

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA  
ANAK DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)**

**SKRIPSI**



**Oleh:**

**LAILITA RAMADHIANTY**  
**NIM: 011511133189**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

**PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA  
ANAK DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)**

**SKRIPSI**



**Oleh:**

**LAILITA RAMADHIANTY**  
**NIM: 011511133189**

**Pembimbing:**

**Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A(K)**  
**Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK(K)., MQIH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA ANAK  
DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program  
Studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran  
Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh:

**LAILITA RAMADHIANTY**


**NIM: 011511133189**

Menyetujui,

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Serta**

  
**Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A(K)**  
**NIP. 19781214 200812 1 002**

  
**Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK, MOIH**  
**NIP. 19990531 198611 1 001**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA ANAK  
DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)

SKRIPSI

Oleh:

**LAILITA RAMADHIANTY**  
NIM: 011511133189

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh  
Tim penguji Program Studi Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya  
Surabaya, 9 Juli 2019

Menyetujui,

Ketua Penguji



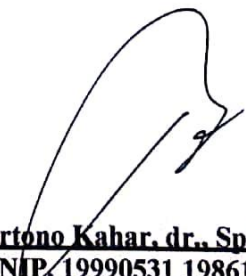
**Arina Setyaningtyas, dr., M.Kes. Sp.A(K)**  
NIP. 19760222 201012 2 003

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



**Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A(K)**  
NIP. 19781214 200812 1 002



**Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK, MOIH**  
NIP. 19990531 198611 1 001

**SURAT PERNYATAAN ORISINILITAS**

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Lailita Ramadhianty  
NIM : 011511133189  
Program Studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindak plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA ANAK DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 9 Juli 2019



Lailita Ramadhianty

NIM. 011511133189

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Waktu Usia Toleransi Susu Sapi pada Anak dengan Riwayat Alergi Susu Sapi” dengan lancar tanpa ada halangan yang berarti.

Keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu, izinkan penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan izin sehingga penelitian ini dapat dilakukan.
2. Kepala Bidang Penelitian & Pengembangan dan Kepala Instalasi Teknologi & Komunikasi RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan izin untuk penelitian ini sehingga dapat dilaksanakan.
3. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Koordinator Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian 1 dan 2 yang telah membimbing serta memberikan fasilitas dalam pembuatan hingga penyelesaian skripsi.
5. Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A(K) selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing dan memberikan saran kepada penulis dari awal penyusunan proposal penelitian hingga selesai penyusunan skripsi.
6. Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK, MQIH selaku dosen pembimbing serta yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing dan memberikan semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini tepat waktu.
7. Arina Setyaningtyas, dr., M.Kes, Sp.A(K) selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan kritik serta saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi
8. Seluruh dosen dan staf di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dan membantu proses kelancaran penelitian ini.

9. Yang saya cintai, Mama, Papa, dan adik Deta Berliana yang telah memberikan do'a, semangat dan dukungan yang tiada henti. Pencapaian masa pendidikan ini saya persembahkan untuk mereka.
10. Sahabat-sahabat saya, Litiya, Nihal, Kinan, Afika, dan Claudia yang selalu bisa saya andalkan menjadi tempat berdiskusi, berkeluh kesah dan saling bertukar pikiran.
11. Teman-teman seperjuangan regular 2, Huma, Myrna, Beby, Roy, mbak Windy yang memberikan dukungan selama pembuatan skripsi ini.
12. Segenap teman-teman CORNEA 2015 yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dan bantuan dalam pengerjaan skripsi.
13. Serta berbagai pihak yang belum sempat tersebut namanya yang telah turut membantu dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna dan banyak kekurangan, oleh karena itu penulis berharap adanya kritik dan saran yang membangun guna membuat skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat baik secara pribadi maupun untuk siapapun pembaca nantinya.

Surabaya, 4 Juli 2019

Penulis

**PENGARUH USIA TERHADAP TOLERANSI SUSU SAPI PADA ANAK DENGAN RIWAYAT ALERGI SUSU SAPI (ASS)**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Protein susu sapi merupakan alergen tersering berbagai reaksi hipersensitivitas pada anak. Hingga saat ini, di Indonesia khususnya daerah Jawa Timur kota Surabaya masih banyak masyarakat atau orangtua bahkan tenaga kesehatan yang belum mengetahui pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS). Oleh karena itu, banyak orangtua yang memperpanjang pemberian susu soya tanpa memberikan batasan usia yang jelas. Masalahnya susu formula ekstensif hidrolisa maupun susu soya harganya relatif mahal dibandingkan susu sapi, serta pada susu soya tidak terdapat protein yang penting pada susu sapi yang membuat nutrisi anak menjadi kurang terpenuhi. Maka, perlu diketahui pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) terutama di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan survey dengan kuisisioner yang dibagikan di poli alergi anak RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.

**Hasil:** Hasil dari penelitian ini didapatkan 31 sampel. Jenis kelamin penderita alergi susu sapi yang didapat didominasi oleh laki-laki dengan presentase sebesar 64,5% (20 pasien). Usia penderita alergi susu sapi didominasi oleh pasien usia > 6 tahun sebesar 35,5% (11 pasien). Gejala klinis yang paling banyak didapatkan adalah gejala pada saluran napas yaitu 80,6% (25 pasien). Ada nilai yang signifikan secara statistik antara usia dan toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi pada 31 pasien anak di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. ( $p=0,041$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

**Kata Kunci:** Alergi Susu Sapi, Anak, Toleransi, Usia



***THE AGE EFFECT TO COW'S MILK TOLERANCE IN CHILDREN WITH HISTORY OF COW'S MILK ALLERGY (CMA)***

***ABSTRACT***

***Background:*** Cow's milk protein is the most common allergen for various hypersensitivity reactions in children. Until now in Indonesia especially Surabaya, East Java, there are still many parents and health workers who don't know the cow's milk tolerance age in children with history of cow's milk allergy (CMA). Therefore, many parents extend to give their children soy milk without giving clear limits. The problem is that extensively hydrolyzed formula and soy milk are relatively expensive compared to cow's milk, also in soy milk there isn't important cow's milk protein which makes children nutrition less fulfilled. Because of that, it is necessary to know the age effect of cow's milk tolerance in children with history of cow's milk allergy (CMA), especially in Dr. Soetomo General Hospital.

***Objective:*** This study aims to know the effect of age on cow's milk tolerance in children with history of cow's milk allergy.

***Methods:*** This study is an analytical observational study using survey with questionnaires distributed at Polyclinic Allergy Pediatric Department Dr. Soetomo General Hospital.

***Results:*** The result of this study, there were 31 samples. Out of 31 samples, 20 (64.5%) were male cow's milk allergy patients. >6 years old patients were dominating with 11 out of 31 (35.5%). The most clinical symptoms of cow's milk allergy was airway system with 25 out of 31. (80.6%). There was statistically significant between age and cow's milk tolerance in children with history of cow's milk allergy at Polyclinic Allergy Pediatric Department Dr. Soetomo General Hospital. ( $P$  value = 0.041)

***Conclusion:*** There is an effect of age on cow's milk tolerance in children with history of cow's milk allergy at Polyclinic Allergy Pediatric Department Dr. Soetomo General Hospital.

***Keywords:*** Cow's Milk Allergy, Children, Tolerance, Age

**DAFTAR ISI**

HALAMAN SAMPUL DEPAN .....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI .....	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS .....	v
UCAPAN TERIMAKASIH .....	vi
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Alergi Susu Sapi .....	4
2.1.1 Definisi Alergi Susu Sapi .....	4
2.1.2 Alergen pada Susu Sapi.....	4
2.1.3 Manifestasi Klinis.....	6
2.1.4 Diagnosis .....	12
2.1.5 Tata Laksana.....	15
2.2 Toleransi terhadap Susu Sapi .....	16
2.2.1 Definisi Toleransi .....	16
2.2.2 Imunologi Toleransi .....	17
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....	21
3.1 Kerangka Konseptual .....	21
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual .....	22
3.2 Hipotesis .....	22

BAB 4 METODE PENELITIAN .....	23
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	23
4.2 Populasi,Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel .....	23
4.2.1 Populasi Penelitian .....	23
4.2.2 Sampel Penelitian .....	23
4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	24
4.3 Variabel Penelitian .....	24
4.3.1 Definisi Operasional.....	24
4.4 Instrumen Penelitian.....	25
4.5 Tempat Penelitian.....	25
4.6 Waktu Penelitian .....	25
4.8 Kerangka Operasional .....	25
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	27
5.1 Deskripsi Data Penelitian .....	27
5.1.1 Deskripsi Gejala Pada Saluran Napas .....	28
5.1.2 Deskripsi Gejala Pada Saluran Pencernaan.....	29
5.1.3 Deskripsi Gejala Pada Kulit .....	30
5.2 Analisis Hasil Penelitian.....	30
5.2.1 Tabulasi Silang antara Usia Dengan Munculnya Gejala Alergi.....	31
BAB 6 PEMBAHASAN .....	32
6.1 Pengaruh Usia Terhadap Manifestasi Alergi Pada Anak Dengan Riwayat Alergi Susu Sapi.....	32
6.2 Keterbatasan Penelitian .....	33
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
7.1 Kesimpulan.....	34
7.2 Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	35
LAMPIRAN .....	39

**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Protein Susu Sapi.....	6
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel .....	25
Tabel 5.1 Karakteristik Responden .....	27
Tabel 5.2 Tabulasi Silang antara Usia dengan Manifestasi Alergi.....	25

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Jalur Reaksi Alergi .....	8
Gambar 5.1 Jumlah Anak dengan Gejala pada Saluran Pernapasan .....	28
Gambar 5.2 Jumlah Anak dengan Gejala pada Saluran Pencernaan .....	29
Gambar 5.3 Jumlah Anak dengan Gejala pada Kulit .....	30

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik .....	39
Lampiran 2. Information for Consent.....	40
Lampiran 3. Informed Consent.....	42
Lampiran 4. Kuisisioner Penelitian.....	43
Lampiran 5. Data Penelitian .....	44
Lampiran 6. Output Analisis .....	46

**DAFTAR SINGKATAN**

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ASI	: Air Susu Ibu
ASS	: Alergi Susu Sapi
BLG	: <i>Beta-Lacto Globulin</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
IL	: <i>Interleukin</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
IG	: <i>Imunoglobulin</i>
FOXP	: <i>Forkhead Box Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
GERD	: <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>
EOE	: Esofagitis Eosinofilik Alergi
NSAID	: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Alergi Susu Sapi (ASS) terjadi karena reaksi simpang imunologis pada individu. Protein susu sapi merupakan alergen tersering pada berbagai reaksi hipersensitivitas pada anak (Sampson,1999). Hingga saat ini, masih banyak masyarakat atau orangtua bahkan tenaga kesehatan di Indonesia khususnya daerah Jawa Timur terutama di Surabaya, banyak yang belum mengetahui waktu usia toleransi terhadap susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) sehingga mereka takut untuk memberikan anaknya susu sapi. Sehingga banyak yang memperpanjang pemberian susu formula ekstensif hidrolisa maupun susu soya tanpa memberikan batasan yang jelas sampai kapan pemakaian susu tersebut. Masalahnya susu formula ekstensif hidrolisa maupun susu soya harganya relatif mahal dibandingkan susu sapi, serta pada susu soya tidak ada protein susu sapi yang membuat nutrisi anak menjadi kurang terpenuhi.

