS= Non Signifikan

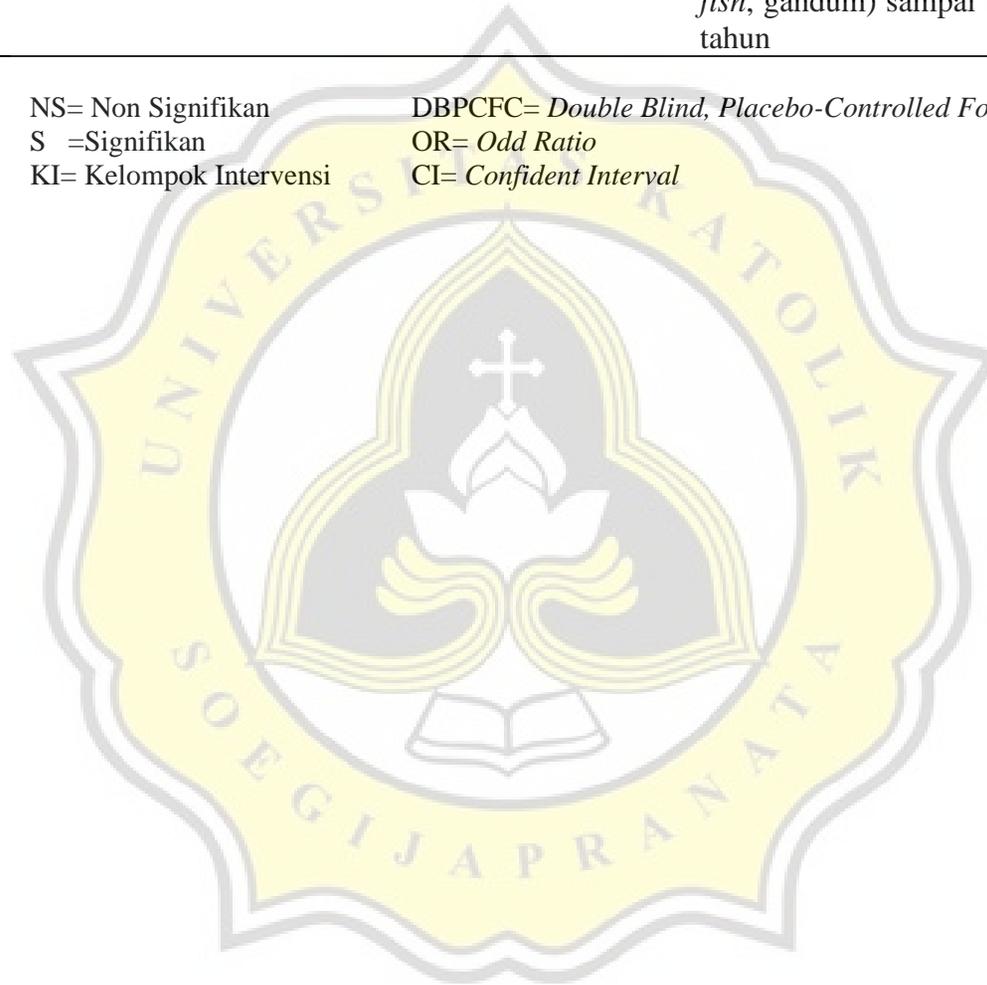
S =Signifikan

KI= Kelompok Intervensi

DBPCFC= *Double Blind, Placebo-Controlled Food Challenge*

OR= *Odd Ratio*

CI= *Confident Interval*



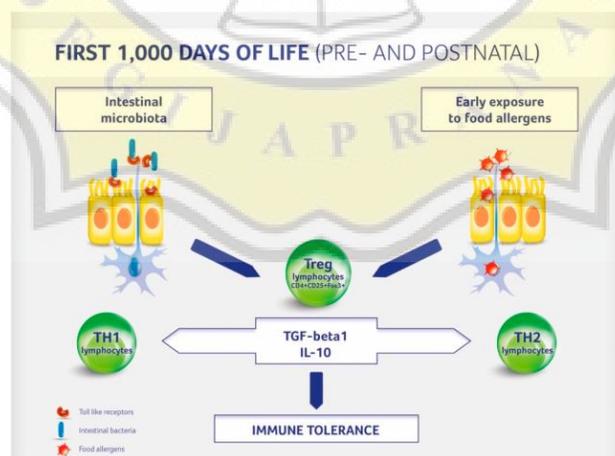
*Food allergy* lebih sering terjadi pada bayi karena mekanisme sistem imun dan sistem non imun yang belum terbentuk sempurna. Akibatnya, benda asing dapat masuk ke sistem pencernaan. Susu, telur, dan kacang adalah 3 jenis makanan yang sering terjadi pada bayi dan anak-anak (Joseph *et al.*, 2011). Sebanyak 26% anak-anak yang berusia 1 sampai 5 tahun yang paling tidak memiliki satu *food allergy*, serum IgE lebih dari 0,35 kU/L (Du Toit *et al.*, 2008).

Pada Tabel 3., dapat dilihat bahwa dua penelitian menggunakan metode *prospective cohort study* dan satu penelitian menggunakan RCT. Kedua penelitian yang menggunakan metode *prospective cohort study* memiliki hasil yang sama yaitu waktu pengenalan makanan berhubungan dengan kejadian *food allergy*. Hasil penelitian Nwaru *et al.* (2010) adalah waktu pengenalan makanan terlambat berhubungan dengan meningkatnya kejadian *food allergy*, sedangkan Grimshaw *et al.* (2013) menghasilkan bahwa *early feeding* berhubungan dengan meningkatnya kejadian *food allergy*. Hasil penelitian Perkin *et al.* (2016) adalah *early feeding* tidak terbukti efektif dalam menurunkan kejadian *food allergy*. Sehingga dari kekuatan bukti ilmiah dan jumlah responden, dapat disimpulkan bahwa *early feeding* tidak terbukti efektif dalam menurunkan kejadian *food allergy*.

Penelitian Nwaru *et al.* (2010) lebih berfokus pada pengenalan makanan padat yang terlambat dapat meningkatkan kejadian *food allergy*. Sedangkan penelitian Grimshaw *et al.* (2013) berfokus pada bayi yang memiliki *food allergy* lebih banyak dikenalkan makanan padat <16 minggu. Pengenalan makanan padat setelah 17 minggu dapat meningkatkan toleransi terhadap makanan. Hal ini dapat terjadi karena makanan padat yang biasa dikenalkan lebih awal adalah buah-buahan dan sayur-sayuran yang tidak digolongkan alergenik. Buah-buahan dan sayur-sayuran dapat memodifikasi respon imun pada anak-anak karena adanya aktivitas antioksidan yang berperan dalam respon inflamasi. Dalam Nwaru *et al.* (2013), pengenalan sereal, ikan, dan telur lebih awal dapat mencegah asma, alergi rhinitis, dan sensitivitas atopik pada usia 5 tahun. Pencegahan asma pada anak-anak juga dapat melalui pemberian ASI dengan durasi yang lama. Pada penelitian Perkin *et al.* (2016), efektivitas pada kelompok intervensi dipengaruhi oleh durasi konsumsi makanan spesifik dan jumlah makanan yang dikonsumsi pada usia 3 sampai 6 bulan.

Bakteri pada saluran pencernaan pada bayi berpengaruh pada sistem imun. Bakteri pada saluran pencernaan menjadi antigen pertama yang mengaktifasi mekanisme pertahanan tubuh, membantu menyegel penghalang usus, membentuk toleransi kekebalan, dan memodifikasi respon tubuh terhadap alergen (Tlaskalová-Hogenová *et al.*, 2004). Bakteri pada saluran pencernaan menjadi pertahanan pertama yang melawan patogen, mengaktifasi sekresi IgA, dan meningkatkan ekspresi protein (zonulin, occludin) yang membentuk sambungan intraepitel (Cukrowka, 2018).

