

# Kesesuaian Gejala Klinis dengan Hasil Uji Tusuk Kulit dan Uji Provokasi Makanan pada Reaksi Simping terhadap Makanan

## *(Compatibility of Clinical Manifestation with Skin Prick Test Result and Food Provocation Test in Food Cross Reaction)*

Azwin Lubis,\* Wisnu Barlianto,\*\* Anang Endaryanto,\* Ariyanto Harsono\*

\*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya,\*\* Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya Rumah Sakit Saiful Anwar Malang

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Diagnostik subjektif alergi makanan berbias besar, mengakibatkan penghindaran diet yang irasional. Penambahan diagnostik objektif uji tusuk kulit dilanjutkan uji provokasi makanan memberi hasil penyebab dan prevalensi yang akurat pada populasi. **Tujuan:** Mengevaluasi kesesuaian gejala klinis dengan hasil uji tusuk kulit dan uji provokasi pada alergi makanan terkait imunoglobulin E (IgE) di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan metode potong lintang. Penderita dengan gejala alergi, ditunjang uji tusuk kulit positif alergi makanan dan dilanjutkan uji provokasi makanan. Uji McNemar dan Kappa menganalisis kesesuaian uji tusuk kulit dengan uji provokasi makanan. Dilakukan uji sensitivitas dan spesifisitas uji tusuk kulit terhadap uji provokasi makanan. **Hasil:** Uji McNemar antara uji tusuk kulit dengan uji provokasi makanan semua bernilai  $p < 0,05$  kecuali buah  $p = 0,607$ , namun keseluruhan uji Kappa rendah ( $< 0,6$ ). Buah dan coklat sensitivitas rendah (0,307;0,409) namun spesifisitas tinggi (0,823;0,8333); telur dan udang sensitivitas tinggi (0,777;1,000) namun spesifisitas rendah (0,548;0,352); susu sapi, ikan laut, dan daging ayam sensitivitas (0,636;1,000;0,785) dan spesifisitas tinggi (0,607;0,625;0,631); ikan tawar sensitivitas dan spesifisitas rendah (0,500;0,583). Profil gejala terkait IgE didominasi batuk kecuali udang, sedangkan tidak terkait IgE didominasi batuk kecuali ikan laut dan udang. **Simpulan:** Tidak terdapat kesesuaian antara hasil uji tusuk kulit dengan hasil uji provokasi pada alergi makanan terkait IgE. Profil gejala alergi makanan terkait IgE dan tidak terkait IgE didominasi saluran nafas, saluran cerna, dan kulit. Gejala alergi makanan lebih banyak terkait IgE dibandingkan tidak terkait IgE.

**Kata kunci:** Gejala klinis alergi, uji tusuk kulit, uji provokasi makanan, kesesuaian, sensitivitas, spesifisitas, profil gejala.

### ABSTRACT

**Background:** Subjective diagnostic test of food allergy is hugely biased, resulting in irrational diet avoidance. Additional objective tools by skin prick test following food provocation test resulting more accurate cause and prevalence on population. **Purpose:** To evaluate the compatibility of clinical symptoms with skin prick test and provocation test for immunoglobulin E (IgE) mediated food allergy in Dr. Soetomo Hospital Surabaya. **Methods:** Cross sectional observational analytic study. Patient with allergy symptoms, diagnosed with food skin prick test followed by food provocation test. McNemar test and Kappa were used to analyze compatibility of skin prick test with food provocation test. Sensitivity and specificity test of skin prick test toward food provocation test were done. **Results:** McNemar test between skin prick test and food provocation test are valued  $p < 0.05$  in all food allergen, except fruit  $p = 0.607$ , but all Kappa test are low  $p < 0.6$ . Fruit and chocolate showed low sensitivity (0.307;0.409) but with high specificity (0.823;0.8333); egg and shrimp showed high sensitivity (0.777;1.000) but low specificity (0.548;0.352); cow's milk, seafish, and chicken meat showed sensitivity (0.636;1.000;0.785) and high specificity (0.607;0.625;0.631); fresh water fish showed low sensitivity and specificity (0.500;0.583). IgE mediated symptoms profile is dominated by cough except for shrimp, and non-IgE mediated also is dominated by cough except seafish and shrimp. **Conclusion:** There is incompatibility between result of skin prick test and food provocation test in IgE mediated food allergy. IgE mediated and non-mediated food allergy symptoms are dominated by airway, gastrointestinal tract, and skin symptoms. Food allergy symptoms are more related to IgE mediated than non-IgE mediated.

**Key words:** Allergy symptoms, skin prick test, food provocation test, compatibility, sensitivity, specificity, symptoms profile.

Alamat korespondensi: Azwin M.P.Lubis. Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62815501681, e-mail azwinlubisdr@gmail.com

## PENDAHULUAN

Alergi makanan merupakan efek yang tidak diinginkan akibat respons imun spesifik protein makanan tertentu.<sup>1</sup> Kejadian alergi makanan terkait imunoglobulin E (IgE) makin meningkat dan menjadi masalah kesehatan serius di berbagai negara.<sup>2,3</sup> Hal tersebut dipengaruhi pelaporan subjektif penderita atau orang tua penderita tentang gejala dan penyebab alergi makanan, sehingga sering tidak akurat, serta studi objektif menggunakan uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan yang terbatas dalam populasi.<sup>1</sup> Survei berbagai populasi alergi makanan sering bersifat subjektif dengan bias besar, berakibat taksiran tinggi prevalensi makanan dari realita, dan penghindaran berbagai makanan yang irasional. Seperempat keluarga Amerika mengubah kebiasaan makan, karena merasa ada anggota keluarga menderita alergi makanan.<sup>4</sup> Penghindaran diit yang irasional memengaruhi tumbuh kembang anak<sup>5</sup>, menyebabkan ketimpangan nutrisi, dan mempersulit pencapaian target pemerintah dalam meningkatkan kesehatan.<sup>6</sup>