Toleransi adalah pengurangan respons terhadap suatu stimulus setelah pajanan yang lama serta respon imunologis berupa berkembangnya nonreaktivitas spesifik jaringan limfoid terhadap suatu antigen tertentu, yang pada keadaan lain dapat menginduksi imunitas seluler atau imunitas humoral; toleransi ini terjadi akibat kontak sebelumnya dengan antigen, serta tidak memiliki pengaruh pada respons terhadap antigen yang tidak bereaksi silang (Dorland, 2010). Menurut penelitian di luar Indonesia menunjukkan bahwa 85% alergi susu sapi akan ditoleransi sebelum anak berumur 3 tahun dan terjadi secara spontan (Lifsehitz, 2005) tapi ada juga yang muncul toleransi diatas 3 tahun contohnya pada penelitian di Amerika Serikat



didapatkan 53% pada tahun 5,5 tahun. (Wood et al,2013). Untuk di Indonesia sendiri khususnya di daerah Surabaya belum ada penelitian mengenai hal ini.

Mekanisme imunologis toleransi susu sapi terjadi karena beberapa faktor seperti: penurunan antibodi IgE, peningkatan Ig-G<sub>4</sub>, dan terjadi keseimbangan antara Th-1 dan Th-2 (Akdis,2012; James et al,2011; Scouten,2011). Semua mekanisme ini dapat dimediasi melalui sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$  (Akdis,2012). Terjadi pula peningkatan frekuensi, kapasitas supresi in vitro, dan aktivasi sel T-Reg (Karlsson,2004). Peningkatan frekuensi forkhead box protein 3<sup>+</sup> (FoxP3<sup>+</sup>) sel T-regulator (Shreffler,2007). Serta supresi efektor pro-allergen seperti DC inflamasi, sel mast jaringan, basofil, dan eosinofil (Akdis, 2012).

Prevalensi global alergi susu sapi di dunia hanya 2-3% namun alergi merupakan masalah yang problematik bagi seorang anak dan dapat mempengaruhi kualitas pertumbuhan serta perkembangannya (Lifsehit,2005). Alergi juga mempengaruhi kualitas hidup keluarga secara ekonomi karena anak dengan alergi susu sapi memerlukan pemeriksaan kesehatan tertentu dan pengelolaan nutrisi sehari-hari yang harus disesuaikan dengan alergi yang dideritanya. Maka, perlu diketahui pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) terutama di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## **1.2 Rumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan yang didapat adalah:

Apakah terdapat pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

### **1.3 Tujuan penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah pada penelitian ini, maka tujuan penelitian yang diharapkan pada penelitian ini antara lain:

Mengetahui pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### **1.4 Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat teoritis:**

Memberikan tambahan kajian informasi ilmiah pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS)

#### **Manfaat praktis:**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat khususnya tenaga kesehatan mengenai pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) sehingga masyarakat maupun tenaga kesehatan dapat memberikan susu sapi kepada anaknya atau pasiennya pada saat setelah usia toleransinya.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Alergi Susu Sapi

##### 2.1.1 Definisi Alergi Susu Sapi

Alergi Susu Sapi (ASS) adalah suatu penyakit yang berdasarkan reaksi imunologis yang timbul sebagai akibat pemberian susu sapi atau makanan yang mengandung susu sapi dan reaksi ini dapat terjadi segera atau lambat (Walker, 1992; Burks et al,1992).

##### 2.1.2 Alergen pada Susu Sapi

Protein susu sapi merupakan alergen tersering pada berbagai reaksi hipersensitivitas pada anak. Protein susu sapi terdiri 2 fraksi yaitu *casein* dan *whey* (Bleumink et al,1968). Beberapa protein yang masing-masing pada prinsipnya dapat menimbulkan reaksi alergi pada individu yang peka. Beberapa protein ini dianggap sebagai alergen utama. Protein kasein dan whey susu sapi tercantum pada Tabel 2-1. Frase kasein mengandung 80% dari total protein susu sapi sementara alfa dan beta-kasein mencapai 70% dari fraksi ini. Beta-laktoglobulin (BLG) 50% dari fraksi ini. Karena BLG tidak ada dalam ASI, protein ini sebelumnya dianggap sebagai alergen susu sapi yang paling penting, tetapi telah ditunjukkan bahwa protein lain, seperti kasein, juga terlibat secara kritis dalam etiologi penyakit.

Alergen whey meliputi:

- a. Alpha-lactalbumin (Bos d 4): perannya dalam alergi susu kontroversial dan data prevalensi di berbagai penelitian bervariasi antara 0 dan 80% pasien yang bereaksi terhadap protein ini. (Besler et al,2002)
- b. Beta-lactoglobulin (Bos d 5), protein whey susu sapi yang paling banyak; itu terjadi pada susu dari banyak spesies lain tetapi tidak ada dalam ASI. 13-76% pasien ditemukan bereaksi terhadap protein ini. (Restani et al, 2009)
- c. Bovine serum albumin (Bos d 6): terlibat dalam alergi lain seperti daging sapi; itu menyumbang antara 0 dan 88% dari peristiwa sensitisasi, sementara gejala klinis terjadi pada hingga 20% pasien. (Martelli et all, 2002)
- d. Immunoglobulin (Bos d 7): jarang menjadi penyebab untuk gejala klinis di alergi susu sapi. (Bernhisel,1991)

Casein terdiri dari 4 protein ( $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ , beta, and kappa casein) dengan homologi sekuensial yang kecil. Kelompok lain, kasein gamma, hadir dalam jumlah yang sangat rendah dalam susu dan merupakan produk sampingan dari proteolisis kasein beta. Pasien hampir selalu peka terhadap alpha (100%) dan kappa caseins (91,7%) (Restani,1995)

Alergen casein meliputi:

- a.  $\alpha_{s1}$  casein (100%)
- b.  $\alpha_{s2}$  casein (100%)
- c. beta casein (66,7%)
- d. kappa casein (91,7%)

Fraction	Protein	Allergen10	g/L	% Total Protein	MW (kDa)	# AA	pI
Caseins		<i>Bos d 8</i>	~30	80			
	$\alpha_{s1}$ -casein		12-15	29	23.6	199	4.9-5.0
	$\alpha_{s2}$ -casein		3-4	8	25.2	207	5.2-5.4
	$\beta$ -casein		9-11	27	24.0	209	5.1-5.4
	$\gamma_1$ -casein				20.6	180	5.5
	$\gamma_2$ -casein		1-2	6	11.8	104	6.4
	$\gamma_3$ -casein				11.6	102	5.8
	$\kappa$ -casein		3-4	10	19.0	169	5.4-5.6
Whey proteins			~5.0	20			
	Alpha-lactalbumin	<i>Bos d 4</i>	1-1.5	5	14.2	123	4.8
	Beta-lactoglobulin	<i>Bos d 5</i>	3-4	10	18.3	162	5.3
	Immunoglobulin	<i>Bos d 7</i>	0.6-1.0	3	160.0	—	—
	BSA*	<i>Bos d 6</i>	0.1-0.4	1	67.0	583	4.9-5.1
	Lactoferrin	—	0.09	Traces	800.0	703	8.7

\*Bovine serum albumin.

Tabel 2.1. Protein susu sapi

### 2.1.3 Manifestasi Klinis

Individu dengan alergi susu sapi (ASS) dapat hadir dengan berbagai macam gejala. Akibatnya, pengetahuan tentang berbagai gangguan alergi susu sapi dan riwayat medis yang rinci sangat penting bagi dokter untuk sampai pada diagnosis yang benar. Dalam memperoleh riwayat medis, penting untuk menentukan jumlah dan bentuk proteining susu, jenis dan waktu perkembangan gejala, lamanya waktu hingga resolusi, dan apakah gejala telah terjadi sebelumnya. Efek samping terhadap susu sapi mungkin karena reaksi IgE-dan / atau non-IgE-mediated atau reaksi nonimmunologic seperti defisiensi laktase primer dan sekunder. Kondisi lain, misalnya, sindrom iritasi usus atau enterocolitis pascainfeksi, dapat diperburuk oleh konsumsi susu dan oleh karena itu dibedakan dari reaksi alergi susu sapi.

Reaksi alergi (imun-mediated) terhadap susu sapi dapat diklasifikasikan sebagai reaksi "langsung" (biasanya IgE-mediated) atau "onset lambat" (biasanya non-IgE atau diperantarai sel). Reaksi segera terhadap susu sapi dapat hadir sebagai reaksi sistemik umum (anafilaksis) atau gas-trointestinal, kulit, dan / atau reaksi pernapasan IgE-mediated. Pasien yang mengalami gangguan IgE-mediated biasanya akan memiliki tes kulit positif dan / atau antibodi IgE serum pada ASI. Alergi susu

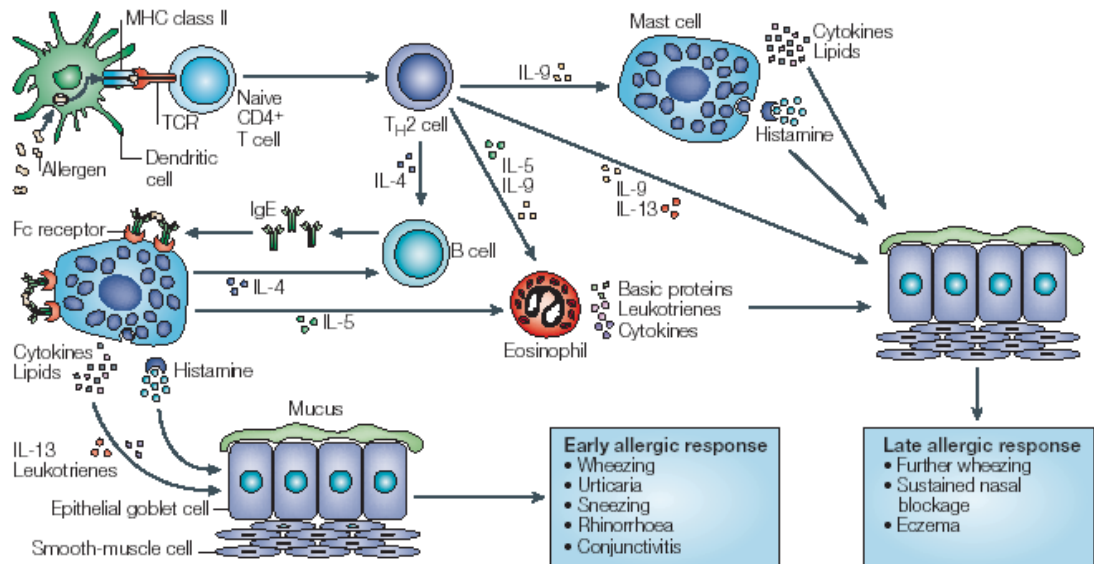
sapi sering menjadi alergi makanan pertama yang berkembang pada bayi muda dan sering mendahului perkembangan alergi makanan lainnya, terutama pada telur dan kacang.