Bakteri pada saluran pencernaan dibentuk pada 2 transisi besar yaitu segera setelah lahir selama menyusui dengan bakteri yang terbentuk dominan adalah *Bifidobacterium* sp. dan saat peristiwa penyapihan. Kedua proses ini memiliki efek pembentukan sistem imun tubuh. Pada anak-anak yang menderita alergi, bakteri pada saluran pencernaan lebih sedikit diversitasnya dengan jumlah spesies *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, dan *Lactobacillus* lebih sedikit (Abrahamsson *et al.*, 2012). Spesies *Clostridium* ditemukan lebih banyak pada anak-anak yang menderita alergi dibandingkan anak sehat (Kalliomäki *et al.*, 2001). Rendahnya biodiversitas bakteri pada saluran pencernaan pada usia 1 tahun berasosiasi dengan meningkatnya kejadian alergi pada usia 6 tahun dan kejadian asma pada usia 7 tahun (Bisgaard *et al.*, 2011). Spesies *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* dengan jumlah sedikit pada usia 1- 2 tahun dapat mengakibatkan pembentukan alergi pada usia 5 tahun (Sjögren *et al.*, 2009). Dosis kecil alergen yang kontak dengan sistem imun akan mengaktifasi formasi limfosit Treg yang akan membentuk toleransi imun terhadap makanan (Gambar 7.) (Cukrowka, 2018).



Gambar 8. Mekanisme Pembentukan Toleransi Imun terhadap Makanan (Cukrowka, 2018)

#### 4.1.1 Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Telur pada *Term Infant*

Tabel 4. Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Telur pada *Term Infant*

Study	Negara	N	Study Design	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P
Joseph <i>et al.</i> (2011)	Georgia	594 bayi	<i>WHEALS birth cohort (prospective)</i>	Diagnosis: pengukuran level serum IgE	Kelompok A= Kelompok yang dikenalkan makanan <4 mo Kelompok B= Kelompok yang tidak dikenalkan makanan <4 mo ( <i>Reference</i> )	Persentase anak yang memiliki alergi telur Kelompok A= 24,4% Kelompok B= 23,7%  OR (95% CI) =1,0 (0,7-1,5) (NS)	0,846 (NS)
Bellach <i>et al.</i> (2016)	Jerman	524 bayi <i>egg sensitization free</i> berusia 4-6 bulan	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i>	Level serum IgE dan gejala alergi telur (biduran, angioedema, muntah, wheezing, stridor, tekanan darah menurun)	KK: pemberian <i>rice powder</i> 3x seminggu sampai usia 12 mo (pada bayi yang berusia 4-6 mo) ( <i>Reference</i> )  KI: Pemberian <i>pasteurized egg white powder</i> (2,5 g) 3x seminggu sampai usia 12 mo (pada bayi yang berusia 4-6 mo)	Alergi terhadap telur ayam: KI: 2,1% KK: 0,6%  RR (95% CI)=3,30 (0,35-31,32) (NS)	0,35 (NS)
Perkin <i>et al.</i> (2016)	Inggris dan Wales	1303 bayi dengan ASI eksklusif	<i>Randomized, controlled trial</i>	Diagnosis: mengisi kuisioner <i>online</i> , gejala alergi	KK= pengenalan makanan pada usia 6 mo (Yogurt, <i>peanut</i> , telur, <i>sesame</i> , <i>white fish</i> , gandum) sampai usia 3 tahun	Alergi terhadap telur KK=5,4% KI= 3,7%	0,17 (NS) Chi Square test antara 2 kelompok

---

KI= pengenalan makanan pada usia 3 mo (yogurt, *peanut*, telur, *sesame*, *white fish*, gandum) sampai usia 3 tahun

---

Keterangan:

mo= bulan

KK= Kelompok Kontrol

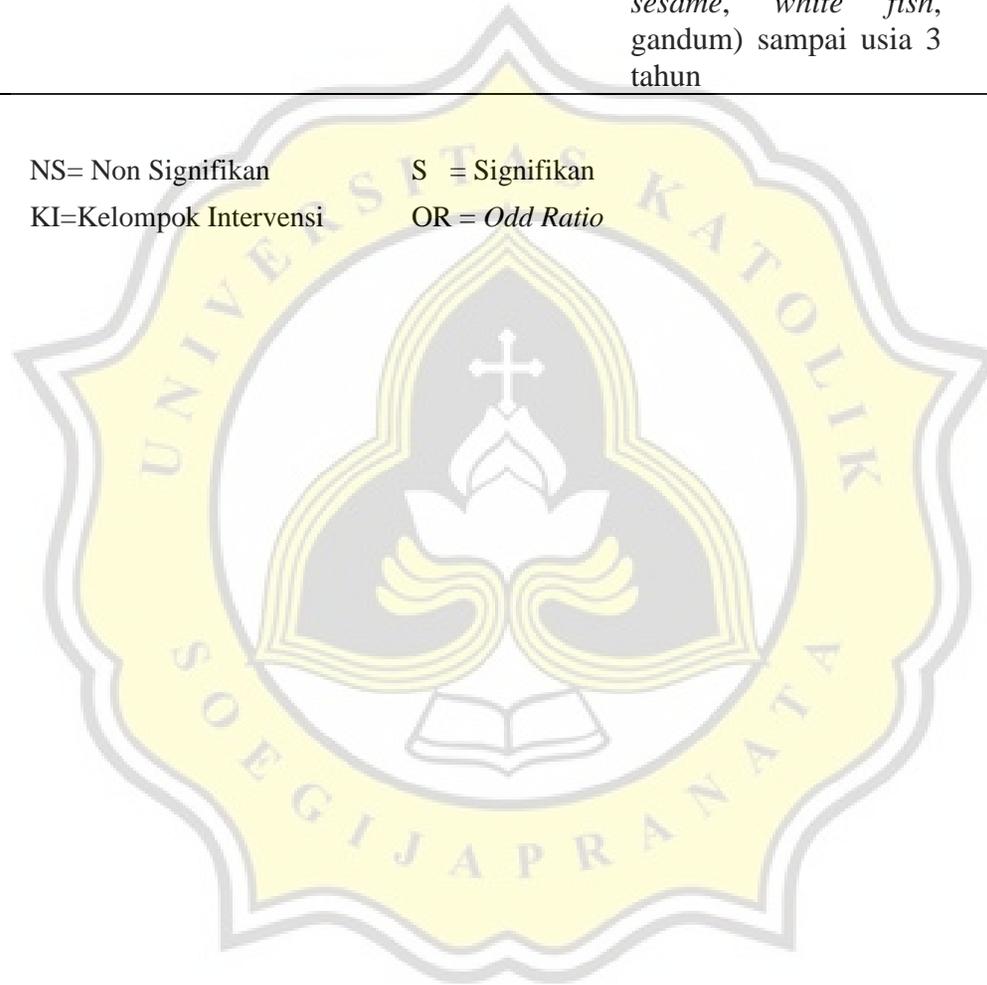
CI= *Confident Interval*

NS= Non Signifikan

S = Signifikan

KI=Kelompok Intervensi

OR = *Odd Ratio*



Alergi telur adalah salah satu alergi terhadap makanan yang sering terjadi pada bayi dan anak-anak. Data menunjukkan 0,5-2,5% anak-anak memiliki alergi terhadap telur. Negara dengan prevalensi alergi telur terbanyak terhadap bayi adalah Australia yaitu sebesar 8,9%. Alergi telur adalah reaksi merugikan yang dimediasi oleh sistem imun (IgE dan non IgE) terhadap telur. Lima alergen yang sering menyebabkan alergi telur yang terdapat pada telur ayam adalah *ovomucoid* (tahan terhadap panas dan degradasi enzim sehingga protein paling alergenis), *ovalbumin* (protein paling besar jumlahnya), *ovotransferrin*, *lysozyme*, dan albumin. Sebagian besar alergen pada telur terdapat di putih telur (Tan & Joshi, 2014).

Kebanyakan alergi telur dimediasi oleh IgE (reaksi tipe I). Gejala alergi dapat muncul dalam beberapa menit dan dapat muncul paling lama 2 jam setelah telur dimakan. Reaksi yang biasa timbul dari alergi telur adalah ruam pada kulit, muntah, dan angioedema. Telur juga dapat menyebabkan anafilaksis dengan batuk, bersin, dada dan tenggorokan terasa sesak, hipotensi, dan *collapse* (Tan & Joshi, 2014).

Pada Tabel 4., dapat dilihat bahwa penelitian yang dilakukan oleh Bellach *et al.* (2016) dan Perkin *et al.* (2016) adalah *double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Joseph *et al.* (2011) adalah *birth cohort study (prospective)*. Kekuatan metode penelitian yang dilakukan Bellach *et al.* (2016) dan Perkin *et al.* (2016) lebih baik dan lebih akurat dibandingkan Joseph *et al.* (2011), hasil kedua penelitian tersebut adalah sama yaitu *early feeding* tidak terbukti menurunkan/mencegah alergi telur. Pada penelitian Perkin *et al.* (2016), efektivitas pada kelompok intervensi dipengaruhi oleh durasi konsumsi makanan spesifik dan jumlah makanan yang dikonsumsi pada usia 3 sampai 6 bulan. Hasil penelitian tidak signifikan dapat terjadi karena adanya prevalensi anak menderita AD sehingga hasil penelitian menjadi bias. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada bukti bahwa konsumsi telur pada usia 4 sampai 6 bulan dapat mencegah alergi terhadap telur.