Subjektivitas alergi makanan menyulitkan diagnosis alergi makanan. Studi di Yogyakarta menunjukkan 114 ibu dengan strata pendidikan tinggi masih mempunyai persepsi salah tentang alergi makanan, 48,2% yakin alergi makanan tidak berhubungan dengan genetik, 54,3% yakin telur penyebab furunkel, air susu ibu (ASI) adalah penyebab dermatitis atopik, dan alergi makanan tidak menyebabkan gejala saluran nafas. Menurut mereka manifestasi alergi hanya mengenai kulit.<sup>5</sup> Studi objektivitas dengan tes uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan sebagai standar emas diagnosis alergi makanan memberikan hasil lebih akurat. Studi prevalensi alergi makanan pada subjek dibawah usia 16 tahun di Eropa dan Amerika dengan kuesioner 3-35%, dibandingkan memakai IgE spesifik dan uji provokasi makanan, ternyata 89% dari 364 uji provokasi makanan didapatkan hasil negatif, sehingga signifikan meningkatkan kebolehan terhadap berbagai makanan.<sup>1</sup> Studi subjektif alergi makanan banyak digunakan di populasi, sebagai awal petunjuk penting perbedaan pola alergi makanan dan kemungkinan mekanisme dasar, juga menghemat biaya karena cakupan luas.<sup>7</sup> Banyak dokter dan penderita alergi makanan menghindari uji provokasi makanan dan lebih suka uji diagnostik lain yaitu tes IgE spesifik seperti uji tusuk kulit karena tingginya risiko, biaya, waktu, dan berbagai faktor lain, namun tes ini hanya menggambarkan sensitisasi bukan alergi makanan secara klinis.<sup>1</sup>

Beberapa peneliti merekomendasikan standarisasi metode studi alergi makanan, termasuk

IgE spesifik dan uji provokasi makanan untuk melihat kesesuaian dengan gejala alergi sebelumnya sehingga estimasi prevalensi lebih akurat.<sup>7</sup> Gejala terkait IgE dapat mengenai berbagai organ, tersering saluran nafas, kulit, saluran cerna, dan mata. Setelah terjadi sensitisasi oleh alergen makanan sebelumnya yang mengaktivasi sel T naif melalui presentasi sel dendrit dan condong ke sel *T helper 2* (Th2) menyebabkan sel B memproduksi IgE spesifik dan menempel pada sel mast, pada paparan berikutnya, alergen sama yang telah dikenali IgE spesifik, menimbulkan gejala alergi dengan durasi menit sampai 2 jam.<sup>1,8,9</sup> Tes uji tusuk kulit spesifik IgE cepat, murah dan sensitif, cocok pada anak, mewakili bukti sensitisasi alergen makanan tertentu.<sup>10</sup> Nilai prediksi positif uji ini sekitar 50% dan nilai prediksi negatif 95%.<sup>4,11</sup> Uji provokasi makanan merupakan standar emas diagnosis penyebab alergi makanan, individu terpapar langsung alergen makanan, timbul respons imun ditandai aktivasi IgE spesifik dan sel T memori. Nilai *false positive* uji provokasi makanan 0,7% dan *false negative* 3,2%.<sup>12</sup>

Penting bagi dokter mengetahui prevalensi alergi makanan dan mengenal berbagai alergen di populasi.<sup>13</sup> Studi di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya tahun 2004 menunjukkan makanan penyebab tersering alergi anak melalui hasil data uji eliminasi provokasi makanan, namun diperlukan data terbaru mengenai perubahan pola makanan penyebab alergi pada anak saat ini. Permasalahan diatas menunjukkan pentingnya dokter menegakkan diagnosis alergi makanan secara objektif melalui tes uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan untuk mengetahui penyebab alergen makanan yang menimbulkan gejala klinis pada penderita. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi kesesuaian gejala klinis dengan hasil uji tusuk kulit dan uji provokasi pada alergi makanan terkait IgE di Poli Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## METODE

Penelitian observasional analitik dengan metode potong lintang di Poli Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya bulan Juni 2016. Populasi yaitu penderita yang berobat di Poli Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan dicurigai alergi. Subjek yaitu penderita dengan gejala klinis alergi dan ditunjang uji tusuk kulit positif alergi makanan dilanjutkan uji provokasi makanan. Pasien yang diduga menderita alergi makanan merupakan kriteria inklusi. Besar sampel minimal 40 anak. Semua data penderita berobat di Poli Anak dengan alergi makanan, gejala klinis, hasil uji tusuk kulit alergi makanan, dan hasil uji provokasi makanan dimasukkan dalam tabel dan dianalisis.

Untuk mengetahui kesesuaian antara uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan, analisis data menggunakan uji McNemar dan uji Kappa. Untuk menguji nilai diagnostik uji tusuk kulit juga dilakukan analisis sensitivitas dan spesifisitas uji tusuk kulit terhadap uji provokasi makanan.

## HASIL

Total sampel 68 anak, 13 subjek dieksklusi. Total subjek terdiri dari 55 orang, jenis kelamin laki-laki 54,5% dan perempuan 45,5%. Usia terbanyak antara 61-120 bulan.

Uji tusuk kulit dengan hasil positif didapatkan pada telur 58,5%, susu sapi 56,4%, udang 51,9%, ikan laut 49,1%, ikan tawar 49,1%, daging ayam 48,1%, coklat 36,4%, dan buah 30,9%. Uji provokasi dengan hasil positif didapatkan pada coklat 64,7%, telur 39,2%, susu sapi 28,2%, daging ayam 26,9%, buah 21,3%, ikan tawar 18,2%, udang 15,0%, dan ikan laut 11,1%.

Jenis makanan dengan uji kulit positif dan uji provokasi positif dari urutan tertinggi sampai terendah dapat dilihat di tabel 1 dan telur menempati urutan pertama.