#### 2.1.3.1 Reaksi Langsung

Komponen imunologi yang terlibat dalam patofisiologi terjadinya alergi adalah sel-sel imun dan senyawa kimia yang turut berperan dalam reaksi alergi. Sel mediator dari alergi adalah basofil dan sel mast yang bereaksi terhadap IgE dan menghasilkan senyawa mediator peradangan (Arefieva, 2016). Jumlah IgE yang tinggi pada penderita alergi juga tidak lepas dari rasio jumlah sel Th2 yang tinggi dan Th1 yang rendah. Sel Th2 memproduksi interleukin jenis IL-4, sebuah sitokin yang dapat meningkatkan produksi IgE, sedangkan sel Th1 memproduksi interferon gamma yang menurunkan produksi IgE. Mediator peradangan yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil saat terinduksi oleh IgE pada paparan antigen adalah histamin, suatu senyawa amina yang disintesis dari asam amino L-histidin. Histamin menginduksi peningkatan permeabilitas vaskular, kontraksi otot polos, aktivasi saraf nocireseptif, reaksi *wheal* dan *flare* serta respon gatal (Smolinska, 2014). Histamin disintesis dan disimpan dalam granula sel mast dan basofil dan akan dilepaskan saat sel diinduksi oleh IgE yang berikatan dengan antigen. Mediator lain yang juga turut berperan pada alergi adalah prostaglandin dan leukotrian yang juga berperan memicu inflamasi (Moon, 2014).

Tahap awal dari terbentuknya IgE spesifik alergi adalah proses sensitisasi. Ketika alergen memasuki tubuh, alergen akan diterima oleh sel penyaji antigen misalnya makrofag, lalu dengan mekanisme *Major Histocompatibility Complex class II (MHC class II)* antigen akan diberikan kepada sel T helper. Sel T helper akan berubah

menjadi sel Th2 dan menghasilkan IL-4 yang memicu perubahan sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan IgE spesifik terhadap alergen awal. IgE akan menempel pada Fc receptor di sel mast, basofil, dan eosinofil (Hawrylowicz, 2005).



Gambar 2.1 Jalur Reaksi Alergi (Hawrylowicz, 2005)

Selanjutnya ketika terjadi paparan alergen lagi, sel mast akan melakukan degranulasi yaitu pelepasan granula berisi mediator alergi ke ekstrasel sehingga menimbulkan reaksi cepat alergi (Akin, 2017). Respon reaksi ini terjadi dalam hitungan menit dan dapat berupa sesak, urtikaria, bersin-bersin, rinorea, konjungtivitis, edema, dan sekresi lendir. Setelah 2-6 jam reaksi alergi lambat dimulai dan menyebabkan perekrutan sel mediator inflamasi lebih lanjut. Gejalanya dapat berupa sesak napas, sumbatan hidung, dan eksema (Moon, 2014).

Bentuk alergi susu sapi yang paling parah adalah anafilaksis yang diinduksi susu sapi. Anafilaksis adalah reaksi alergi sistemik atau generalisasi yang berat yang berpotensi mengancam jiwa. (Muraro, 2007) Gejala biasanya melibatkan gejala alergi klasik pada kulit dan satu atau lebih organ target lainnya, yaitu saluran cerna, saluran

pernapasan, dan / atau sistem kardiovaskular. (Sampson et al, 2006) Anafilaksis yang diinduksi susu juga dapat diprovokasi oleh latihan pada pasien (Du Toit, 2007; Oyefata et al,2007; Garcia et al,2003) anafilaksis yang diinduksi oleh olahraga yang bergantung pada makanan) dengan alergi susu sapi yang "terpecahkan" sebelumnya atau setelah desensitisasi oral (Caminiti et al 2007), dan dapat terjadi dalam bentuk biphasic dan berlarut-larut.(Stark et al,1986; Lieberman,2007) Dalam berbagai rangkaian anafilaksis, alergi susu sapi menyumbang 11-28% reaksi, termasuk hingga 11% dari reaksi fatal. (Macdougall et al,2002)

Reaksi gastrointestinal dapat menimbulkan gejala dari mulut ke usus bagian bawah. Setelah menelan susu, gejala langsung yang mirip dengan sindrom alergi oral dapat terjadi termasuk pembengkakan bibir, pruritus oral, pembengkakan lidah, dan sensasi sesak di tenggorokan (Sugii et al,2006). Indikasi yang melibatkan lambung dan saluran usus bagian atas termasuk mual, muntah dan nyeri perut kolik, sementara gejala yang terjadi di saluran usus bagian bawah meliputi sakit perut, diare (Sprikkelman et al, 2000) dan kadang-kadang tinja berdarah. (Kalayci et al,2000; Hatzidaki et al,2003)

Reaksi kulit adalah yang paling umum karena alergi susu sapi pada anak-anak, dan paling sering menghasilkan urtikaria (Ramirez et al,2009; Tan et al,2001) Namun, gejala-gejala kulit mungkin juga termasuk ruam makulopapular yang umum, rash, dan angioedema. Gejala mungkin karena menelan atau kontak dengan protein susu pada kulit. (Killig et al,2008)

Gejala pernapasan karena alergi susu sapi jarang terjadi dalam isolasi (Spergel et al, 2005) tetapi gejala saluran napas atas, misalnya, pruritus hidung dan kemacetan, rhinorrhea, dan bersin (James, 2003) terjadi pada sekitar 70% anak-anak yang



menjalani tantangan susu oral. (James et al,1995) Gejala pernapasan yang lebih rendah, misalnya, asma, mengi, dyspnea, dan sesak dada jarang terjadi tetapi lebih serius dan sebagian besar bertanggung jawab atas hasil yang buruk dan fatal. (Bahna, 2001)

#### 2.1.3.2 Onset Lambat

Gejala alergi susu sapi onset lambat tidak dimediasi IgE dan biasanya berkembang satu sampai beberapa jam atau setelah beberapa hari menelan susu sapi. Tidak ada tes laboratorium yang dapat diandalkan untuk mendiagnosis Aalergi susu sapi onset lambat dan tes untuk antibodi IgE negatif. Mayoritas gangguan yang melibatkan alergi susu sapi onset lambat dilokalisasi pada saluran pencernaan, tetapi gangguan yang melibatkan kulit dan saluran pernapasan juga terjadi. (Sampson,2004; Allen et al,2009)

Gejala kutaneus paling sering muncul sebagai bentuk eksim karena menelan atau kontak dengan susu sapi. Dermatitis atopik mungkin melibatkan mekanisme mediasi IgE dan non-IgE di kulit. Hingga sepertiga anak-anak dengan dermatitis atopik sedang sampai parah adalah alergi makanan dan alergi susu sapi adalah alergi makanan paling umum kedua di populasi ini. (Burks et al,1988) Diagnosis yang tepat dan eliminasi produk susu dari makanan anak-anak yang terkena sering menyebabkan perbaikan gejala eczematous.

Gejala gastrointestinal alergi susu sapi dapat hadir sebagai berbagai gangguan yang berbeda: spasme cryco-faring, gejala mirip GERD dan esofagitis eosinofilik alergika (EoE), stenosis pilorus, sindrom enterokolitis yang diinduksi protein-susu, enteropati atau gastroenteritis dan proctocolitis, konstipasi, dan mudah tersinggung sindrom usus. Gejala gastrointestinal alergi susu sapi sering melibatkan mual, muntah,

sakit perut, diare, dan lebih banyak gangguan kronis, malabsorpsi dan kegagalan untuk berkembang atau penurunan berat badan. (Fox et al, 2007)

Beberapa pasien dengan spasme crico-faring (Feigenberg et al,2007) dan stenosis pilorus (Morinville et al,2004) telah ditemukan memiliki alergi susu sapi dan menanggapi penghapusan susu sapi dari makanan mereka.

Alergi EoE telah menjadi lebih umum selama dekade terakhir dan ditandai oleh disfagia, nyeri dada dan perut, impaksi makanan dan penolakan makanan, dan dalam kasus yang lebih parah, kegagalan untuk berkembang atau penurunan berat badan, yang tidak responsif terhadap obat antireflux. (Liacouras et al,2004).

Alergi susu sapi adalah salah satu penyebab paling umum dari sindrom enterocolitis yang diinduksi protein (FPIES), suatu bentuk non-IgE-mediated allergy yang berkembang 1 sampai 3 jam setelah konsumsi protein susu dan menghasilkan muntah berulang, hipotonia, pucat, dan kadang-kadang hipertensi dan diare. (Sicherer, 2005) FPIES sering terjadi dengan pengenalan pertama susu sapi ke dalam diet, tetapi belum dilaporkan pada bayi saat diberi ASI eksklusif. Remisi biasanya berkembang dalam 3 tahun pertama kehidupan.