Dalam penelitian Joseph *et al.* (2011), riwayat kesehatan orang tua mempengaruhi relasi antara *early feeding* dan risiko alergi pada anak. Pada orang tua yang memiliki riwayat asma dan alergi, hal ini dapat menjadi penyebab (*marker*) kemampuan bayi untuk membentuk toleransi saat protein dari makanan masuk dalam jumlah besar menjadi berkurang. Ketika saluran pencernaan belum

terbentuk sempurna. Telah disarankan bahwa perkembangan kekebalan atau toleransi usus yang sehat memerlukan paparan protein makanan sebelum usia 4 hingga 6 bulan, yang idealnya bertepatan dengan perkembangan mikrobiota usus bayi. Ini mungkin sangat penting untuk bayi dengan riwayat alergi orang tua. Hal yang menyebabkan pengenalan telur lebih awal tidak menurunkan alergi telur adalah sebelum usia 4-6 bulan, bayi telah sensitif dan alergi terhadap telur ayam sehingga pencegahan alergi menjadi terlambat (Bellach *et al.*, 2016). Selain itu, eksim juga berasosiasi dengan terbentuknya alergi telur (Grimshaw *et al.*, 2020).

Pada penelitian Koplin *et al.* (2010) yang dilakukan di Australia, pengenalan telur matang pada usia 4-6 bulan dapat menurunkan risiko alergi telur. Menurut Tan *et al.* (2016), pemberian telur dengan dosis rendah dari usia 4 bulan sampai 6 bulan dapat mengurangi sensitivitas alergi telur pada usia 12 bulan. Pengenalan telur lebih awal tidak berasosiasi dengan kemunculan eksim pada usia 8 atau 12 bulan atau risiko tinggi sensitivitas makanan lain pada usia 12 bulan. Pengenalan telur kepada bayi yang memiliki alergi telur pada usia 4 sampai 6 bulan dapat mereduksi sensitivitas terhadap telur dan menginduksi respon IgG4 terhadap komponen protein telur seperti *ovalbumin* dan *ovomucoid* pada usia 12 bulan.

*Ovalbumin*-sIgG4 merupakan sebuah faktor yang dapat memproteksi dari alergi telur (Vazquez-Ortiz *et al.*, 2014). Antibodi IgG4 dapat membentuk toleransi terhadap telur. Kombinasi IgE spesifik dan IgG4 bekerja lebih baik dibandingkan hanya IgE spesifik terhadap reaktivitas telur. IgG4 berperan sebagai *blocking antibodies*. Terdapat persamaan pada produksi antibodi IgE dan IgG4 yaitu IL-4 dari sel T<sub>H</sub>2 menginduksi IgE dan IgG4 di sel B, sedangkan IL-10 menghalangi sekresi IgE namun meningkatkan sekresi IgG4. Bayi dengan rasio IgG4/IgE tinggi lebih terhindar dari alergi. IgG akan menghalangi aktivasi *mast cell* melalui pencegahan sinyal Fc $\gamma$  IRIB dependen dan kompetisi dengan IgE (Caubet *et al.*, 2012).

#### 4.1.2 Dampak *Early Feeding* terhadap *Celiac Disease (CD)* pada *Term Infant*

Hasil pengumpulan data Dampak *Early Feeding* terhadap *Celiac Disease (CD)* pada *Term Infant* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 5. Dampak *Early Feeding* terhadap *Celiac Disease (CD)* pada *Term Infant*

Study	Negara	N	Study Design	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P
Radlović <i>et al.</i> (2010)	Serbia	89 bayi dengan rentang usia 7-24 mo yang menderita CD	<i>Analyzed medical record (Case Report)</i>	Diagnosis: <i>weight loss, longitudinal growth retardation, anemia, intoleran laktosa</i>	Kelompok A= dikenalkan gluten <4 mo	Mean usia diagnosis CD Kelompok A= 11,94±4,26 mo	A dan B = 0,095 (NS)
					Kelompok B= Dikenalkan gluten 4-6 mo	Kelompok B= 14,65±4,75 mo	A dan C= 0,025 (S)
					Kelompok C= dikenalkan gluten >6 mo	Kelompok C= 22,00±2,00 mo	A dan B, C= 0,002 (S)
Størdal <i>et al.</i> (2013)	Norwegia	107000 anak-anak	<i>Prospective population-based pregnancy cohort</i>	Kuesioner yang diisi saat kehamilan minggu ke 17,22, 30, saat bayi berusia 6 dan 18 bulan, 3, 5, 7, 8, 12 tahun.	Usia pengenalan gluten ≤4 mo	Risiko diagnosis CD OR (95% CI)= 1,05 (0,69-1,58) (NS)	0,89 (NS)
					Usia pengenalan gluten 5-6 mo	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
					Usia pengenalan gluten ≥7 mo	OR (95% CI)= 1,27 (1,01-1,65) (S)	0,045 (S)
Vriezina <i>et al.</i> (2014)	Kroasia, Jerman, Hungaria,	944 anak dengan HLA-DQ2	<i>Multicenter, randomized, double-</i>	Pengukuran serum antibodi antigliadin dan TG2A, gejala	KK: 2 gram laktosa yang diberikan setiap	Insiden CD di grup intervensi pada usia 3 tahun adalah 5,2%	0,47 (NS)

	Israel, Italia, Belanda, Polandia, Spanyol	atau HLA-DQ8 positif dan memiliki CD setidaknya tingkat 1	<i>blind, placebo-controlled dietary intervention study</i>	CD, <i>biopsy specimens</i>	hari selama 8 minggu dimulai dari usia 16 wk  KI: 200mg <i>vital wheat gluten</i> yang dicampur dengan 1,8g laktosa selama 8 minggu dimulai dari usia 16 wk	Insiden CD di grup placebo pada usia 3 tahun adalah 4,5%  HR (95% CI)=1,23 (0,79-1,91) (NS)	
Arronson <i>et al.</i> (2015)	Finlandia, Jerman, Swedia, dan USA	6436 bayi dengan risiko tinggi CD	TEDDY ( <i>Prospective birth cohort study</i> )	Kuesioner yang diberikan setiap 3 bulan sekali. Orang tua mengisi <i>booklet</i> setiap memperkenalkan makanan baru.	Pengenalan gluten pada usia 17-26 wk ( <i>Reference</i> )  Pengenalan gluten pada usia <17wk  Pengenalan gluten pada usia >26 wk	Kejadian CD HR (95% CI) = 1  HR (95% CI) = 0,59 (0,33-1,04) (NS)  HR (95% CI) = 0,90 (0,69-1,18) (NS)	0,07 (NS)  0,45 (NS)
Logan <i>et al.</i> (2020)	Inggris dan Wales	1303 bayi yang diberi ASI eksklusif sampai usia 13 wk	<i>Open-label randomized clinical trial</i>	Pengukuran serum antibodi anti transglutaminase tipe 2	KK: diberi 6 jenis alergen makanan mulai usia 6 bulan sampai usia 3 tahun  KI: diberi 6 jenis alergen makanan secara random ( <i>peanut, sesame, telur ayam, susu sapi, ikan cod, wheat</i> ) mulai usia 4 bulan sampai usia 3 tahun	KK: 1,4% anak menderita CD  KI: 0% anak menderita CD	0,02 (S) Fisher exact test antara 2 kelompok