**Tabel 1.** Urutan tertinggi-terendah makanan hasil uji tusuk kulit dan uji provokasi positif pada pasien anak dengan reaksi simping terhadap makanan

Bahan Uji	Persentase (%)
Telur	28,6
Coklat	26,5
Daging Ayam	21,2
Susu Sapi	17,9
Udang	15,0
Ikan Laut	11,1
Ikan Tawar	9,1
Buah	8,5

Hasil uji McNemar didapatkan kesesuaian hanya pada buah 0,607 ( $p \geq 0,05$ ), namun nilai Kappa rendah dan tidak signifikan. Jenis makanan lain tidak didapatkan kesamaan uji tusuk kulit dengan provokasi makanan melalui uji McNemar ( $p \leq 0,05$ ), makna hasil ini berarti tidak sama antara uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan dalam menegakkan diagnosis suatu alergi makanan. Pada uji Kappa didapatkan nilai  $< 0,6$ , hal ini menyatakan bahwa tidak ada kesesuaian antara uji tusuk kulit dan uji provokasi makanan dalam melakukan diagnosis suatu alergi makanan.

Buah dan coklat menunjukkan nilai sensitivitas rendah (0,307 dan 0,409) dan nilai spesifisitas tinggi (0,823 dan 0,833). Telur dan udang menunjukkan nilai sensitivitas tinggi (0,777 dan 1,000) dan nilai spesifisitas (0,548 dan 0,352) rendah. Susu sapi, ikan laut, dan daging ayam menunjukkan nilai sensitivitas (0,636, 1,000, dan 0,785) dan nilai spesifisitas tinggi (0,607, 0,625, dan 0,631). Ikan tawar didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah (0,500 dan 0,583). Hasil ini dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 3 memperlihatkan perbedaan distribusi antara gejala klinis terkait IgE dan tidak terkait IgE. Untuk jenis makanan buah frekuensi batuk lebih tinggi pada tidak terkait IgE yaitu 12,8%, sedangkan pilek sebanding pada gejala terkait IgE maupun tidak terkait IgE yaitu 2,1%, dan pada terkait IgE

didapatkan tambahan gejala sesak sebesar 2,1%. Untuk coklat gejala tidak terkait IgE lebih tinggi pada batuk sebesar 35,3%, sedangkan gejala pilek lebih tinggi pada terkait IgE yaitu 5,9%, dan untuk terkait IgE didapatkan gejala tambahan sesak 2,1%. Untuk telur gejala terkait IgE lebih banyak dibanding tidak terkait IgE yaitu batuk 14,3 %, pilek 2,0%, sesak 6,1%, dan urtika 8,2%, sedangkan pada tidak terkait IgE didapatkan batuk 2,0% dan gatal 4,1%. Untuk daging ayam baik gejala terkait IgE maupun tidak terkait IgE didapatkan batuk, namun frekuensi lebih tinggi pada terkait IgE yaitu 13,5%, gejala gatal didapatkan pada terkait IgE yaitu 7,7% dan gejala pilek didapatkan pada tidak terkait IgE yaitu 1,9%. Untuk susu sapi frekuensi gejala batuk dan pilek pada terkait IgE lebih besar dibanding pada tidak terkait IgE yaitu 7,7% dan 5,1%; baik pada terkait IgE maupun tidak terkait IgE didapatkan gejala muntah dengan frekuensi yang sama yaitu 2,6%; gejala diare hanya didapatkan pada terkait IgE yaitu 2,6%. Untuk ikan laut hanya didapat gejala pada terkait IgE saja yaitu batuk, hidung buntu, dan gatal. Untuk ikan tawar gejala batuk lebih tinggi pada tidak terkait IgE sebesar 6,8% dan gejala pilek hanya didapatkan pada tidak terkait IgE, sedangkan pada terkait IgE didapatkan gejala urtika dan gatal. Pada udang hanya didapatkan gejala pada terkait IgE yaitu hidung buntu dan gatal.

**Tabel 2.** Kesesuaian uji tusuk kulit dengan uji provokasi makanan pada pasien anak dengan reaksi simpang terhadap makanan

Uji Tusuk Kulit	Uji Provokasi Makanan		Sn	Sp	LR	McNemar	Uji Kappa	
							Harga p	Kappa
Buah	+	-	0,307	0,823	1,743	0,607	0,141	0,325
	<hr/>		(95% CI	(95% CI	(95% CI			
	+ 4 (8,5)	6 (19,1)	0,090-0,614)	0,654-0,932)	0,585-5,195)			
Coklat	+	-	0,409 (95% CI 0,207-0,636)	0,833 (95% CI 0,515-0,979)	2,454 (95% CI 0,629-9,574)	0,007	0,201	0,149
	<hr/>							
	+ 9 (26,5)	2 (5,9)						
Susu Sapi	+	-	0,636 (95% CI 0,307-0,890)	0,607 (95% CI 0,405-0,785)	1,619 (95% CI 0,852-3,076)	0,118	0,204	0,170
	<hr/>							
	+ 7 (17,9)	11 (28,2)						
Telur	+	-	0,777 (95% CI 0,523-0,935)	0,548 (95% CI 0,360-0,726)	1,722 (95% CI 1,087-2,727)	0,031	0,292	0,026
	<hr/>							
	+ 14 (28,6)	14 (28,6)						
Ikan Laut	+	-	1,000 (95% CI 0,292-1,000)	0,625 (95% CI 0,405-0,812)	2,666 (95% CI 1,591-4,469)	0,004	0,270	0,040
	<hr/>							
	+ 3 (11,1)	9 (33,3)						
Ikan Tawar	+	-	0,500 (95% CI 0,157-0,843)	0,583 (95% CI 0,407-0,744)	1,200 (95% CI 0,542-2,653)	0,019	0,054	0,667
	<hr/>							
	+ 4 (9,1)	15 (34,1)						
Udang	+	-	1,000 (95% CI 0,292-1,000)	0,352 (95% CI 0,142-0,616)	1,545 (95% CI 1,087-2,195)	0,001	0,141	0,219
	<hr/>							
	+ 3 (15,0)	11 (55,0)						
Daging Ayam	+	-	0,785 (95% CI 0,492-0,953)	0,631 (95% CI 0,459-0,781)	2,132 (95% CI 1,295-3,509)	0,013	0,334	0,008
	<hr/>							
	+ 11 (21,2)	14 (26,9)						