Sindrom enteropati yang diinduksi oleh susu sapi adalah gangguan langka yang biasanya muncul sebagai diare, gagal tumbuh, dan berbagai tingkat muntah dan kadang-kadang hipoproteinemia dan berak darah. (Siu et al,2001) Sementara sebagian besar anak-anak dengan gangguan ini menanggapi formula berbasis susu sapi yang dihidrolisis secara ekstensif, beberapa memerlukan formula berbasis asam amino untuk menyelesaikan gejala mereka. (Isolauri et al,1998) Gangguan ini juga biasanya hilang dalam beberapa tahun pertama kehidupan. Sindrom proktitis sapi yang diinduksi oleh susu adalah kelainan yang relatif jinak yang menyebabkan perdarahan

rektum kelas rendah (biasanya bintik darah) dan kadang-kadang diare ringan pada bayi yang sehat. Mayoritas bayi dengan gangguan ini diberi ASI dan gejala sering hilang ketika susu dihilangkan dari makanan ibu. (Lake, 1999) Seperti alergi gastrointestinal onset lambat lainnya, gangguan ini biasanya hilang dalam beberapa tahun pertama kehidupan. Kolik berat (Hill et al, 1986) dan konstipasi telah dikaitkan dengan non-IgE-diated alergi susu sapi, menanggapi eliminasi susu dari diet dan biasanya sembuh pada tahun pertama atau kedua kehidupan. (Vanderhoof et al, 2001; Iacono et al, 1998; Carroccio et al, 2005)

#### **2.1.4 Diagnosis**

Diagnosis alergi susu sapi adalah suatu diagnosis klinis berupa anamnesis yang cermat, mengamati tanda atopi pada pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Untuk memastikan alergi susu sapi harus menggunakan provokasi makanan secara buta (Double Blind Placebo Control Food Challenge: DBPCFC). DBPCFC yang menjadi gold standard atau baku emas. Namun cara DBPCFC tersebut sangat rumit dan membutuhkan waktu, tidak praktis dan biaya yang tidak sedikit. Beberapa pusat layanan alergi anak melakukan modifikasi terhadap cara itu. Children Allergy Center Rumah Sakit Bunda Jakarta melakukan modifikasi dengan cara yang lebih sederhana, murah dan cukup efektif. Modifikasi DBPCFC tersebut dengan melakukan Eliminasi Provokasi Makanan Terbuka Sederhana. (Lifshitz, 2005; Sampson, 1993; Host, 2003)

##### **2.1.4.1 Gejala**

Gejala klinis yang sering muncul pada pasien alergi susu sapi pada anak bervariasi tergantung organ yang terpengaruh, mulai dari organ pernapasan, organ pencernaan, dan kulit.

1. Gejala saluran napas
  - a. Batuk : pada alergi, sifat batuk biasanya kering, atau berdahak namun encer dan tidak berwarna keruh. Batuk umumnya berlangsung kronis dan kembali kambuh tanpa sebab yang jelas (Endaryanto, 2014)
  - b. Pilek : rhinorrhea encer dan jernih, disertai hidung gatal yang memicu bersin, dapat terjadi juga hidung tersumbat, suara sengau, dan napas melalui mulut (Munasir, 2010)
  - c. Sesak napas : penyempitan saluran napas, dapat disertai batuk berulang kali dan sianosis. (Santoso, 2010)
2. Gejala saluran cerna
  - a. Gatal di mulut : rasa gatal, kemerahan, dan bengkak di bibir, lidah, dan tenggorokan akibat kontak dengan makanan penyebab alergi
  - b. Mual Muntah : rasa tidak enak di perut dan reflex muntah sebagai upaya tubuh mengeluarkan alergen. Sangat tidak spesifik karena banyak penyakit selain alergi dengan gejala yang sama (Sukmawati, 2005)
  - c. Sakit perut dan diare : nyeri perut di bagian atas atau bawah, diikuti diare tanpa darah dan lender.
3. Gejala pada kulit
  - a. Urtikaria : bentol kemerahan meninggi dengan batas jelas, kemerahan dan terasa gatal, pucat bisa ditekan (Matondang, 2010)
  - b. Eczema : kulit terasa gatal dan kering, terdapat bekas garukan pada lesi. Area predileksi wajah, tangan, kaki, cubiti, dan poplitea (Santosa, 2010)

#### **2.1.4.2 Anamnesis**

Anamnesis dengan menanyakan keluhan pasien seperti asma, gatal, batuk, riwayat gejala dilihat dari jangka waktu timbulnya gejala setelah minum susu sapi atau makanan yang mengandung susu sapi. Harus diketahui riwayat pemberian makanan lainnya termasuk diet ibu saat pemberian ASI dan pemberian makanan pendamping lainnya. (Hill et al,1988)

#### **2.1.4.3 Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik terdiri dari inspeksi, palpasi, perkusi, dan auskultasi. Yang bisa didapatkan adalah kulit tambak kering dan kasar, perut kembung, urtikaria, dermatitis atopik, Siemen grease, geographic tongue, mukosa hidung pucat, dan wheezing (mengi). (Host,2003)

#### **2.1.4.4 Pemeriksaan Penunjang**

##### **1. Pemeriksaan Darah Lengkap**

Hitung Pemeriksaan Darah Lengkap (Complete Blood Count / CBC) yaitu suatu jenis pemeriksaan penyaring untuk menunjang diagnosa suatu penyakit dan atau untuk melihat bagaimana respon tubuh terhadap suatu penyakit. Di samping itu juga pemeriksaan ini sering dilakukan untuk melihat kemajuan atau respon terapi pada pasien yang menderita suatu penyakit infeksi.

Hitung jenis leukosit (Diff Count) digunakan untuk mengetahui jumlah berbagai jenis leukosit. Terdapat lima jenis leukosit, yang masing-masingnya memiliki fungsi yang khusus dalam melawan patogen. Sel-sel itu adalah neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Hasil hitung jenis leukosit memberikan informasi yang lebih spesifik mengenai infeksi dan proses penyakit. Hitung jenis

leukosit hanya menunjukkan jumlah relatif dari masing-masing jenis sel. Untuk mendapatkan jumlah absolut dari masing-masing jenis sel maka nilai relatif (%) dikalikan jumlah leukosit total dan hasilnya dinyatakan dalam sel/ $\mu$ l.

Nilai normal untuk setiap sel :

Basophil	: 0-1%
Eosinofil	: 1-3%
Netrofil	: 55-70%
Limfosit	: 20-40%
Monosit	: 2-8%

## 2. Foto Thorax

Jika terjadi gangguan pada sistem pernafasan, untuk diagnosis penunjang digunakan foto thorax.

### 2.1.5 Tata Laksana

#### 2.1.5.1 Non-medikamentosa

##### a. Eliminasi diet

Eliminasi bisa membantu untuk menentukan apakah gangguan dengan gejala yang sering atau kronis responsif terhadap manipulasi diet.

##### b. Penghindaran produk susu sapi

##### c. Formula hidrolisat ekstensif (eHF)

Anak dengan alergi susu sapi sekitar 90% dapat toleransi dengan Formula hidrolisat ekstensif.

### 2.1.5.2 Medikamentosa

Terapi pada pasien alergi dilakukan dengan farmakologi dan dengan imunoterapi. Obat yang sering diberikan pada saat alergi muncul berupa antihistamin, anti inflamasi non-steroid (*NSAID*), atau epinefrin. Obat-obatan ini bekerja dengan cara mengurangi reaksi inflamasi akibat mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil. Untuk imunoterapi dilaksanakan dengan pemaparan antigen secara berkala untuk mengurangi aktivitas berlebihan dari IgE. Penelitian di Universitas Queensland Australia pada tahun 2017 telah berhasil mengembangkan terapi gen untuk menonaktifkan mekanisme alergi pada hewan coba mencit, dan diharapkan akan segera dapat diimplementasikan kepada manusia (Wistiani, 2017).

- a. Anti-Histamin
- b. Ventolin / Nebulizer
- c. Salep untuk gatal

## 2.2 Toleransi terhadap susu sapi

### 2.2.1 Definisi toleransi

Toleransi adalah pengurangan respons terhadap suatu stimulus setelah pajanan yang lama serta respon imunologis berupa berkembangnya nonreaktivitas spesifik jaringan limfoid terhadap suatu antigen tertentu, yang pada keadaan lain dapat menginduksi imunitas seluler atau imunitas humoral; toleransi ini terjadi akibat kontak sebelumnya dengan antigen, serta tidak memiliki pengaruh pada respons terhadap antigen yang tidak bereaksi silang (Dorland, 2010).

### 2.2.2 Imunologi toleransi

Mayoritas bayi dengan alergi susu sapi secara spontan mengembangkan toleransi klinis protein susu sapi, yaitu, tidak ada lagi peradangan alergi pada usia sekolah (Savilahti,2013). Dengan kata lain, mereka akan mengatasi gangguan alergi terhadap susu sapi. Namun, konsekuensi yang berbahaya dari pembatasan diet sebelum anak-anak ini mengatasi reaksi alergi mereka, kerusakan jaringan akibat peradangan alergi kronis, dan potensi pawai atopik kemudian berfungsi sebagai pengingat penting bahwa alergi susu sapi perlu dikelola dengan baik sejak dini. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menemukan cara efektif untuk menginduksi toleransi untuk alergen spesifik, termasuk imunoterapi spesifik alergen. (Akdis,2012; Kostadinova et al,2013)

Secara logis, ada komponen imunitas humoral dan seluler yang berkontribusi terhadap toleransi. Untuk humoral, pada subjek alergi yang dimediasi IgE yang kemudian mengembangkan toleransi, kadar alergen spesifik IgE spesifik berkurang dibandingkan dengan peningkatan kadar alergen spesifik IgG4. Perubahan ini tampaknya dimediasi oleh IL-10 (Akdis,2012). Secara mekanis, IgG4 bertindak sebagai antibodi pemblokiran melalui persaingan dengan alergen untuk mengikat IgE ke reseptor Fcε (James et al,2011) dan sebagai faktor anti-inflamasi karena pertukaran Fab swap dinamis diproduksi sebagai antibodi bispecific dengan penurunan kapasitas secara substansial untuk cross-connecting (Van der Neut,2007) . Selain itu, bayi yang menerima karbohidrat yang tidak dicerna (prebiotik) selama enam bulan pertama memiliki insiden dermatitis atopik yang lebih rendah, yang secara linier terkait dengan tingkat Ig-fLC yang lebih rendah (Scouten,2011). Secara bersama-sama, menurunkan tingkat spesifik spesifik IgE dan / atau Ig-FLC-alergen tertentu serta



peningkatan kadar IgG4 spesifik alergen secara parsial berkontribusi pada pengembangan toleransi.

Sehubungan dengan imunitas seluler, mekanisme toleransi pada dasarnya tergantung oleh dua mekanisme utama, yaitu, (1) penekanan efektor bawaan bawaan dan juga (2) peningkatan regulasi aktivitas regulasi TReg-sel. Dapat dibilang, mekanisme yang terakhir adalah cara utama untuk menginduksi dan mempertahankan toleransi terhadap alergen karena juga mempengaruhi mekanisme sebelumnya dalam perkembangan penyakit. Selain itu, sel TReg fungsional dapat berkontribusi terhadap anergi sel T, mekanisme toleransi di mana limfosit secara intrinsik fungsional dinonaktifkan setelah bertemu antigen tetapi bertahan hidup (Schwartz,2003). Temuan toleransi spontan dan pengobatan yang diinduksi terhadap alergen susu sapi dibahas bersama karena dua pendekatan, boleh dibilang, mengikuti mekanisme kekebalan yang sama.