Keterangan:

wk= minggu

mo= bulan

KI=Kelompok Intervensi

CI= *Confident Interval*

NS= Non Signifikan

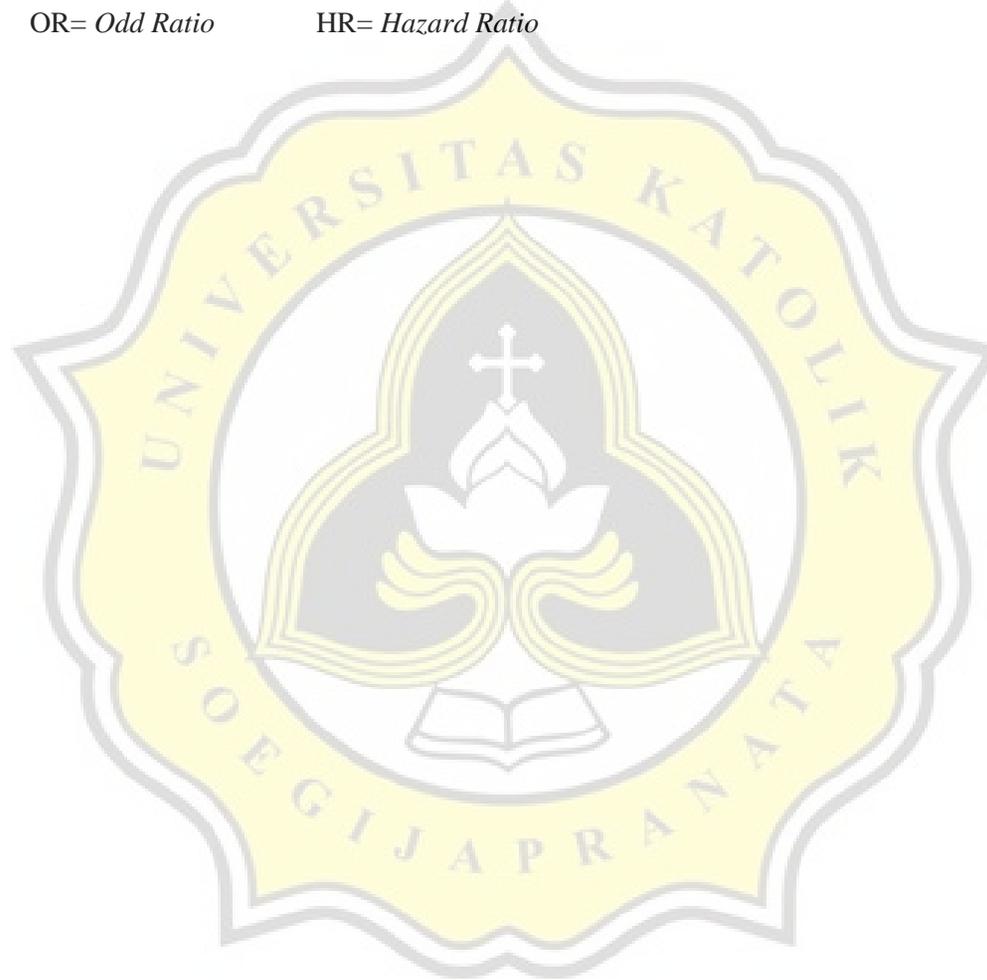
S =Signifikan

OR= *Odd Ratio*

CD: *Celiac Disease*

KK= Kelompok Kontrol

HR= *Hazard Ratio*



*Celiac Disease* (CD) adalah penyakit sistemik yang diperantarai kekebalan yang dipicu oleh asupan gluten dan prolamin terkait pada individu yang rentan secara genetik, ditandai dengan adanya berbagai kombinasi kerusakan usus kecil, antibodi spesifik *celiac*, antigen leukosit manusia (HLA)-DQ2 atau trans posisi di HLA-DR5/DR-7 atau HLA-DQ8, dan manifestasi klinis tergantung gluten. Gluten ditemukan dalam gandum, *barley*, *rye*, dan *oat*. Prevalensi CD telah meningkat signifikan di tiga dekade terakhir akibat karena meningkatnya kesadaran *physicians* dan meluasnya penggunaan tes diagnostik yang sangat sensitif dan spesifik untuk *celiac disease* (Sahin, 2021).

Faktor kunci dari *celiac disease* (penyakit autoimun) adalah gen HLA-DQ2 dan genotip HLA-DQ8, faktor lingkungan (asupan gluten), dan autogen terhadap jaringan transglutaminase (tTG) yang berperan penting dalam pathogenesis. Faktor lain yang dapat menyebabkan CD adalah kerentanan genetik dan paparan gluten, hilangnya fungsi penghalang usus, respons imun bawaan proinflamasi yang diinduksi gluten, respons imun adaptif yang tidak tepat, dan mikrobioma usus yang tidak seimbang. Lebih dari 99% penderita CD memiliki HLA-DQ2 atau HLA-DQ8 dibandingkan 40% masyarakat normal (Sahin, 2021).

Prevalensi *celiac disease* di seluruh dunia mencapai 1%. Prevalensi tersebut dipengaruhi oleh berbagai suku dan wilayah. Prevalensi tertinggi berada di Eropa (0,8%) dan Osenia (0,8%), sementara prevalensi terendah berada di Amerika Selatan (0,4%). Faktor lingkungan yang mempengaruhi munculnya CD adalah konsumsi gandum, usia saat pengenalan gluten, infeksi saluran pencernaan, penggunaan antibiotik, dan laju kelahiran dengan sesar. *Celiac disease* dapat muncul di berbagai usia. Munculnya CD mencapai puncaknya saat usia 2 tahun pertama dan yang kedua saat umur 20 atau 30 tahun. Diagnosis CD sangat sulit karena antar pasien memiliki gejala yang berbeda-beda (Sahin, 2021).

Gluten adalah komponen protein terbesar yang terdapat pada gandum, *barley*, *rye* yang biasa dikonsumsi sebagai sereal di berbagai negara. Di dalam gluten, terdapat gliadin yang dapat larut dalam alkohol dan merupakan komponen yang toksik. Gliadin mengandung banyak glutamin dan residu prolin yang resisten terhadap degradasi enzim protease. Peptida yang tersisa dari pencernaan

gluten di bagian atas saluran pencernaan dapat menuju ke epitelium dan mencapai lamina propria dan mengaktivasi sistem imun (Garnier-Lenginé *et al.*, 2015).

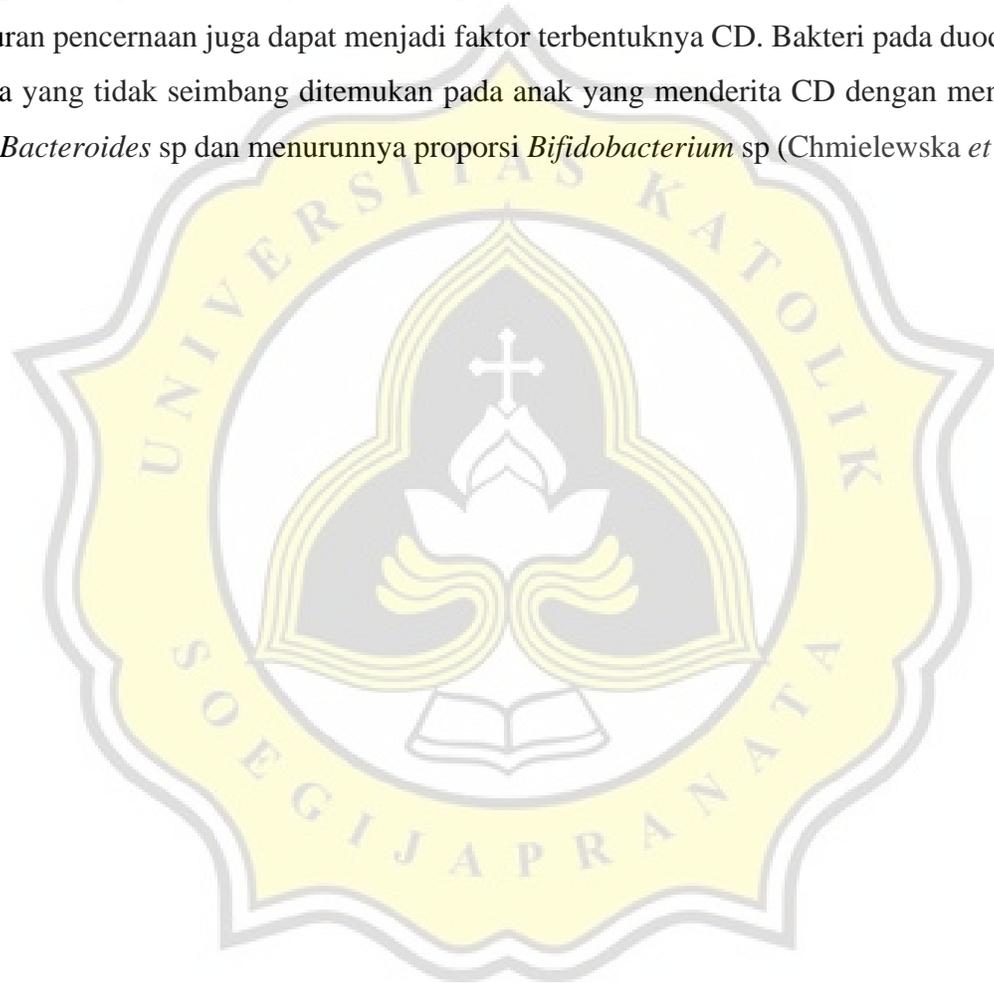
Pada Tabel 5., dapat dilihat *study design* yang digunakan adalah *case report*, *prospective cohort study*, *multicenter*, *randomized*, *double-blind*, *placebo-controlled dietary intervention study*, dan *open-label randomized clinical trial*. Terdapat 5 penelitian yang menyatakan bahwa pengenalan gluten lebih awal tidak dapat mereduksi kejadian *celiac disease* dan terdapat 1 penelitian yang menyatakan bahwa pengenalan gluten lebih awal dapat mereduksi kejadian *celiac disease*. Jika dilihat dari kekuatan bukti ilmiah, penelitian Logan *et al.* (2020) dan Vriezinga *et al.* (2014), memiliki kekuatan yang paling baik di antara penelitian yang lain. Namun dari kedua penelitian tersebut memiliki hasil yang bertolak belakang. Hal ini dapat terjadi karena adanya perbedaan lamanya intervensi dan karakteristik responden dari kedua penelitian. Pada Vriezinga *et al.* (2014), lama intervensi adalah 8 minggu dan menggunakan responden anak-anak dengan HLA-DQ2 atau HLA-DQ8 positif dan memiliki CD setidaknya tingkat 1. Sedangkan Logan *et al.* (2020) intervensi dilakukan selama 3 tahun dan menggunakan responden yang tidak menderita CD. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pengenalan gluten dengan dosis tinggi pada usia 4 bulan dapat menurunkan prevalensi CD pada bayi yang belum memiliki CD (Logan *et al.*, 2020).