Keterangan: Sn=Sensitivitas; Sp=Spesifisitas; LR=Likelihood Ratio; CI=Confidence Interval

**Tabel 3.** Perbedaan distribusi gejala klinis antara yang terkait IgE dan yang tidak terkait IgE untuk jenis makanan buah dan coklat pada pasien anak dengan reaksi simping terhadap makanan

	Jenis Makanan			
	Buah		Coklat	
	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>
Frekuensi	4	7	11	14
Gejala klinis				
Batuk	2 (4,3)	6 (12,8)	8 (23,5)	12 (35,3)
Pilek	1 (2,1)	1 (2,1)	2 (5,9)	1 (2,9)
Hidung Buntu	0	0	0	0
Sesak	1 (2,1)	0	1 (2,1)	0
Bersin	0	0	0	0
Urtika	0	0	0	0
Gatal	0	0	0	1 (2,9)
Muntah	0	0	0	0
Diare	0	0	0	0

Keterangan: Ig = Immunoglobulin

**Tabel 4.** Perbedaan distribusi gejala klinis antara yang terkait IgE dan yang tidak terkait IgE untuk jenis makanan telur dan daging ayam pada pasien anak dengan reaksi simping terhadap makanan

	Jenis Makanan			
	Telur		Daging Ayam	
	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>
Frekuensi	15	3	11	3
Gejala Klinis				
Batuk	7 (14,3)	1 (2,0)	7(13,5)	2 (3,8)
Pilek	1 (2,0)	0	0	1 (1,9)
Hidung Buntu	0	0	0	0
Sesak	3 (6,1)	0	0	0
Bersin	0	0	0	0
Urtika	4 (8,2)	0	0	0
Gatal	0	2 (4,1)	4 (7,7)	0
Muntah	0	0	0	0
Diare	0	0	0	0

Keterangan: Ig = Immunoglobulin

**Tabel 5.** Perbedaan distribusi gejala klinis antara yang terkait IgE dan yang tidak terkait IgE untuk jenis makanan susu sapi dan ikan laut pada pasien anak dengan reaksi simping terhadap makanan

	Jenis Makanan			
	Susu Sapi		Ikan Laut	
	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>
Frekuensi	7	5	3	0
Gejala Klinis				
Batuk	3 (7,7)	2 (5,1)	1 (3,7)	0
Pilek	2 (5,1)	1 (2,6)	0	0
Hidung Buntu	0	0	1 (3,7)	0
Sesak	0	1 (2,6)	0	0
Bersin	0	0	0	0
Urtika	0	0	0	0
Gatal	0	0	1 (3,7)	0
Muntah	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0
Diare	1 (2,6)	0	0	0

Keterangan: Ig = Immunoglobulin

**Tabel 6.** Perbedaan distribusi gejala klinis antara yang terkait IgE dan yang tidak terkait IgE untuk jenis makanan ikan tawar dan udang pada pasien anak dengan reaksi simpang terhadap makanan

	Jenis Makanan			
	Ikan Tawar		Udang	
	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>	<i>IgE Mediated</i>	<i>Non-IgE Mediated</i>
Frekuensi	4	4	2	0
Gejala klinis				
Batuk	1 (2,3)	3 (6,8)	0	0
Pilek	0	1 (2,3)	0	0
Hidung Buntu	0	0	1 (5,3)	0
Sesak	0	0	0	0
Bersin	0	0	0	0
Urtika	2 (4,5)	0	0	0
Gatal	1 (2,3)	0	1 (5,3)	0
Muntah	0	0	0	0
Diare	0	0	0	0

Keterangan: Ig = Imunoglobulin

## PEMBAHASAN

Beberapa peneliti merekomendasikan standarisasi metode studi alergi makanan termasuk IgE spesifik dan uji provokasi untuk melihat kesesuaian dengan gejala alergi sebelumnya sehingga estimasi prevalensi lebih akurat<sup>7</sup>, serta mengetahui alergi makanan penderita agar penanganan optimal terutama pada masing-masing daerah geografis sehingga mengetahui epidemiologi alergen makanan daerah tersebut.<sup>13</sup>

Sekitar 25% populasi dunia menderita reaksi simpang makanan terutama anak-anak.<sup>11,12</sup> Sekitar 6-8% anak-anak usia dibawah 3 tahun menderita alergi makanan<sup>14</sup>, di Mekah prevalensi alergi makanan dibawah usia 21 tahun yaitu 22,5%, di Thailand prevalensi alergi makanan usia dibawah 5 tahun dengan uji provokasi makanan sekitar 1%<sup>15</sup>, di Spanyol prevalensi penyakit alergi tertinggi usia 6 dan 7 tahun<sup>16</sup>, dan di Jakarta melalui survei *online* prevalensi alergi makanan dibawah usia 3 tahun sebesar 10,5%.<sup>18</sup> Jenis kelamin anak laki-laki mempunyai kemungkinan risiko terjadi alergi makanan dibanding perempuan<sup>1</sup>, studi oleh Lerma di Spanyol menyatakan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko bagi penyakit alergi terutama asma.<sup>16</sup> Pada studi ini usia terbanyak penderita alergi makanan 61-120 bulan atau 5-10 tahun dengan persentase 47,2% dan persentase semakin berkurang seiring pertambahan usia. Pada penelitian ini laki-laki merupakan jenis kelamin terbanyak sekitar 54,5%.