#### a. Penghambatan sel efektor innate proallergic

Selama perkembangan toleransi, sel efektor innate proallergic dapat dengan cepat menurunkan kepekaan alergen, menyebabkan mereka menjadi kurang untuk melepaskan faktor inflamasi (Akdis,2012). Salah satu mekanisme yang mungkin adalah karena adanya alergen spesifik IgG4, sebagaimana disebutkan secara singkat di atas. Memang, telah ditunjukkan bahwa basofil dari anak-anak alergi susu sapi yang mengembangkan toleransi klinis secara signifikan kurang responsif terhadap alergen (Ford et al,2013 ;Wanich et al,2009) Menariknya, respon basofil berkurang sebagian karena adanya faktor penghambat dalam serum alergen tertentu IgG4 serum (Wanich et al,2009). Juga diketahui bahwa sitokin IL-10 anti-inflamasi yang

disekresikan mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi oleh sel mast (Marshall et al, 1996) dan menekan aktivitas eosinofil (Takanaski et al, 1994).

#### b. Pengaturan Regulasi sel TReg fungsional

Secara mekanis, sel-sel TReg spesifik alergen fungsional dapat mengurangi respon alergi melalui (1) supresi sel mast, basofil, dan eosinofil; (2) supresi DC inflamasi dan induksi DC toleran; (3) penekanan sel TH2 spesifik alergen, sehingga berkontribusi terhadap anergi sel-T; dan (4) induksi awal IgG4 dan pengurangan akhir produksi IgE (Akdis, 2012). Semua mekanisme ini dapat dimediasi melalui sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$  atau melalui penekanan yang bergantung pada kontak sel (Akdis, 2012). Memang, peningkatan frekuensi dan kapasitas supresi *in vitro* sel-sel TReg berkorelasi dengan toleransi klinis pada anak-anak yang melampaui alergi susu sapi (Karlsson et al, 2004). Patut dicatat untuk memastikan apakah anak-anak lergi susu sapi yang mengembangkan toleransi setelah imunoterapi tertentu juga akan menunjukkan peningkatan frekuensi dan fungsi sel TReg.

Sistem kekebalan tubuh bawaan memiliki kemampuan untuk memodulasi respon imun adaptif terhadap protein makanan. Dalam proses ini, sel dendritik (DC) memainkan peran sentral. Selain itu, TLR langsung berinteraksi dengan sel imun bawaan. TLR mengenali antigen makanan, dan penanda permukaan bakteri spesifik, yang disebut PAMP. (Duez et al, 2006)

Namun, mekanisme yang tepat di mana TLR mempengaruhi respons Treg tidak sepenuhnya dipahami. T-sel regulasi terlibat dalam pengendalian respons imun terhadap antigen makanan melalui produksi sitokin tolerogenic, termasuk IL-10 dan TGF- $\beta$ . (Akdis et al, 2004; Rautava et al, 2005)

Biota mikro usus mungkin memiliki efek beragam pada TLR dan respon imun. Beberapa jenis Bifidobacteria usus telah terbukti meningkatkan respon imun tolerogenik. Jenis mikrobiota gastrointestinal bayi yang baru lahir sangat penting dalam konteks ini. Efek probiotik oligosakarida kompleks dalam ASI mempromosikan pembentukan mikrobiota bididogenik yang, pada gilirannya, menginduksi lingkungan respons imun yang tolerogenik terhadap makanan. Beberapa strain bakteri probiotik telah terbukti memiliki sifat yang sama. Misalnya, *Lactobacillus paracasei* menghambat produksi sitokin TH1 dan TH2, dan menginduksi sel T-CD4 ( +) untuk menghasilkan TGF-  $\beta$  dan IL-10, yang menginduksi respons tolerogenik. (Von et al, 2001)

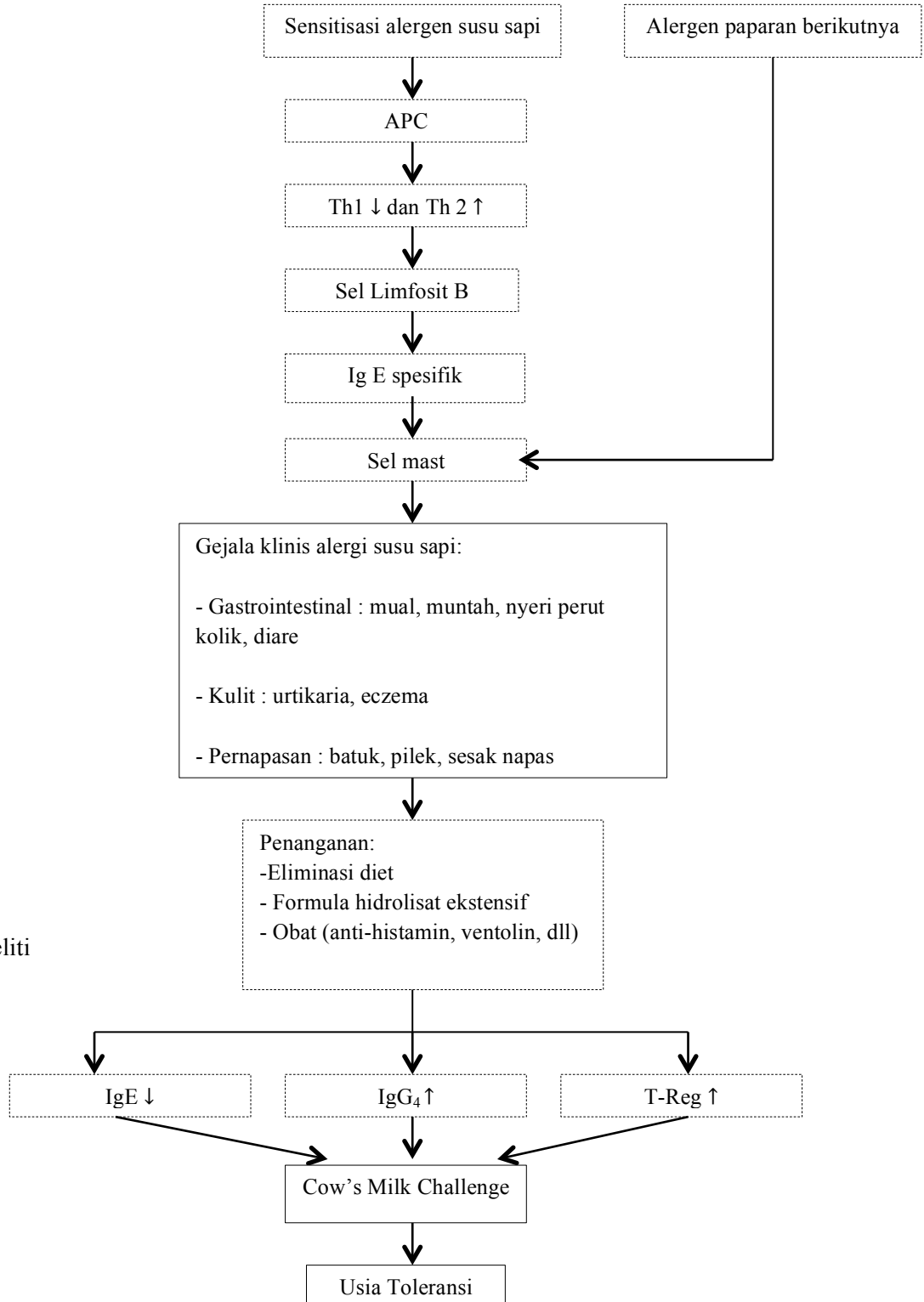
Tampaknya mungkin bahwa penurunan baru-baru ini dalam paparan infeksi anak usia dini dan mikroorganisme lingkungan yang tidak berbahaya di lingkungan kebarat-baratan telah berkontribusi terhadap peningkatan gangguan disregulasi T-sel dan autoimunitas. (Romagnani, 2004; Rook et al, 2005)

Selain itu, induksi toleransi pada anak-anak yang telah melampaui alergi susu sapi mereka telah terbukti terkait dengan perkembangan sel Treg. (Karlsson et al, 2004; Tiemessen et al, 2004)

**BAB 3**

**KERANGKA KONSEPTUAL**

**3.1 Kerangka Konseptual**



### 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Saat terjadi sensitisasi alergen susu sapi terbentuklah APC. *Antigen-presenting cell* (APC) merupakan sel yang secara khusus menangkap mikrobia dan antigen lain, mempresentasikannya ke limfosit, serta menyediakan sinyal yang mampu menstimulasi proliferasi dan diferensiasi limfosit tersebut. Kemudian terjadi reaksi imunologis yaitu penurunan Th1 dan peningkatan Th2. Disertai juga perubahan sel B dan IgE spesifik. Saat tubuh terkena alergen pada saat paparan berikutnya maka terbentuklah sel mast dan menimbulkan gejala klinis alergi susu sapi berupa ; pada sistem Gastrointestinal terjadi mual, muntah, nyeri perut kolik, diare, tinja berdarah; pada kulit terjadi urtikaria, ruam, rash, angioedema, eksim, dermatitis stopik; pada sistem Pernapasan terjadi pruritus hidung, hidung tersumbat, bersin, asma, mengi, dyspnea, sesak; dapat juga terjadi anafilaksis. Penangannya yaitu dengan eliminasi diet, penghindaran protein susu sapi dan pemberian formula hidrolisat ekstensif serta obat-obatan seperti anti-histamin, ventolin nebulizer, dan salep untuk gatal. Setelah diberikan panganan tersebut, selang beberapa periode waktu terjadi respon imunologis yaitu penurunan IgE, peningkatan IgG<sub>4</sub>, dan peningkatan aktivasi T-Reg yang menimbulkan toleransi terhadap susu sapi. Toleransi itu sendiri dibuktikan melalui Cow's Milk Challenge agar bisa menentukan usia toleransi.

### 3.3 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu ada pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS).

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan survey. Penelitian ini menggunakan pendekatan *cross sectional*, yaitu suatu penelitian dimana variabel-variabel yang termasuk faktor resiko dan variabel-variabel efek diobservasi sekaligus pada waktu yang sama (Notoatmodjo, 2010).