Menurut Radlovic *et al.* (2010), pengenalan gluten lebih awal tidak mempengaruhi keparahan CD. Hal ini dapat terjadi karena masih belum jelas faktor risiko CD apakah waktu pengenalan gluten atau jumlah gluten yang dikenalkan. Selain itu, pengenalan gluten yang terlambat dapat memberikan proteksi terhadap kejadian CD karena bayi mendapatkan ASI lebih lama. Semakin lama pemberian ASI, maka dapat menunda kejadian CD. Menurut Vriezinga *et al.* (2014), pemberian gluten dengan jumlah kecil tidak menurunkan kejadian CD pada anak-anak usia 3 tahun karena anak-anak berasal dari keluarga dengan risiko tinggi.

Menurut Radlović *et al.* (2010), pengenalan gluten sebelum usia 4 bulan tidak berpengaruh terhadap kejadian CD, namun pengenalan gluten setelah usia 6 bulan tidak berpengaruh terhadap kejadian CD dapat memperlambat kejadian CD. Hasil ini tidak dapat dipastikan benar karena pada bayi yang dikenalkan gluten setelah usia 6 bulan, bayi mendapatkan ASI lebih lama. Pemberian

ASI lebih lama dapat menurunkan risiko kejadian gluten. Periode optimal untuk mengenalkan antigen makanan seperti gluten adalah antara usia 4-6 bulan.

Perbedaan hasil dari pengenalan gluten lebih awal terhadap CD dapat diakibatkan karena jumlah gluten saat pengenalan mempengaruhi kejadian CD pada anak. Pada anak yang berusia kurang dari 2 tahun yang dikenalkan gluten lebih banyak dapat berisiko membentuk *celiac disease* dibandingkan dengan anak yang dikenalkan gluten lebih sedikit. Selain itu, bakteri baik yang ada pada saluran pencernaan juga dapat menjadi faktor terbentuknya CD. Bakteri pada duodenum dan pada tinja yang tidak seimbang ditemukan pada anak yang menderita CD dengan meningkatnya proporsi *Bacteroides* sp dan menurunnya proporsi *Bifidobacterium* sp (Chmielewska *et al.*, 2015).



#### 4.1.3 Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Kacang Tanah (*Peanut*) pada *Term Infant*

Hasil pengumpulan data Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Kacang pada *Term Infant* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 6. Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Kacang Tanah (*Peanut*) pada *Term Infant*

<i>Study</i>	Negara	N	<i>Study Design</i>	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P	
Du Toit <i>et al.</i> (2008)	Israel dan UK	5171	anak keturunan Yahudi di UK dan 5615 anak keturunan Yahudi di Israel	<i>Questionnaires</i>	Diagnosis: <i>skin prick test</i> , pengukuran level serum IgE	PA di UK pada anak-anak yahudi PA di Israel pada anak-anak yahudi ( <i>Reference</i> )	Kejadian PA RR (95% CI)= 5,8 (2,87-11,8)	<0,001 (S)
Joseph <i>et al.</i> (2011)	Georgia	594 bayi	<i>WHEALS birth cohort (Prospective)</i>	Diagnosis: pengukuran level IgE	Kelompok A= Kelompok yang dikenalkan makanan <4 mo  Kelompok B= Kelompok yang tidak dikenalkan makanan <4 mo ( <i>Reference</i> )	Persentase anak yang memiliki alergi telur Kelompok A= 8,9% Kelompok B= 13,1%  OR= 0,6 (0,4-1,1) (NS)	0,121 (NS)	
Du Toit <i>et al.</i> (2015)	UK	640 bayi dengan eczema dan atau alergi telur	<i>Randomized, open label, controlled trial</i>	Diagnosis: <i>skin prick test</i> pada usia 60 mo	KK= bayi yang menghindari konsumsi <i>peanut</i>  KI= bayi yang mengkonsumsi <i>peanut</i> dari usia 4-11 mo	Persentase Alergi <i>peanut</i> KK= 13,7% KI= 1,9%	0,001 (S) <i>Two tailed chi square test</i>	
Perkin <i>et al.</i> (2016)	Inggris dan Wales	1303 dengan eksklusif	<i>Randomized, controlled trial</i>	Diagnosis: mengisi kuisisioner	KK= pengenalan makanan pada usia 6 mo (Yogurt, <i>peanut</i> , telur, <i>sesame</i> ,	Alergi terhadap <i>peanut</i> KK=2,5% KI= 1,2%	0,11 (NS) Chi Square test	

---

*online*, *white fish*, *gandum*)  
gejala alergi sampai usia 3 tahun

antara 2  
kelompok

KI= pengenalan makanan  
pada usia 3 mo (*Yogurt*,  
*peanut*, telur, *sesame*,  
*white fish*, *gandum*)  
sampai usia 3 tahun

---

Keterangan:

NS= Non Signifikan

PA= *Peanut Allergy*

KK= Kelompok Kontrol

S=Signifikan

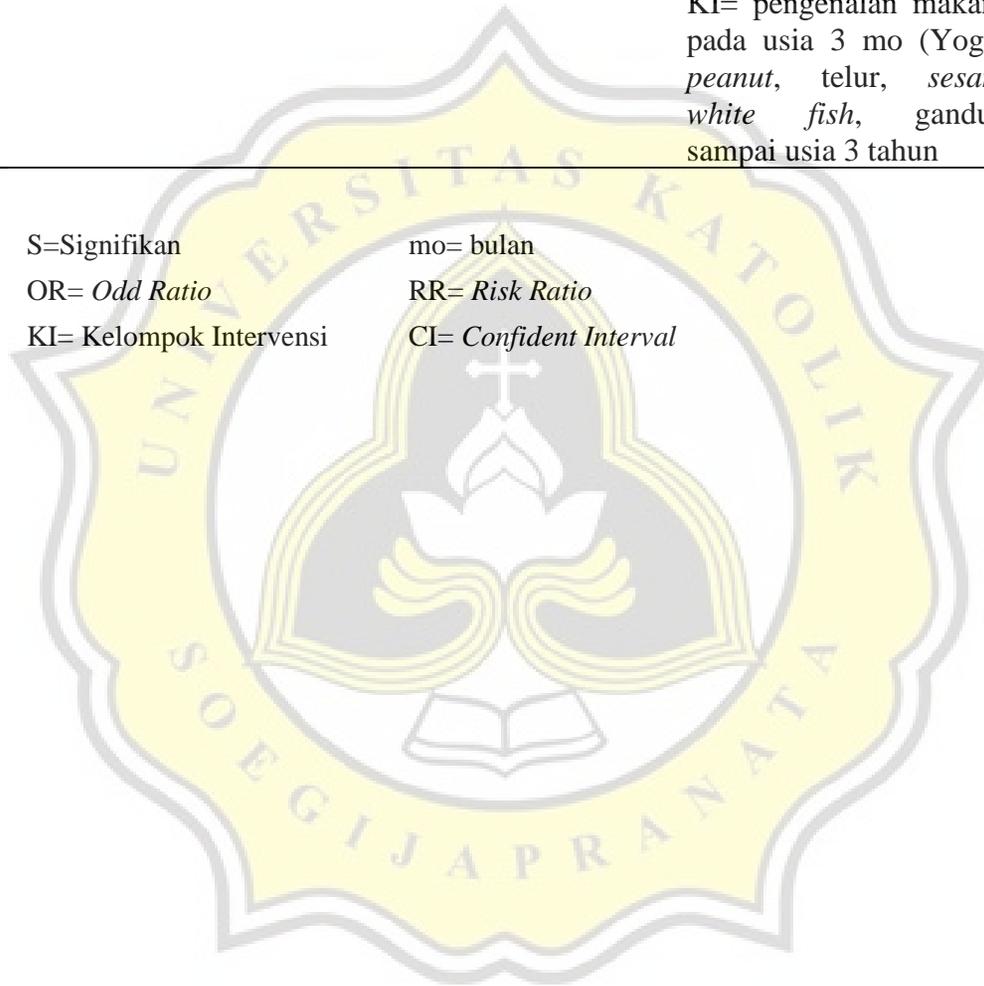
OR= *Odd Ratio*

KI= Kelompok Intervensi

mo= bulan

RR= *Risk Ratio*

CI= *Confident Interval*



*Peanut* (kacang tanah) adalah *snack* populer dan menjadi salah satu bahan yang sering digunakan di berbagai produk. *Peanut* memiliki kandungan nutrisi yang tinggi seperti kaya akan protein dan minyak, mineral seperti natrium, kalium, kalsium, magnesium, zat besi, mangan, dan seng. *Peanut* juga mengandung serat yang tinggi sehingga dapat meningkatkan indeks glikemik serta mereduksi kejadian diabetes. Dari berbagai manfaat *peanut*, *peanut* juga termasuk dalam bahan makanan utama penyebab alergi (Prusak *et al.*, 2014). Alergi kacang seringkali parah, berpotensi fatal, dan biasanya seumur hidup. Di beberapa negara, alergi kacang diderita lebih dari 1% anak-anak dan 0,6% orang dewasa (Sicherer & Wood, 2013).

Sampai sekarang, terdapat 13 alergen *peanut* yang sudah terdeteksi (Ara h 1 sampai 13). Semua jenis alergen ini termasuk dalam 7 keluarga protein, kecuali Ara h 1 (150kD) dan Ara h 3 (360-380 kD). Reaksi alergi kacang tanah dapat menginfeksi kulit, pernafasan, dan saluran pencernaan. Gejala yang sering timbul adalah urtikaria (biduran) akut, muntah, *laryngeal oedema*, hipotensi, dan *dysrhythmia* (gangguan irama jantung). Alergi terhadap kacang tanah sangat berbahaya. Menelan bahkan sejumlah kecil kacang tanah dapat menimbulkan reaksi yang mengancam jiwa dalam beberapa menit. *Peanut* dan *tree nut* penyebab utama *anaphylaxis* yang fatal. Alergi kacang tanah juga biasanya seumur hidup, dengan hanya 10% anak-anak penderita alergi kacang dapat sembuh (Zhou *et al.*, 2013).

Pada Tabel 6., dapat dilihat bahwa metode penelitian yang dilakukan oleh Du Toit *et al.* (2008) adalah dengan menggunakan kuesioner, penelitian yang digunakan oleh Joseph *et al.* (2011) adalah *birth cohort study (prospective)*, dan penelitian yang dilakukan oleh Du Toit *et al.* (2015) dan Perkin *et al.* (2016) adalah *randomized, controlled trial*. Jika dilihat dari kekuatan bukti ilmiah, penelitian dengan bukti terkuat adalah Du Toit *et al.* (2015) dan Perkin *et al.* (2016). Hubungan pengenalan kacang lebih awal masih belum konsisten dengan kejadian alergi kacang. Dari hasil penelitian Du Toit *et al.* (2008) dan Du Toit *et al.* (2015), pengenalan *peanut* lebih awal dapat mereduksi kejadian alergi terhadap *peanut* bila dibandingkan pada bayi yang menghindari konsumsi *peanut*. Namun, bila dibandingkan dengan bayi yang mengonsumsi *peanut* setelah 6 bulan, tidak ada hubungan/pengaruh pengenalan *peanut* lebih awal terhadap kejadian *peanut allergy*. Pengenalan kacang yang merupakan alergen dapat membentuk toleransi imun.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Du Toit *et al.* (2008), prevalensi PA di Israel lebih rendah dibandingkan dengan UK karena pada usia 9 bulan, 69% bayi Israel telah dikenalkan dengan *peanut*, sedangkan bayi di UK hanya 10% yang dikenalkan dengan *peanut*. Pada penelitian Joseph *et al.* (2011), pengenalan *peanut* lebih awal dapat memberikan perlindungan terhadap kejadian PA (OR=0,6). Walaupun tidak signifikan, pengenalan *peanut* lebih awal dapat mencegah kejadian PA pada bayi yang orang tuanya memiliki riwayat asma dan alergi (OR=0,3 dan P=0,017) (data tidak ditampilkan).

Hubungan antara *atopic eczema* dan *food allergy* telah lama dikenali. Kegagalan mutasi gen *filaggrin* (FLG) dapat menjadi kemungkinan munculnya *atopic eczema*. Fungsi penghalang kulit bergantung pada gen FLG, keratin *cytoskeleton*, lemak intraseluler, dan epidermal protease. Kerusakan fungsi penghalang tersebut dapat menyebabkan kulit menjadi kering, *scaly*, dan gatal. Kerusakan pada gen FLG juga akan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap protein sehingga dapat meningkatkan risiko alergi. Paparan alergen makanan terus menerus dengan kelainan pada gen FLG dapat memunculkan *food allergy* (Worth & Seikh, 2010). Pada penelitian Martin *et al.* (2014), bayi yang menderita *eczema* memiliki risiko lima kali membentuk *food allergy* yang dimediasi oleh IgE dibandingkan bayi yang tidak menderita *eczema*.

Dosis kecil alergen yang kontak dengan sistem imun akan mengaktifasi formasi limfosit Treg (Cukrowka, 2018). Menurut Zhou *et al.* (2013), beberapa cara untuk mereduksi sifat alergen dari *peanut* adalah dengan metode fisik, metode kimia, dan metode biologis. Metode fisik dapat dilakukan dengan proses pemanasan dan bertekanan, serta disinari ultraviolet. Pemanasan dapat mengubah struktur primer dari *peanut*. Metode kimia dapat dilakukan dengan cara *tanning acids* dan *magnetic beds*. Metode biologi dapat dilakukan dengan pembiakan konvensional, pembiakan radiasi, fermentasi, proses enzimatik, dan *genetic engineering*. Menurut Du Toit *et al.* (2008), kacang tanah yang diolah dengan metode *roasting* dapat meningkatkan kejadian alergi. Di negara UK dan Israel, masyarakat banyak mengkonsumsi *roasted peanut butter* sehingga angka kejadian alergi terhadap kacang tanah meningkat.