Makanan penyebab alergi berbeda antar negara, disebabkan berbagai faktor seperti budaya, kebiasaan makan, suku, cara memasak, dan sebagainya.<sup>2,18</sup> Lebih 90% alergi makanan terkait IgE pada anak disebabkan 8 macam makanan, yaitu susu sapi, kedelai, telur,

kacang tanah, kacang mente/*tree nut*, gandum ikan, dan kerang.<sup>14</sup> Di Israel penyebab alergi makanan tersering adalah wijen, sedangkan di Hongkong adalah makanan laut.<sup>19</sup> Penelitian tahun 2012 oleh Ho makanan penyebab alergi tersering yaitu kerang, telur, kacang, susu sapi, dan daging sapi.<sup>20</sup> Di Taiwan urutan makanan tersering penyebab alergi yaitu udang 42%, kepiting 26%, telur 12%, susu 11%, dan kacang 9%.<sup>13</sup> Penelitian oleh Candra tahun 2011 di Rumah Sakit Umum Pendidikan Nasional (RSUPN) Cipto Mangunkusumo Jakarta, jenis makanan tersering penyebab alergi makanan yaitu udang, putih telur, maizena, susu sapi, dan tepung terigu.<sup>21</sup> Berdasarkan data daftar makanan eliminasi dan provokasi poli alergi-imunologi anak tahun 2004 di RSUD Dr. Soetomo menunjukkan makanan penyebab alergi tersering yaitu buah-buahan, susu sapi, telur, daging unggas, ikan, makanan laut, kacang tanah, kacang hijau, dan olahan berbagai jenis makanan diatas. Pada penelitian ini urutan tertinggi hingga terendah makanan penyebab alergi terkait IgE adalah telur, coklat, daging ayam, susu sapi, udang, ikan laut, ikan tawar, dan buah.

Alergi makanan terkait IgE dapat menyebabkan gejala berbagai organ tubuh. Organ tersering yaitu kulit, saluran cerna, saluran nafas, dan mata.<sup>1,5,8</sup> Pada buah gejala terkait IgE bervariasi yaitu gatal, urtikaria, gatal pada bibir, bengkak pada bibir atau lidah, sesak, pilek, dan hidung buntu.<sup>22</sup> Gejala tidak terkait IgE bisa didapatkan muntah, berak darah, diare, dan enterokolitis.<sup>23</sup> Studi ini menunjukkan gejala terkait IgE dan tidak terkait IgE pada buah bervariasi dan didominasi saluran nafas dengan urutan tersering batuk dan pilek, sedangkan pada terkait IgE ditambah gejala sesak. Pada alergi ikan gejala terkait IgE pada

kulit yaitu urtikaria dan angioedema, pada saluran nafas yaitu pilek, batuk, dan sesak, pada saluran cerna yaitu mual dan muntah.<sup>23,24</sup> Gejala tidak terkait IgE yaitu muntah, berak darah, konstipasi, dan beberapa kasus *food protein induced enterocolitis*.<sup>25</sup> Studi ini menunjukkan gejala terkait IgE pada ikan laut yaitu batuk, hidung buntu, dan gatal, juga sama pada ikan tawar namun gejala urtika lebih sering timbul. Gejala tidak terkait IgE pada studi ini didapatkan pada saluran nafas untuk ikan tawar, didominasi batuk lalu disusul pilek, namun pada ikan laut tidak didapatkan gejala. Gejala terkait IgE telur yaitu urtika, angioedema, batuk, pilek, sesak, mual, muntah, diare, dan anafilaksis.<sup>25</sup> Gejala tidak terkait IgE yaitu muntah, berak darah, konstipasi, dan penyakit *eosinophilic* pada saluran cerna.<sup>23</sup> Studi ini menunjukkan gejala terkait IgE yaitu batuk, urtika, sesak, dan pilek, sedangkan gejala tidak terkait IgE telur di studi ini berbeda yaitu gatal dan disusul oleh batuk. Pada udang gejala bervariasi, yaitu urtikaria, gatal, sampai anafilaksis, namun gejala tersering adalah gatal. Gejala tidak terkait IgE yaitu berak darah, muntah, dan *food protein induced enterocolitis*.<sup>23,24</sup> Terdapat perbedaan pada studi ini untuk udang, karena hanya didapatkan gejala terkait IgE saja yaitu hidung buntu dan gatal. Pada daging ayam gejala klinis terkait IgE bervariasi mulai gatal, urtikaria, angioedema, mual, nyeri perut, sesak, dan anafilaksis. Gejala tidak terkait IgE pernah dilaporkan terjadi kolitis.<sup>23,27</sup> Terdapat kesamaan dengan studi ini pada gejala terkait IgE yaitu tersering batuk dan disusul oleh gatal, namun gejala tidak terkait IgE terdapat perbedaan pada studi ini yaitu didapatkan pada saluran nafas tersering batuk, dan disusul pilek. Pada susu sapi gejala terkait IgE bervariasi, misal urtika, angioedema, sesak, batuk, pilek, kolik, diare, dan muntah.<sup>28</sup> Gejala tidak terkait IgE seperti konstipasi, berak darah, diare, enterokolitis, *food protein induced enterocolitis*.<sup>28</sup> Pada studi ini gejala terkait IgE serupa yaitu tersering batuk, pilek, muntah, dan diare, sedangkan gejala tidak terkait IgE berbeda dengan studi ini, gangguan saluran cerna hanya muntah, dan lainnya pada saluran nafas yaitu batuk, pilek, dan sesak. Secara keseluruhan studi ini gejala klinis terkait IgE didominasi batuk, hampir timbul pada tiap jenis makanan kecuali udang, disusul pilek, gatal, sesak, urtika, dan hidung buntu, sedangkan gejala klinis tidak terkait IgE pada penelitian ini juga didominasi batuk seperti pada gejala klinis terkait IgE, kecuali pada jenis makanan ikan laut dan udang, disusul oleh pilek, gatal, sesak, dan muntah.