#### 4.2 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

##### 4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah keseluruhan obyek penelitian atau obyek yang diteliti (Notoatmodjo, 2010). Populasi pada penelitian ini adalah pasien anak-anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya

##### 4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah sebagian yang di ambil dari keseluruhan subyek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo, 2010). Hasil penelitian yang diperoleh melalui sampel diharapkan dapat digeneralisasikan dan diberlakukan yang sama dengan kondisi pada populasi (Sugijono, 1999). Kriteria sampel terdiri dari kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

##### 1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah kriteria dimana subjek penelitian dapat mewakili dalam sampel penelitian yang memenuhi syarat sebagai sampel (Notoatmodjo, 2002). Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

- a. Pasien yang berumur 0 hingga 12 tahun
- b. Pasien yang menderita alergi susu sapi

- c. Bersedia menjadi subjek penelitian
2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi merupakan kriteria dimana populasi penelitian tidak dapat dipilih menjadi subyek penelitian jika memenuhi syarat sebagai berikut (Notoatmodjo, 2002). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah:

- a. Pasien dengan usia lebih dari 12 tahun
- b. Pasien tidak alergi dengan susu sapi
- c. Pasien tidak bersedia menjadi subjek penelitian

#### **4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik sampling adalah suatu cara-cara yang ditempuh dalam pengambilan sampel, agar memperoleh sampel yang benar-benar sesuai dengan keseluruhan objek penelitian. Teknik pengambilan sampel menggunakan Teknik *purposive random sampling*. Penelitian ini menggunakan sampel yang diambil sesuai dengan kriteria dan tujuan yang dikehendaki. Teknik pengambilan sampel dipilih berdasarkan kriteria dan tujuan penelitian yang sesuai

#### **4.3 Variabel Penelitian**

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini antara lain usia toleransi, Gejala klinis Alergi Susu Sapi, dan Cow's milk challenge.

#### **4.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian**

Guna menghindari kesalahan dalam mengartikan variabel-variabel yang dianalisis atau untuk membatasi permasalahan dalam penelitian ini, perlu dijelaskan definisi operasional masing-masing variabel.

**Tabel 4.1** Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala
1.	Usia toleransi	Usia toleransi adalah usia pasien saat terjadi toleransi.	Kuisisioner	Rasio
2.	Gejala klinis Alergi Susu Sapi	Reaksi imunologis yang timbul sebagai akibat pemberian susu sapi atau makanan yang mengandung susu sapi dan menimbulkan gejala.	Kuisisioner	Nominal
3.	Cow's Milk Challenge	Tes provokasi untuk mengetahui apakah anak yang pernah menderita alergi susu sapi jika diberi produk susu sapi sudah tidak menimbulkan gejala atau masih menimbulkan gejala.	Kuisisioner	Nominal

#### 4.4 Instrumen Penelitian

Pengumpulan data dalam penelitian ini menggunakan lembar kuisisioner. Kuisisioner adalah seperangkat pertanyaan atau pernyataan tertulis yang ditujukan kepada responden untuk dijawabnya.

#### 4.5. Tempat Penelitian

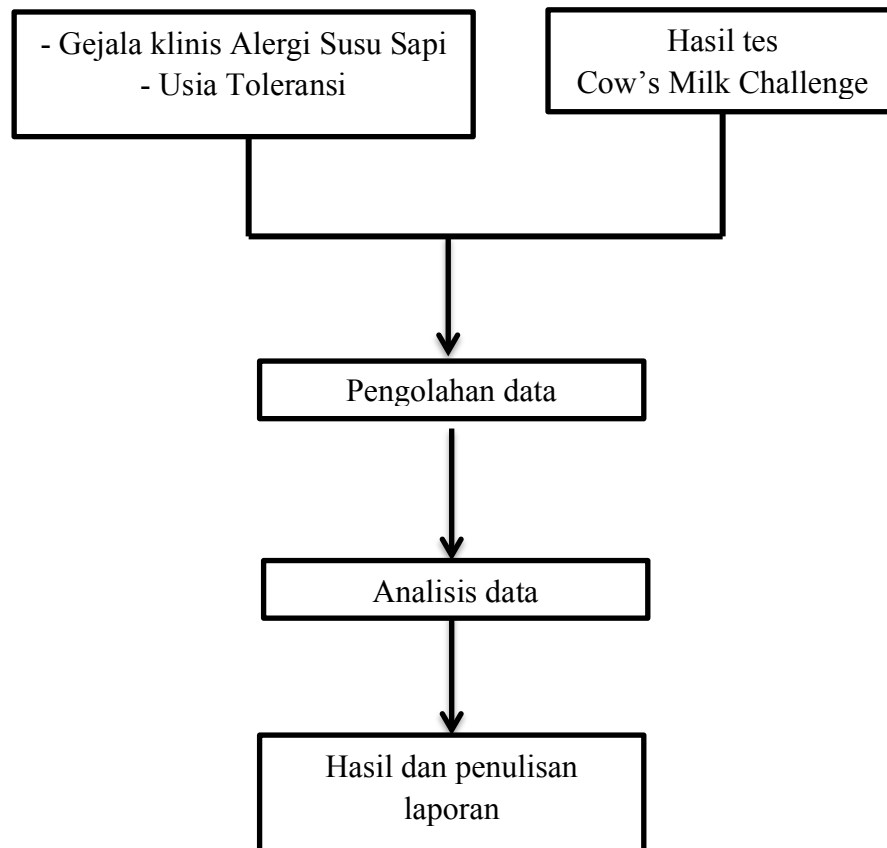
Poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo

#### 4.6 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai pada April 2018 sampai dengan Juli 2019. Penelitian dimulai ketika peneliti mulai menyusun proposal, mengadakan ujian proposal pada tanggal 8 Mei 2018, kemudian melakukan penelitian sampai dengan Juli 2019.



#### 4.7 Kerangka Operasional



**BAB 5****HASIL PENELITIAN****5.1 Deskripsi Data Penelitian**

Penelitian ini dilakukan kepada 31 objek yang merupakan ibu yang memiliki anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dengan menggunakan kuesioner, karakteristik objek yang merupakan anak dengan riwayat alergi susu sapi dapat diketahui gejala alergi, usia, dan gejala yang ditimbulkan setelah provokasi yang dilakukan. Pada masing-masing karakteristik tersebut dapat diketahui jumlah atau frekuensi dan persentase objek. Deskripsi tersebut dapat disajikan pada Tabel 5.1 sebagai berikut:

**Tabel 5.1** Karakteristik Responden

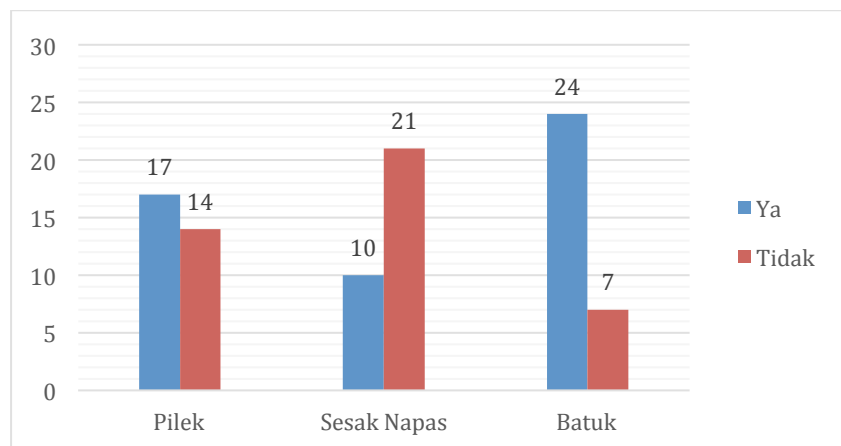
<b>Karakteristik</b>	<b>Kategori</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Persentase</b>
<b>Jenis Kelamin</b>	Laki-laki	20	64,5%
	Perempuan	11	35,5%
<b>Usia</b>	0 – 2 Tahun	2	6,5%
	> 2 – 4 Tahun	9	29%
	> 4 – 6 Tahun	9	29%
	> 6 Tahun	11	35,5%
<b>Gejala Pada Saluran Napas</b>	Ya	25	80,6%
	Tidak	6	19,4%
<b>Gejala pada Saluran Pencernaan</b>	Ya	8	25,8%
	Tidak	23	74,2%
<b>Gejala pada Kulit</b>	Ya	7	22,6%
	Tidak	24	77,4%

Berdasarkan Tabel 4.1 diatas mengenai karakteristik responden, dapat diketahui bahwa anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 20 anak (64,5%) dan yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 11 anak (35,5%). Selain itu, karakteristik berdasarkan usia, dapat diketahui bahwa anak yang sedang menjalani pengobatan rawat jalan di

poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya di dominasi oleh anak yang berusia >6 tahun yaitu sebanyak 11 anak (35,5), anak dengan usia antara 0 hingga 2 tahun sebanyak 2 anak (6,5%), usia antara 2 hingga 4 tahun dan usia 4 hingga 6 tahun masing-masing sebanyak 9 anak (29%). Karakteristik berdasarkan gejala yang dialami anak dibagi menjadi 3, yaitu gejala pada saluran napas, gejala pada saluran pencernaan, dan gejala pada kulit. Dapat diketahui bahwa mayoritas anak mengalami alergi dengan gejala pada saluran napas. Hal ini dialami 25 anak dari 31 anak yang menjadi pasien di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sedangkan gejala pada saluran pencernaan dialami 8 anak dari 31 anak dan gejala pada saluran pernafasan dialami 7 anak dari 31 anak.

### 5.1.1 Deskripsi Gejala Pada Saluran Napas

Gejala pada saluran napas dapat diindikasikan berdasarkan pilek, sesak napas, dan batuk. Apabila anak-anak dengan riwayat alergi susu sapi mengalami salah satu indikasi tersebut maka dapat dikatakan bahwa mengalami alergi dengan gejala pada saluran napas. Untuk mengetahui jumlah anak yang mengalami indikasi gejala pada saluran napas dapat diketahui dengan menggunakan *bar chart* sebagai berikut:

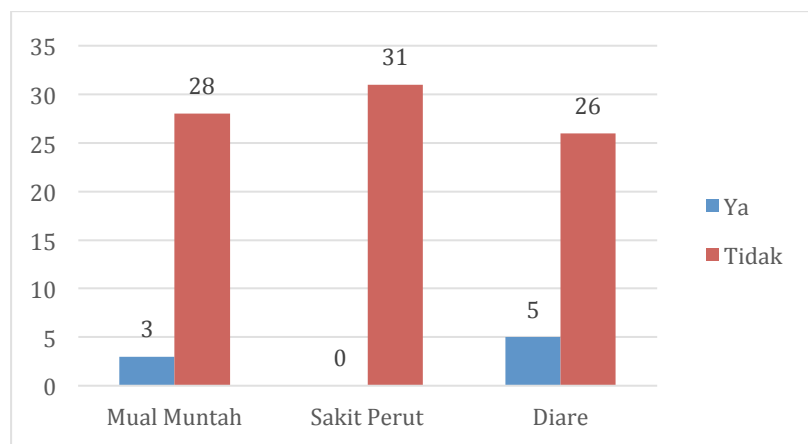


**Gambar 5.1** Jumlah Anak dengan Gejala pada Saluran Pernapasan

Berdasarkan Gambar 5.1, dapat diketahui bahwa indikasi anak yang mengalami alergi dengan gejala pada saluran pernapasan paling banyak adalah batuk. Hal ini dialami oleh 24 dari 31 anak yang mengalami alergi. Selain itu, 17 dari 31 anak mengalami indikasi pilek, dan hanya 10 dari 31 anak yang mengalami sesak napas setelah mengonsumsi susu sapi.