## BAB V

### DAMPAK *EARLY FEEDING* TERHADAP KEJADIAN *FOOD ALLERGY* PADA *PRETERM INFANT*

Tabel 7. Kejadian Alergi pada *Preterm Infant*

<i>Study</i>	Negara	N	<i>Study Design</i>	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P
Siltanen <i>et al.</i> (2001)	Finlandia	72 PI 65 TI	<i>Cross-Sectional Study</i>	Diagnosis: <i>skin prick test</i> , pengukuran level IgE, 3 alergen-spesifik level IgE, level protein eosinofil kation, dan level eosinofil dalam darah	Kelompok <i>preterm infant</i> Kelompok <i>term infant</i> ( <i>Reference</i> )	15% PI menderita AD 31% TI menderita AD OR (95% CI)= 0,41 (0,18-0,93)	0,03 (S)
Kvenshagen <i>et al.</i> (2009)	Norwegia	609 anak (193 PI dan 416 TI)	<i>Prospective Cohort Study</i>	Diagnosis: <i>skin prick test</i> , pengukuran level IgE, tes eliminasi, tes DBPC	Kelompok <i>preterm infant</i> Kelompok <i>term infant</i>	15,6% PI yang menderita AD memiliki kejadian FA 15,9% TI menderita AD memiliki kejadian FA	<i>Not shown</i>
Haataja <i>et al.</i> (2016)	Finlandia	1.018.302 anak berusia 7 tahun	<i>Prospective Cohort Study</i>	Diagnosis: dari data yang berkualitas yang terdaftar di MBR	Kelompok TI ( <i>Reference</i> ) Kelompok LP Kelompok MP	Rawat Inap Akibat AD HR = 1 HR (95% CI)= 0,84 (0,79-0,88) (S) HR (95% CI)= 0,67 (0,59-0,76) (S)	0,001 (S)

				Kelompok VP	HR (95% CI)= 0,64 (0,56-0,74) (S)	
Mitselou <i>et al.</i> Swedia (2018)	1.232.739 anak berusia 13 tahun	<i>Prospective Cohort Study</i>	Diagnosis: <i>hospital- based diagnoses of FA</i>	Kelompok VP (GA <32 wk)  Kelompok MP (GA 32-36 wk)  Kelompok PT (GA ≥ 42 wk)  Kelompok TI ( <i>Reference</i> )	Kejadian FA umur <1 tahun VP HR (95% CI)= 0,80 (0,50-1,27) (S) MP HR (95% CI)= 0,92 (0,82-1,03) (NS) PT HR (95% CI)= 1,01 (0,94-1,10) (NS)  Kejadian FA umur 1- 4,99 tahun VP HR (95% CI)= 0,69 (0,45-1,05) (NS) MP HR (95% CI)= 1,03 (0,94-1,13) (NS) PT HR(95% CI)= 1,01 (0,95-1,08) (NS)  Kejadian FA umur >5 tahun VP HR (95% CI)= 0,74 (0,38-1,43) (NS) MP HR(95% CI)= 0,87 (0,74-1,03) (NS) PT HR (95% CI)= 1,03 (0,92-1,14) (NS)	<i>Not shown</i>

Keterangan:

PI=*Preterm Infant*

MP=*Moderate Preterm*

PT=*Post Term*

OR=*Odd Ratio*

TI=*Term Infant*

VP=*Very Preterm*

AD=*Atopik Dermatitis* CI= *Confident Interval*

S=*Signifikan*

NS=*Non Signifikan*

HR= *Hazard Ratio*



Kelahiran prematur menjadi penyebab utama kematian pada bayi dan anak-anak serta menjadi masalah kesehatan yang penting terutama di negara maju. Dari semua *preterm infant*, 70-74% diantaranya merupakan *late preterm infant* (lahir pada usia gestasional 34-36 minggu). Bila dibandingkan dengan *term infant*, *preterm infant* memiliki risiko kematian 2-3 kali lebih tinggi, rawat inap di rumah sakit dan infeksi yang tinggi, serta masalah pernafasan (Reymundo *et al.*, 2019).

Bayi prematur (*preterm infant*) memiliki kebutuhan nutrisi yang lebih banyak dibandingkan *term infant*. Meningkatnya kebutuhan kalori, protein, mineral, dan vitamin dari awal tidak hanya penting agar bayi dapat selamat, namun juga berkontribusi pada pertumbuhan dan kesehatan jangka panjang (Hofstätter *et al.*, 2021). Tujuan nutrisi bayi prematur harus mencapai tingkat pertumbuhan pasca kelahiran yang mendekati pertumbuhan janin normal pada usia kehamilan yang sama (Hay, 2008). *Preterm infant* dianggap berisiko lebih tinggi terkena *food allergy* karena permeabilitas saluran pencernaan yang belum terbentuk sempurna, meningkatnya paparan protein makanan asing, dan pengenalan makanan padat dini (Chiale *et al.*, 2021).

Pada Tabel 7., dapat dilihat bahwa metode penelitian yang digunakan adalah *prospective cohort study* dan *cross sectional study*. Kekuatan bukti ilmiah dari *cohort study* lebih kuat dibandingkan *cross sectional study*. Hasil penelitian Siltanen *et al.* (2001) adalah kelahiran prematur berhubungan dengan menurunnya risiko AD dan hasil penelitian Kvenshagen *et al.* (2009) yaitu tidak ada perbedaan signifikan prevalensi AD antara *preterm infant* dan *term infant*. Hal ini dapat disebabkan karena adanya perbedaan jumlah responden antara kedua penelitian. Dalam penelitian Mitselou *et al.* (2021) dan Haataja *et al.* (2016), *preterm infant* dapat menurunkan kejadian sensitivitas terhadap alergen makanan dan AD. Risiko AD semakin tinggi seiring dengan meningkatnya usia gestasional. Hal ini dapat terjadi karena *preterm infant* lebih awal mendapatkan paparan mikroba yang mungkin dapat meningkatkan Th1, sehingga dapat menjadi pencegahan primer terhadap kejadian alergi jangka panjang (Mitselou *et al.*, 2021).

Belum ada kepastian mengapa usia gestasional yang rendah dapat mereduksi kejadian AD. Menurut Liem *et al.* (2007), jika dibandingkan dengan *term infant*, *preterm infant* memiliki level isotop IgG dan IgA yang lebih rendah terhadap susu sapi dan alfa kasein pada usia 10 tahun. Level

IgE pada *preterm infant* dan *term infant* adalah sama pada antibodi terhadap telur. Pada bayi yang lahir dengan berat badan <1500 gram, kejadian atopik menjadi lebih rendah. Hal ini dapat disebabkan karena makanan yang diberikan lebih awal dapat menyebabkan sel B menjadi lebih toleran terhadap antigen.



Tabel 8. Dampak *Early Feeding* terhadap Alergi Makanan pada *Preterm Infant*

<i>Study</i>	Negara	N	<i>Study Design</i>	Metode	Kelompok Responden	Hasil	P
Morgan <i>et al.</i> (2004)	Inggris	329 PI	<i>Retrospective Cohort Study</i>	Pemeriksaan fisik dengan <i>interview</i>	Kelompok yang dikenalkan $\geq 4$ jenis makanan pada usia 17 minggu  Kelompok yang dikenalkan $< 4$ jenis makanan pada usia 17 minggu	Pembentukan <i>eczema</i> OR (95% CI)= 3,49 (1,04-3,27) (S)	<i>Not shown</i>
Yrjänä <i>et al.</i> (2018)	Finlandia	464 PI	<i>Single-center, retrospective cohort study</i>	<i>Interview</i> pada bulan ke 12, 18, dan 24	Kelompok TI (KK) Kelompok LP Kelompok VP Kelompok EP  Median usia pengenalan makanan pada PT adalah 3 mo (CA)  Median usia pengenalan Makanan pada KK adalah 4 mo (CA)	Insiden FA pada usia 1 tahun: KK=3,7% LP=4,2% VP=2,4% EP=0%  Insiden FA pada usia 2 tahun: KK=3,6% LP=3,3% VP=5,7% Ep=0%	0,856 (NS) Chi Square test  1,000 (NS) Chi Square test

Keterangan:

FA=Food Allergy

LP= Late Preterm

SF=Solid Food

S=Signifikan

KK= Kelompok Kontrol

CA=Corrected Age

VP=Very Preterm

mo=bulan

NS=Non Signifikan

TI= Tem Infant

UL= Upper Limit

EP=Extreme Preterm

OR= Odd Ratio

LL= Lower Limit

Menurut Goedicke-Fritz *et al.* (2017), setelah lahir, *preterm infant* dengan cepat akan memproduksi sel B. Hal ini tidak diimbangi dengan produksi IgG dan IgA rantai panjang yang berfungsi untuk mempertahankan karakteristik janin seperti CDR-H3. Dengan hal tersebut, *preterm infant* memiliki sedikit antibodi dengan afinitas antigen yang lebih rendah. Antigen sekunder pada *preterm infant* lebih lambat terdiversifikasi dibandingkan *term infant*.