Penyakit alergi lebih banyak disebabkan IgE yaitu sebesar 70-85%, sedangkan tidak terkait IgE

sebesar 15-30%.<sup>29</sup> Banyak gejala alergi tidak terkait IgE hampir tidak dapat dibedakan dengan gejala alergi terkait IgE. Cara membedakannya dapat melalui onset dari gejala, pada alergi terkait IgE dapat muncul dalam hitungan menit sampai jam sedangkan pada yang tidak terkait IgE dapat muncul 2 jam sampai 72 jam<sup>30</sup>, juga melalui uji provokasi makanan dengan hasil positif, dan uji tusuk kulit memberi hasil negatif. Diit eliminasi diperlukan dalam diagnosis alergi makanan tidak terkait IgE, makanan yang dicurigai dieliminasi selama 2-6 minggu dalam pengawasan untuk melihat pengurangan atau hilangnya gejala, lalu dilakukan provokasi makanan yang dicurigai untuk mendapatkan diagnosis definitif penyebab alergi.<sup>31</sup> Studi ini menunjukkan gejala batuk dominan pada terkait IgE dan tidak terkait IgE, namun pada ikan laut tidak didapatkan gejala tidak terkait IgE, pada udang baik terkait IgE maupun tidak terkait IgE tidak didapatkan batuk. Gejala pilek didapatkan pada terkait IgE maupun tidak terkait IgE, yaitu buah, coklat, dan susu sapi, sedangkan telur hanya didapat gejala pilek terkait IgE, dan ikan tawar gejala pilek hanya didapat pada tidak terkait IgE. Gejala hidung buntu terkait IgE hanya didapatkan pada ikan laut dan udang. Untuk gejala sesak terkait IgE didapatkan pada buah, coklat, dan telur, sedangkan pada tidak terkait IgE hanya pada susu sapi. Gejala urtika terkait IgE didapatkan pada telur dan ikan tawar. Gejala gatal terkait IgE didapatkan pada daging ayam, udang, ikan tawar, dan ikan laut, sedangkan gejala gatal tidak terkait IgE terdapat pada coklat dan telur. Gejala muntah didapatkan pada susu sapi saja baik terkait IgE maupun tidak terkait IgE. Gejala diare hanya didapatkan pada susu sapi yang terkait IgE.

Menurut Oppenheimer, uji tusuk kulit mempunyai korelasi yang baik terhadap uji provokasi hidung dan bronkial, namun tidak untuk uji provokasi makanan<sup>32</sup>, namun menurut Peters pemeriksaan uji tusuk kulit maupun IgE *radioallergosorbent test* (RAST) mempunyai korelasi penting terhadap uji provokasi makanan sebagai standar diagnostik emas suatu alergi makanan.<sup>33</sup> Serupa dengan Oppenheimer, hasil studi Permaul dan kawan-kawan bahwa nilai positif IgE spesifik baik dengan *in vitro* maupun *in vivo* terhadap suatu makanan tertentu bukan merupakan prediktor valid untuk menyatakan suatu alergi terhadap makanan tersebut sebelum dibuktikan dengan uji provokasi makanan.<sup>34</sup> Penelitian ini didapatkan hasil uji McNemar antara uji tusuk kulit dengan uji provokasi dengan nilai  $p < 0,05$ , kecuali pada buah yaitu  $p = 0,607$ , namun secara keseluruhan didapatkan uji Kappa rendah yaitu  $< 0,6$  sehingga tidak didapatkan kesesuaian antara uji tusuk kulit

terhadap uji provokasi makanan dalam menegakkan diagnosis alergi makanan. Ini berarti pada pemeriksaan uji tusuk kulit harus dilanjutkan dengan uji provokasi makanan untuk mendapatkan suatu standar emas diagnostik alergi makanan karena uji tusuk kulit tidak dapat menggantikan uji provokasi makanan.

Penelitian uji tusuk kulit buah di Italia menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,25 dan 0,79<sup>35</sup>, di Denmark nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,89 dan 0,82<sup>36</sup>, dan di India nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,92 dan 0,66.<sup>37</sup> Studi ini menunjukkan uji tusuk kulit buah nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,30 dan 0,82. Pada uji tusuk kulit susu sapi di Perancis nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 0,73 dan 0,50<sup>38</sup>, di Finlandia nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,69 dan 0,91<sup>39</sup>, dan di Australia nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,74 dan 0,79.<sup>40</sup> Studi ini nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 0,40 dan 0,83. Uji tusuk kulit telur di Amerika menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,98 dan 0,53<sup>41</sup>, di Perancis nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,56 dan 0,80<sup>38</sup>, di Australia nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,46 dan 0,93<sup>33</sup>, dan di Eropa nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,92 dan 0,58.<sup>42</sup> Studi ini nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,77 dan 0,54. Pada uji tusuk kulit daging ayam di Amerika nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 0,50 dan 0,90<sup>43</sup>, di Malaysia nilai sensitivitas dan spesifisitas uji 0,33 dan 0,57.<sup>44</sup> Studi ini nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 0,78 dan 0,63. Uji tusuk kulit ikan di Amerika nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 1,0 dan 0,81.<sup>43</sup> Uji tusuk kulit ikan laut di studi ini nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 1,0 dan 0,62, sedangkan uji tusuk kulit ikan tawar di studi ini nilai sensitivitas dan spesifisitas 0,50 dan 0,58. Uji tusuk kulit udang di Amerika nilai sensitivitas dan spesifisitasnya sebesar 1,0 dan 0,77.<sup>45</sup> Studi ini didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas 1,0 dan 0,35. Hasil studi ini uji tusuk kulit buah dan coklat didapatkan sensitivitas rendah dan spesifisitas tinggi. Maka jika uji tusuk kulit buah dan coklat negatif berarti belum tentu uji provokasi juga mendapatkan hasil negatif, namun jika uji tusuk kulit buah dan coklat positif berarti kemungkinan besar uji provokasi mendapatkan hasil positif. Uji tusuk kulit telur dan udang didapatkan sensitivitas tinggi dan spesifisitas rendah, maka jika uji tusuk kulit telur dan udang negatif berarti uji provokasi kemungkinan besar mendapatkan hasil negatif. Jika uji tusuk kulit telur dan udang positif berarti belum tentu uji provokasi mendapatkan hasil positif. Uji tusuk kulit susu sapi, ikan laut, dan daging ayam didapatkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi, maka jika uji tusuk kulit susu sapi, ikan laut, dan daging

ayam negatif berarti kemungkinan besar uji provokasi mendapatkan hasil negatif, juga jika uji tusuk kulit susu sapi, ikan laut, dan daging ayam positif berarti kemungkinan besar uji provokasi mendapatkan hasil positif. Hanya uji tusuk kulit ikan tawar didapatkan sensitivitas dan spesifisitas rendah. Maka jika uji tusuk kulit ikan tawar negatif berarti belum tentu uji provokasi juga mendapatkan hasil negatif. Juga jika uji tusuk kulit ikan tawar positif berarti belum tentu uji provokasi mendapatkan hasil positif. Berdasarkan hasil sensitivitas dan spesifisitas diatas maka untuk uji tusuk kulit susu sapi, ikan laut, dan daging ayam dapat digunakan untuk skrining sebelum dilakukan uji provokasi.