### 5.1.2 Deskripsi Gejala Pada Saluran Pencernaan

Gejala pada saluran pencernaan dapat diindikasikan berdasarkan mual muntah, sakit perut, dan diare. Apabila anak-anak dengan riwayat alergi susu sapi mengalami salah satu indikasi tersebut maka dapat dikatakan bahwa mengalami alergi dengan gejala pada saluran pencernaan. Untuk mengetahui jumlah anak yang mengalami indikasi gejala pada saluran pencernaan dapat diketahui dengan menggunakan *bar chart* sebagai berikut:

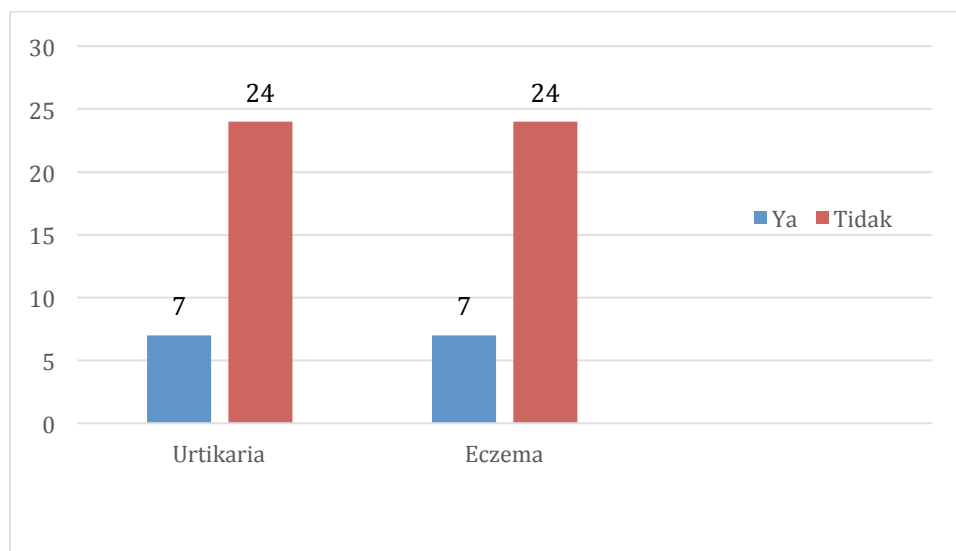


**Gambar 5.2** Jumlah Anak dengan Gejala pada Saluran Pencernaan

Berdasarkan Gambar 5.2 dapat diketahui bahwa mayoritas anak dengan alergi susu sapi tidak mengalami gejala pada saluran pencernaan. Hal ini terlihat dari hanya 3 dari 31 anak yang mengalami mual muntah, 5 dari 31 anak mengalami diare, dan tidak ada yang mengalami sakit perut.

### 5.1.3 Deskripsi Gejala pada Kulit

Gejala pada kulit dapat diindikasikan berdasarkan gatal, bentol merah, dan kulit kering. Apabila anak-anak dengan riwayat alergi susu sapi mengalami salah satu indikasi tersebut maka dapat dikatakan bahwa mengalami alergi dengan gejala pada kulit. Untuk mengetahui jumlah anak yang mengalami indikasi gejala pada kulit dapat diketahui dengan menggunakan *bar chart* sebagai berikut:



**Gambar 5.3** Jumlah Anak dengan Gejala pada Kulit

Berdasarkan Gambar 5.3 dapat diketahui bahwa mayoritas anak dengan alergi susu sapi tidak mengalami gejala pada kulit. Hal ini terlihat dari 7 dari 31 anak mengalami urtikaria, dan 7 dari 31 anak yang mengalami eczema.

## 5.2 Analisis Hasil Penelitian

Penelitian ini dianalisis menggunakan analisis bivariante. Uji statistik yang digunakan adalah uji *chisquare* dengan tingkat kemaknaan 5%. Analisis dilakukan untuk mengetahui apakah ada faktor yang memprovokasi munculnya gejala alergi anak terhadap susu sapi.

### 5.2.1 Tabulasi Silang antara Usia dengan Manifestasi Gejala Alergi

Tabulasi silang antara manifestasi alergi dan usia yang dibagi menjadi 2 kategori usia, yaitu  $\leq 6$  Tahun dan  $> 6$  tahun. Tabulasi silang antara usia dengan munculnya gejala alergi setelah diprovokasi susu sapi selama satu minggu dapat disajikan pada Tabel 5.2 sebagai berikut:

**Tabel 5.2** Tabulasi Silang antara Usia dengan Manifestasi Alergi

Usia	Manifestasi Alergi		Total	<i>pvalue</i>
	Tidak	Masih		
0 – 6 Tahun	11	9	20	0,041
> 6 Tahun	10	1	11	
Total	21	10	31	

Berdasarkan Tabel 5.2 dapat diketahui bahwa dari 20 pasien dengan usia 0 – 6 Tahun sebanyak 11 anak tidak mengalami alergi setelah diprovokasi susu sapi selama 1 minggu dan 9 anak masih mengalami alergi. Sedangkan dari 11 pasien dengan usia >6 tahun, 10 anak tidak mengalami alergi setelah diprovokasi susu sapi selama 1 minggu atau bisa dibilang sudah mengalami toleransi susu sapi. Hasil uji chisquare diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,041. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

**BAB 6****PEMBAHASAN****6.1 Pengaruh Usia Terhadap Manifestasi Alergi Pada Anak Dengan Riwayat Alergi Susu Sapi**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 20 pasien dengan usia 0 – 6 Tahun sebanyak 11 anak tidak mengalami alergi setelah diprovokasi susu sapi selama 1 minggu dan 9 anak masih mengalami alergi. Sedangkan dari 11 pasien dengan usia >6 tahun, 10 anak tidak mengalami alergi setelah diprovokasi susu sapi selama 1 minggu. Hasil uji chisquare diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,041. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo. Berdasarkan perjalanan penyakit, usia turut berperan dalam menentukan prevalensi derajat keparahan alergi (Endaryanto, 2014). Pada anak-anak, gejala alergi mulai timbul pada usia satu tahun, dan berkembang hingga usia sekolah, kemudian membaik ketika memasuki usia remaja. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Skripak et al pada tahun 2007 di Amerika ditemukan bahwa dari 807 anak dengan riwayat alergi susu sapi, toleransi terjadi pada anak usia 4 tahun sebanyak 19%, pada usia 8 tahun sebanyak 42%, pada usia 12 tahun sebanyak 64%, dan pada usia 16 tahun sebanyak 79%. Pada penelitian tahun 2013 di Turki oleh Yavuz et al juga ditemukan bahwa dari 148 anak dengan riwayat alergi susu sapi, toleransi terjadi pada anak usia 2 tahun sebanyak 20%, pada usia 4 tahun sebanyak 34% dan pada usia 6 tahun 39%. Untuk mekanisme berkembangnya toleransi klinis pada anak sendiri belum sepenuhnya ditemukan karena beberapa faktor bisa menjadi terlibat dalam perkembangan toleransi pada masing-masing individu.

## 6.2 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa hambatan yaitu tidak diketahui riwayat ASI dari pasien yang bisa mempengaruhi manifestasi gejala alergi susu sapi, kemudian tidak diketahui juga riwayat imunoterapi yang sudah dilakukan di RSUD dr. Soetomo, serta banyaknya faktor lain yang tidak dapat dimasukkan dalam penelitian ini mengingat toleransi itu sendiri sangat kompleks.



## **BAB 7**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Kesimpulan**

Terdapat pengaruh usia terhadap toleransi susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### **7.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian adalah untuk penelitian selanjutnya perlu menambahkan variabel lain yang belum dimasukkan dalam penelitian ini seperti riwayat ASI, imunoterapi yang digunakan dan sebagainya yang dapat mempengaruhi hasil dari usia toleransi pasien tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akdis CA. 2012. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nature Medicine.*;18(5):736–749.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R. 2004. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.*;199:1567–1575.
- Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, et al. 2009. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health.*;45:481–486.
- Endaryanto, Anang. 2014. Implikasi Klinis Immunologi Alergi Dalam Manajemen Anak Alergi. Surabaya: Airlangga University Press
- Arefieva, AS, Smoldovskaya, OV, Tikhonov, 2016, 'Allergy and autoimmunity: Molekular diagnostics, therapy, and presumable pathogenesis', AA Vol 51(2017) N 2 p. 194-204; DOI 10.1134/S0026893317020030
- Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. 2007. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergynet.*;62:334–335.
- Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, et al. 2005. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation.
- Du Toit G. 2007. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.*;18:455–463.
- Duez C, Gosset P, Tonnel AB. 2006. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur J Dermatol.*;16:12–16.
- Feigenberg-Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, Eisenstein EM. 2007. Cricopharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy. *Allergy.*;62:87–88.
- Fox AT, Thomson M. 2007. Adverse reaction to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health.* 17:7;288 –294.

- Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. 2013. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.;131(1):180.e3–186.e3.
- Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. 1986. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. 1;109:270–276.
- James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. 2011. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.;127(2):509.e5–516.e5.
- Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. 2004. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *Journal of Experimental Medicine*.;199(12):1679–1688.
- Killig C, Werfel T. 2008. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep*.;8:209–214.
- Kostadinova AI, Willemsen LE, Knippels LM, Garssen J. 2013. Immunotherapy—risk/benefit in food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*.
- Lieberman P. 2005. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*.;95:217–226.
- Lifshitz C. 2005. Alergy to cow milk. *J.Ped. Neonatal*.;2:1-7.
- Matondang CS, Soepriyadi M, SetiabudiawanS, 2010. Urtikaria angioedema. : Putera, Azwin Mengindra., 2016, "Kesesuaian Gejala Klinis dengan Uji Tusuk Kulit dan Uji Provokasi Makanan pada Reaksi Simbang Terhadap Makanan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya"
- Moon, TC, Befus, AD, Kulka, M, 2014, Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved.
- Morinville V, Bernard C, Forget S. 2004. Foveolar hyperplasia secondary to cow's milk protein hypersensitivity presenting with clinical features of pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*.;39:E29–E31.
- Munasir, Z, Siregar, sp, Suyoko HEMI), Kumiaty, M, Evalina, R, Palupi, RD, 2007, 'FAKTOR YANG DIDUGA MENJADI RESIKO PADA ANAK 38 DENGAN RINITIS ALERGI DI RSUD DR. MANGUNKUSUMO JAKARTA. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. XXIII, NO.3, Desember 2007

- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, et al. 2007. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergy and clinical immunology. *Allergy*.;62: 857– 871.
- Nicolaou N, e. (2014). *Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children*. - *PubMed* - *NCBI*. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Diakses dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450449>
- Oyefara BI, Bahna SL. 2007. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.*;28:64–66.
- Ramirez DA, Bahna SL. 2009. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*.;7:4–5.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. 2005. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol.*;116:31–37.
- Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. 2009. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem*. Jul 5.
- Romagnani S. 2004. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*.;112:352–363.
- Rook GA, Brunet LR. 2005. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*.;54:317–320.
- Sampson HA. 1999. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin Immunol*;103:7 17 -28.
- Sampson HA. 2004. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.*; 113:805– 819.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr., Bock SA, et al. 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report–Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.*;117:391–397.
- Santoso H, 2010. Asma Bronkial. Dalam : Putera, Azwin Mengindra., 2016, "Kesesuaian Gejala Klinis dengan Hasil Uji Tusuk Kulit dan Uji Provokasi Makanan pada Reaksi Sempang Terhadap Makanan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya"

- Savilahti EM, Savilahti E. 2013. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*.;24(2):114–121.
- Schouten B, van Esch BCAM, Kormelink TG, et al. 2011. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*.;22(5):537–542.
- Sicherer SH. 2005. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*.;115:149–156.
- Smolinska S, e. (2014). *Histamine and gut mucosal immune regulation*. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov.
- Skrupak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. 2007. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*;120:1172-7.
- Spergel JM, Fiedler J. 2005. Food Allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*.;25:149 –167.
- Sukmawati, Santoso H. Suandi IKG, 2005. Manifestasi gastrointestinal akibat alergi makanan. *Sari Pediatri*; 7(3): 132-5
- Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M, Ebisawa M. 2006. Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder). *Alerugi*.;55:1400–1408.
- Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. 2004. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol*.;113:932–939.
- Van der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, et al. 2007. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*.;317(5844):1554–1557.
- Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. 2009. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.;123(4):789.e20–789.e20.. .
- Wistiani, Notoatmojo H, 2011. 'Hubungan Paparan Alergen terhadap Kejadian Alergi pada Anak' *Sari Pediatri*; 12(3):185-90

## LAMPIRAN

## Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(" ETHICAL CLEARANCE ")**

0743/KEPK/X/2018

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI  
SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA  
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

**" Waktu Usia Toleransi terhadap Susu Sapi pada Anak dengan Riwayat Alergi Susu  
Sapi (ASS) "**

**PENELITI UTAMA : Azwin Mengindra Putera, dr., Sp.A (K)**

**PENELITI LAIN : 1. Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK (K), MQIH  
2. Lailita Ramadhianty**

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

**Berlaku dari : 24/10/2018 s.d 24/10/2019**

**Surabaya, 24 October 2018**

**KETUA**

**(Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An, KIC,KAP)**

**NIP. 19511007 197903 1 002**

***\*) Sertifikat ini dinyatakan sah apabila telah mendapatkan stempel asli dari Komite Etik  
Penelitian Kesehatan***

**Lampiran 2. Information For Consent**

**FORM INFORMATION FOR CONSENT**



**PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO**  
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Telp. 5501111  
SURABAYA 60286



Penjelasan Penelitian untuk Disetujui (*Information for consent*)

Nama Peneliti : Lailita Ramadhianty  
Alamat : Jl. Dharmahasada 4 no. 11, Surabaya  
Judul Penelitian : Waktu usia toleransi terhadap susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS)

A. Tujuan penelitian & penggunaan hasilnya

Mengetahui waktu usia toleransi terhadap susu sapi pada anak dengan riwayat alergi susu sapi (ASS) di poli alergi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya

B. Manfaat bagi peserta penelitian

Memberikan tambahan kajian informasi ilmiah mengenai waktu usia toleransi anak penderita alergi susu sapi (ASS).

C. Metode dan prosedur kerja penelitian

Observasional analitik dengan survey (kuisisioner)

D. Resiko yang mungkin timbul

-

E. Efek samping penelitian

-

F. Tindak lanjut jika terjadi insiden saat dilaksanakan penelitian

-

A. Jaminan kerahasiaan

Ada

B. Hak untuk menolak menjadi subyek penelitian

Ada

C. Partisipasi berdasarkan kesukarelaan dan hak untuk mengundurkan diri

Ada

D. Subjek dapat dikeluarkan dari penelitian

Bila anda tidak mentaati instruksi yang diberikan oleh para peneliti, anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini

E. Hal-hal lain yang perlu diketahui, misalnya: penggunaan bahan biologik sisa, sumber biaya penelitian, manfaat setelah penelitian selesai, nama dan alamat / telpon kontak yang biasa dihubungi setiap waktu, dll

No. telpon: 081259660696

F. Ganti rugi/kompensasi subyek penelitian

-

Surabaya,

Yang menerima penjelasan

Yang memberi penjelasan

(Nama Subjek Penelitian)

(Lailita Ramadhanty)

Saksi I

Saksi II

(Pihak dari Subjek Penelitian)

(Pihak peneliti)

☐

☐



**Lampiran 3. Informed Consent**

☐

**FORM INFORMED CONSENT**

☐

**LEMBAR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN (*Informed consent*)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama ibu/wali : .....

Nama anak : .....

Umur anak : .....

Alamat : .....

No. Telp : .....

Sesudah mendengarkan penjelasan yang diberikan dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan :

**PERSETUJUAN**

Mengikuti penelitian sebagai subyek penelitian dengan judul penelitian “**Waktu Usia Toleransi terhadap Susu Sapi pada Anak dengan Riwayat Alergi Susu Sapi (ASS).**”

dan sewaktu-waktu saya berhak mengundurkan diri.  
Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, .....  
Yang Membuat Pernyataan

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)☐

☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐

☐

**Lampiran 4. Kuesioner Penelitian**

Kuisisioner		
1. Nama Anak	:	
2. Nama Ibu	:	
3. Tempat, Tanggal lahir anak	:	
4. Usia anak	:	
5. Jenis kelamin	:	P/L
6. Gejala yang timbul setelah minum susu sapi:		
Saluran napas	Saluran cerna	Kulit
Pilek	Mual, muntah	Kulit kering&gatal
Sesak napas	Sakit perut	Bentol kemerahan
Batuk	Diare	
7. Gejala diatas muncul mulai usia berapa? .....		
8. Apakah sudah dicoba untuk minum susu sapi lagi selama 1 minggu(uji provokasi) ? Ya, sudah/Tidak, belum.		
9. Hasil provokasi, apakah sudah tidak ada gejala? Ya, sudah tidak ada gejala/Tidak, masih muncul gejala		

Lampiran 5. Data Penelitian

usia	jenis kelamin		Gejala								gejala muncul	apakah sudah dilakukan	hasil provokasi
	L	P	saluran napas			saluran pencernaan			kulit		usia	provokasi susu sapi slm 1 mgg?	sudah tidak ada gejala?
			pilek	sesak napas	batuk	mual muntah	sakit perut	diare	urtikaria	eczema		Ya/tidak	Ya/Tidak
5	1		1	0	1	0	0	0	0	0	3th	Ya	Masih
7		1	1	0	1	0	0	0	0	0	1bulan	Ya	Tidak
5	1		0	0	0	0	0	0	1	1	3bulan	Ya	Masih
8		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0bulan	Ya	Tidak
4		1	1	1	1	0	0	0	0	0	1th	Ya	Masih
3		1	0	0	0	0	0	0	1	1	14bulan	Ya	Masih
3		1	1	1	1	0	0	0	0	0	2th	Tidak	Masih
5	1		0	0	1	0	0	0	0	0	2bulan	Ya	Tidak
5		1	0	0	1	0	0	0	0	0	3th	Ya	Tidak
6	1		0	0	0	0	0	1	0	0	1bln	Ya	Tidak
7	1		1	0	1	0	0	0	0	0	5bln	Ya	Tidak
4	1		1	1	1	0	0	0	0	0	2th	Tidak	Tidak
2	1		1	0	1	0	0	0	1	1	0bulan	Ya	Tidak
8	1		1	0	1	0	0	0	0	0	3bulan	Tidak	Masih
6		1	1	1	1	0	0	0	1	1	1th	Ya	Tidak
5	1		0	0	1	1	0	0	0	0	5th	Ya	Masih
12	1		0	0	1	0	0	0	0	0	1th	Ya	Tidak

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

7	1		0	1	1	0	0	0	0	0	2th	Ya	Tidak
4		1	0	0	0	0	0	1	0	0	1th	Ya	Tidak
4		1	1	0	1	0	0	1	0	0	1th	Ya	Tidak
13		1	1	0	0	0	0	1	1	1	5bulan	Ya	Tidak
3	1		1	0	1	0	0	0	1	1	2th	Ya	Masih
10	1		0	0	1	0	0	0	0	0	1th	Ya	Tidak
9	1		0	0	1	0	0	0	0	0	2th	Ya	Tidak
3	1		1	1	1	1	0	0	1	1	3bulan	Ya	Tidak
3		1	1	0	1	0	0	0	0	0	2th	Ya	Tidak
2	1		1	1	1	0	0	0	0	0	1th	Tidak	Masih
6	1		0	0	0	0	0	1	0	0	2th	Ya	Tidak
12	1		1	1	1	0	0	0	0	0	3bulan	Ya	Tidak
6	1		1	1	1	0	0	0	0	0	11hari	Ya	Masih
7	1		0	1	1	1	0	0	0	0	5th	Ya	Tidak

**Lampiran 6. Output Analisis**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
kategori * Masih_muncul_Gejala	31	100,0%	0	,0%	31	100,0%

**kategori \* Masih\_muncul\_Gejala Crosstabulation**

Count

	Masih_muncul_Gejala		Total
	Tidak	Masih	Tidak
kategori <6 tahun	11	9	20
>6 tahun	10	1	11
Total	21	10	31

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,188(b)	1	,041	,055	,046
Continuity Correction(a)	2,706	1	,100		
Likelihood Ratio	4,758	1	,029		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4,053	1	,044		
N of Valid Cases	31				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,55.