Pada Tabel 8., dapat dilihat bahwa metode penelitian yang digunakan oleh Morgan *et al.* (2004) dan Yrjana *et al.* (2018) adalah *retrospective cohort study*. *Preterm infant* yang dikenalkan makanan padat lebih awal, tidak menurunkan atau menaikkan kejadian *food allergy*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Morgan *et al.* (2004), hasil penelitiannya adalah pengenalan makanan dengan jumlah 4 atau lebih jenis makanan pada usia kurang dari 17 minggu dapat menjadi faktor risiko terbentuknya *food allergy*. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yrjana *et al.* (2018), median pengenalan makanan padat pada *preterm infant* adalah 1,4 bulan (CA) sedangkan pada kelompok kontrol adalah 4 bulan. Dari hasil penelitian Yrjana *et al.* (2018), *early feeding* tidak berpengaruh signifikan pada setiap kelompok *preterm infant* (LP, VP, dan EP).

**BAB VI**

**PERBANDINGAN KEDUA JENIS BAYI, MEKANISME YANG  
MEMUNGKINKAN MUNCULNYA ALERGI MAKANAN DAN RISIKO  
KESEHATAN AKIBAT *EARLY FEEDING***

**6.1 Perbandingan Kedua Jenis Bayi**

Tabel 9. Perbandingan Kedua Jenis Bayi

Jenis Bayi	Jenis Alergi	Study Design	Kesimpulan
	<i>Food Allergy</i>	<i>Randomized, controlled trial</i>	<i>Early feeding</i> tidak terbukti efektif menurunkan kejadian <i>food allergy</i> .
	Alergi Telur	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i> dan RCT	<i>Early feeding</i> tidak terbukti menurunkan/mencegah alergi telur
<i>Term Infant</i>	<i>Peanut Allergy</i>	<i>Randomized, open label, controlled trial</i>	Pengenalan makanan lebih awal (kurang dari 6 bulan) tidak berhubungan dengan kejadian alergi terhadap <i>peanut</i> pada <i>term infant</i> bila dibandingkan dengan bayi yang dikenalkan <i>peanut</i> pada usia 6 bulan. Namun, bila dibandingkan dengan bayi yang menghindari konsumsi <i>peanut</i> , pengenalan <i>peanut</i> lebih awal dapat mereduksi kejadian <i>peanut allergy</i> .
	<i>Celiac Disease</i>	<i>Open-label randomized clinical trial</i>	Pengenalan gluten lebih awal dengan dosis tinggi dapat mereduksi kejadian <i>celiac disease</i> .
<i>Preterm Infant</i>	<i>Food Allergy</i>	<i>Retrospective Cohort Study</i>	<i>Early feeding</i> tidak berhubungan dengan kejadian <i>food allergy</i> pada <i>preterm infant</i> .

**6.2 Mekanisme yang Memungkinkan Munculnya Alergi Makanan**

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan munculnya alergi makanan:

1. Riwayat Keluarga

Beberapa penelitian menyarankan bahwa alergi terhadap kacang berkaitan kuat dengan komponen genetik. Anak dapat berisiko tujuh kali lipat memiliki alergi terhadap kacang

jika orang tua atau saudaranya memiliki alergi terhadap kacang. Sehubungan dengan monozigot kembar, anak berisiko memiliki alergi terhadap kacang jika saudara kembarnya memiliki alergi terhadap kacang (Lack, 2012).

## 2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat berkorelasi dengan *food allergy* terutama alergi terhadap kacang atau alergi terhadap *tree nut*. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sicherer *et al.* (2003), rasio anak-anak laki-laki/perempuan yang memiliki alergi terhadap kacang adalah hampir 5, di mana rasio remaja laki-laki/perempuan yang memiliki alergi terhadap kacang adalah kurang dari 1. Hal ini dapat disimpulkan bahwa saat beranjak dewasa, frekuensi *food allergy* hampir sama antara laki-laki dan perempuan. Prevalensi alergi terhadap kacang lebih tinggi pada laki-laki yang berusia kurang dari 4 tahun bila dibandingkan dengan perempuan, dan saat dewasa, perempuan memiliki prevalensi dua kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki dewasa. Angka tersebut menunjukkan keterbalikan antara laki-laki dan perempuan saat masa dewasa (Lack, 2012).

## 3. Etnis

Pada penelitian Liu *et al.* (2010), kemungkinan kejadian *food allergy* meningkat pada orang *non-hispanic black* dibandingkan dengan orang berkulit putih. Prevalensi alergi terhadap udang pada orang *non-hispanic black* adalah 2,3% dibandingkan dengan orang berkulit putih sebesar 0,3%. Menurut Kumar *et al.* (2011), anak berkulit hitam lebih sensitif terhadap beberapa jenis makanan dibandingkan anak berkulit putih. Dari kedua hasil penelitian tersebut, dapat diperkirakan *food allergy* belum menjadi masalah yang belum dikenali di minoritas etnis kulit hitam. Hal ini dapat terjadi karena kurangnya pengetahuan dan diagnosis dari gejala-gejala alergi atau akses ke pusat kesehatan belum memadai.

## 4. Polimorfisme Genetik

- Polimorfisme STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) telah diketahui berasosiasi dengan alergi terhadap kacang (Amoli *et al.*, 2002).
- Polimorfisme genetik IL10 diketahui berperan dalam *food allergy* di masyarakat Jepang (Campos *et al.*, 2008).
- IL13 juga berkaitan dengan *food allergy* (Liu *et al.*, 2004).

- Dua SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) yang ada di dalam gen CD14 berkaitan dengan *atopic disease* dan alergi terhadap kacang serta meningkatkan level IgE pada orang yang menderita eksim dengan alergi terhadap kacang (Dreskin *et al.* 2011).

#### 5. Vitamin D

Berbagai data menunjukkan bahwa kelebihan vitamin D dan defisiensi vitamin D dapat meningkatkan kejadian alergi (Lack, 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Allen *et al.* (2013), bayi yang dilahirkan dari orang tua yang memiliki defisiensi vitamin D akan berisiko memiliki alergi terhadap kacang sebesar tiga kali lipat. Kemudian, bayi yang mengalami defisiensi vitamin D berisiko 6 kali lipat menderita *food allergy*.

#### 6. Asupan Lemak

Pembatasan asupan lemak hewani dan meningkatnya konsumsi margarin serta minyak sayuran dapat meningkatkan kejadian alergi. Peningkatan  $\omega$ -3 *polyunsaturated fatty acids* dapat menghambat produksi PGE2 (*prostaglandin E2*) sehingga dapat mereduksi IFN- $\gamma$  yang diproduksi oleh limfosit T. Hal ini menyebabkan meningkatnya proporsi IgE yang diproduksi limfosit B (Lack, 2012).

### **6.3 Risiko Kesehatan Akibat *Early Introduction Solid Food***

#### **6.3.1 Risiko Terkena Infeksi**

Infeksi dapat saat pengenalan makanan padat terjadi ketika bahan makanan tidak higienis, air terkontaminasi, alat makan dan alat memasak tidak bersih (Palmer *et al.*, 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Kramer *et al.* (2001) pada 17.046 *term infant*, infeksi saluran pencernaan pada bayi yang diberikan ASI eksklusif selama 6 bulan lebih rendah dibandingkan bayi yang diberikan ASI eksklusif selama 3 bulan. Selain itu, pada penelitian Ladomenou *et al.* (2010), bayi yang diberikan ASI eksklusif selama 6 bulan memiliki kejadian infeksi saluran pernafasan akut, otitis media akut, dan kandidiasis mulut pada usia 12 bulan dibandingkan bayi yang tidak diberi ASI eksklusif. Pada *preterm infant*, tidak ada bukti bahwa pengenalan makanan padat pada usia  $\leq 12$  atau  $>12$  minggu CA berkorelasi dengan diare dan muntah atau infeksi saluran pernafasan (Morgan *et al.*, 2004).

### 6.3.2 Kematangan Fungsi Ginjal

Pada *preterm infant*, fungsi ginjal belum sepenuhnya terbentuk sempurna (Palmer *et al.*, 2012). Saat *preterm infant* dikenalkan makanan dengan kandungan protein yang tinggi, maka beban zat terlarut ginjal akan meningkat (Marriott *et al.*, 2003) Namun, telah ditemukan bahwa fungsi ginjal akan terbentuk sempurna setelah kelahiran pada *preterm infant* maupun *preterm infant*. Bayi yang lahir secara prematur harus memiliki fungsi ginjal yang sempurna untuk memproses peningkatan zat terlarut dari makanan padat yang padat nutrisi (Palmer *et al.*, 2012).