Ketidaksesuaian hasil dan perbedaan sensitivitas dan spesifisitas uji tusuk kulit antar daerah dapat terjadi diakibatkan oleh reagen, cara uji tusuk kulit, dan pertahanan saluran cerna pejamu. Pada saat ini belum ada standardisasi secara internasional reagen alergi, sehingga produsen reagen tiap daerah berbeda. Standardisasi protokol internasional untuk prosedur uji tusuk kulit dan interpretasinya juga belum ada. Standardisasi sangat penting karena tiap produsen reagen alergi bisa berbeda dalam kandungan bahan material yang dapat menyebabkan perbedaan hasil.<sup>46</sup> Ketidaksesuaian ini juga dapat timbul karena dibandingkan dengan negara maju kejadian alergi makanan di negara berkembang lebih rendah. Indonesia merupakan negara berkembang. Ini bisa disebabkan karena anak-anak di negara berkembang mempunyai saluran cerna dengan mekanisme toleransi oral yang tinggi sehingga jarang didapatkan sensitivitas yang bersifat patogen.<sup>47</sup> Gejala alergi timbul jika terdapat paparan alergen, genetik, dan gangguan keseimbangan saluran cerna. Ketiga faktor tersebut harus terjadi secara bersamaan untuk menimbulkan gejala alergi.<sup>8</sup> Anak di negara maju dan negara berkembang mungkin mempunyai genetik dan paparan sama terhadap alergen makanan yang sama, namun anak di negara berkembang mempunyai pertahanan saluran cerna yang lebih baik karena ekosistem flora normal lebih baik, perbedaan ini dapat terjadi dimana di negara maju memiliki sanitasi dan kebersihan yang baik dan rendahnya kejadian infeksi<sup>47</sup>, tingginya angka persalinan melalui proses operasi sesar, dan paparan antibiotik yang tinggi menyebabkan meningkatnya kejadian alergi. Ditengarai melahirkan di negara maju berkaitan dengan lamanya kolonisasi saluran cerna, menurunnya flora normal saluran cerna, dan menurunnya pergantian *strain* bakteri di dalam saluran cerna, ini dapat disebabkan berbagai faktor seperti makanan dan lingkungan bersih dengan higienitas tinggi.<sup>48</sup> Komposisi bakteri di negara



berkembang dengan negara maju berbeda. Daerah pedesaan Afrika memiliki mikroba feses lebih beraneka ragam dibanding mikroba feses anak Eropa. Hal ini membuktikan lingkungan mikro juga dipengaruhi cara makan dan area geografis<sup>49</sup>, adanya penurunan intensitas dan keanekaragaman stimulasi mikroba menyebabkan maturasi imunitas abnormal pada anak.<sup>50</sup> Ekosistem kompleks flora normal usus memberikan perlindungan terhadap patogen dan penting untuk modulasi interaksi lingkungan mikro saluran cerna dalam menimbulkan perkembangan respons imunitas yang menguntungkan pejamu. Flora normal ini berperan dalam *normal cross talk* antara bakteri-epitel, menciptakan kondisi lingkungan tidak menguntungkan terhadap bakteri patogen dengan berkompetisi melalui kolonisasi dan produksi antimikrobia, imunoeksklusi melalui produksi sekretori IgA, dan tidak kalah penting yaitu regulasi sistem imunitas usus dalam pertahanan saluran cerna pejamu dengan mencegah aktivasi sel Th2 dan meningkatkan sel Treg.<sup>47,48</sup>

Hasil penelitian ini merupakan dukungan ilmiah bagi klinisi yang berpraktik di Surabaya dan sekitarnya untuk mengetahui perbandingan uji tusuk kulit dengan uji provokasi makanan dalam menegakkan suatu diagnosis alergi makanan terkait IgE, memberikan pengetahuan profil gejala klinis alergi makanan baik yang terkait IgE maupun tidak terkait IgE, memberikan pengetahuan perbedaan distribusi gejala klinis pada alergi makanan terkait IgE dan tidak terkait IgE, juga memberikan pengetahuan tentang jenis makanan yang sering menimbulkan alergi di Poli Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sehingga diharapkan para klinisi melakukan metode yang tepat dalam menegakkan suatu diagnosis alergi makanan.

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat kesesuaian antara hasil tes uji tusuk kulit dengan hasil tes uji provokasi makanan pada alergi makanan terkait IgE. Profil gejala klinis alergi makanan terkait IgE dan tidak terkait IgE didominasi saluran nafas, disusul saluran cerna, dan kulit. Gejala klinis alergi makanan lebih banyak terkait IgE dibandingkan dengan tidak terkait IgE.

Terdapat keterbatasan dan kelemahan dalam penelitian ini. Secara nasional belum didapatkan standarisasi protokol uji tusuk kulit. Pelaporan orang tua untuk hasil provokasi dengan cara uji provokasi makanan terbuka (*open food challenge*) dan dilakukan di rumah sehingga menimbulkan bias yang tinggi, selain itu biaya transportasi menuju ke rumah sakit juga terbatas, dan orang tua kadang tidak mau melakukan uji provokasi karena takut anaknya sakit

sehingga macam hasil uji provokasi tidak banyak. Sehingga perlu penelitian lebih lanjut dengan *double blind placebo controlled food challenge* (DBPCFC) untuk mendapatkan data provokasi lebih objektif.

#### KEPUSTAKAAN

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 33:291-307.
2. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia : how does it compare? *Asia PAC Allergy* 2013; 3: 3-14.
3. Ontiveros N, Flores-Mendoza LK, Canizalez-Roman VA, Cabrera-Chavez F. Food allergy: prevalence and food technology approaches for the control of IgE-mediated food allergy. *Austin J Nutri Food Sci* 2014; 2(5): 1029-34.
4. Gerez IFA, Shek LPC, Chang HH, Lee BW. Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med J* 2010; 51(1): 4-9.
5. Munasir Z, Muktiarti D. The management of food allergy in Indonesia, *Asia Pac Allergy* 2013; 3:23-8.
6. Kummeling I, Ilis ENC, Clausen M, Dubakiene R, Perez CF, Rivas MF, et al. The EuroPrevall surveys on the prevalence of food allergies in children and adults: background and study methodology. *Allergy* 2009; 64: 1493-7.
7. Lee BW, Shek LPC, Gerez IFA, Soh ES, Bever HPV. Food allergy: lessons from Asia. *WAO Journal* 2008; 1(7):129-33.
8. Harsono A. Alergi Makanan. Dalam: AP Akib, Z Munasir, N Kurniati, editor. Buku ajar alergi-imunologi anak. Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010. p. 269-83.
9. Campbell D. Cow's milk allergy in infants: diagnosis and management. *Prescriber* 2014; 25(9): 11-4.
10. Oyoshi MK. Epicutaneous challenge of orally immunized mice redirects antigen-specific gut-homing T cells to the skin. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2210-20.
11. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergology Int* 2009; 58: 457-66.
12. Eckman, J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food related allergic diseases. *Allergy, Asthma and Clin Immunol* 2009; 5(2): 1-7.
13. Wu TC, Tsai TC, Huang CF, Chiang FY, Lin CC, Huang IF. Prevalence of food allergy in

- Taiwan : a questionnaire-based survey; *Internal Medicine Journal* 2012; 1-23.
14. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32(1): 32-50.
  15. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKH. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *W Allergy Org Journal* 2013; 6: 21.
  16. Lerma BS, Chirivella FJM, Penuelas I, Guerra CB, Lugo FM, Ontoso IA, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary Island: the international study of asthma and allergies in childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(5): 383-90.
  17. Tanukusumah M, Kurniati N, Amelia N. Prevalensi alergi makanan pada anak usia kurang dari tiga tahun di Jakarta berbasis survey dalam jaringan/online. *Sari Pediatri* 2015; 16(5): 365-74.
  18. Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002; 57: 362-5.
  19. Damanhuri NK. Food allergy among children under 12 years of mothers attending a well baby clinic at an Al-Eskan primary health care center, Makkah Al-Mokarramah. *Int J Med Sci Pub Health* 2015; 4(5):700-7.
  20. Ho MHK, Lee SL, Wong WHS, Ip P, LauYL. Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens-a population survey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 275-84.
  21. CandraY, Setiari A, Rengganis I. Gambaran sensitivitas terhadap alergen makanan. *Makara Kesehatan* 2011; 15(1): 44-50.
  22. Choi JH, Sim JK, OH JY, Hur GY, Min KH, Lee SY, et al. An IgE mediated allergic reaction caused by mulberry fruit. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7(2): 195-8
  23. Motala C, 2004. Food allergy. Diunduh dari [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org) (Diakses pada: 6 Oktober 2016).
  24. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, Valbuena T, Cuevas T, Esteban MM. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(7): 573-9.
  25. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(2): 427-43.
  26. Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish allergy is allergy. *Clin Trans Allergy* 2011; 1(3): 2-7.
  27. Zacharisen MC. Severe allergy to chicken meat. *WMJ* 2006; 105(5): 50-2.
  28. Motala C, Fiocchi A, 2012. Cow's milk allergy in children. Diunduh dari [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org) (Diakses pada: 10 September 2016).
  29. Bardana EJ. Immunoglobulin E (IgE) and non IgE mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004; 59(78): 25-9.
  30. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non IgE mediated cow's milk allergy in infancy a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(23): 3-11.
  31. Terblanche AJ, Lang AC, Gray CL, Goddard E, Karabus S, Kriel M, et al. Non IgE mediated food allergies. *S Afr Med J* 2015; 105(1): 1-2.
  32. Oppenheimer J, Durham S, Nelson H, Wolthers OD, 2014. Allergy diagnostic testing. Diunduh dari [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org). (Diakses pada: 21 Agustus 2016).
  33. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsoby AL, et al. Skin prick test responses and allergen specific IgE levels as predictor of peanut, egg, and sesame. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4): 1-7.
  34. Permaul P, Stutius LM, Sheenan WJ, Rangsithienchal P, Walter JE, Twarog FJ, et al. Sesame allergy: role of specific IgE and skin prick testing in predicting food challenge result. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(6):643-8.
  35. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick test (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-90.
  36. Anhoj C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass and birch allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001; 56: 548-52.
  37. Sharman J, Kumar L, Singh S. Comparison of results of skin prick test, enzyme linked immunosorbent assays and food challenges in children with respiratory allergy. *J of Trop Pediatr* 2001; 47: 367-8.
  38. Rance F, Juchet A, Bremont F. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods challenge, specific IgE. *Allergy* 1997; 52: 1031-5.
  39. Vanto T, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk specific IgE as diagnostic tools in

- cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-42.
40. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
  41. William LW. Skin testing and food challenges for the evaluation of food allergy. *Curr Allergy Rep* 2001; 1: 61-6.
  42. Weiser KS, Panesar SS, Rader T, Takwoingi Y, Werfel Tm Muraro A, et al. The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013; 69: 76-86.
  43. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-26.
  44. Azhaari ZA, Suhaimi Y, Yusuf RA, Rushdan I, Maraina CHC. Comparison of serum specific IgE with skin prick test in diagnosis of allergy in Malaysia. *Med J Malaysia* 2011; 66(3): 202-6.
  45. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? *Curr Allergy Astma Rep* 2013; 5-63.
  46. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G. The skin prick test - European standard. *Clin Trans Allergy* 2013; 3(3): 1-10.
  47. Thapar N, Anderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 2004; 363: 641-53.
  48. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang MLK, Alister C. Ward, Vuillermin P. The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life. *Int. J. Environ Res Public Health* 2013; 10: 7235-56.
  49. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2015; 7(1): 17-44.
  50. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 1-17.