

Imunopatogenesis dan Implikasi Klinis Alergi Makanan pada Dewasa

Alexander Kam¹, Raveinal²

Abstrak

Alergi makanan adalah gangguan kesehatan yang timbul akibat respon imun spesifik terhadap makanan. Prevalensi alergi makanan pada anak adalah 6%, sementara pada dewasa 3 – 4%. Strategi pencegahan alergi makanan yang belum optimal menjadi salah satu penyebab insiden yang terus meningkat. Imunopatogenesis pada alergi makanan melibatkan reaksi antara alergen dengan antibodi yang dimediasi oleh immunoglobulin E, non-immunoglobulin E, atau kedua-duanya. Implikasi klinis alergi makanan pada dewasa bisa mengenai sistem gastrointestinal, kutaneus, respirasi, dan sistemik. Standar baku emas diagnosis alergi makanan adalah oral food challenge. Tatalaksana yang paling tepat adalah menghindari faktor pencetus. Terapi spesifik dan nonspesifik terhadap alergen dapat diberikan walaupun masih dalam perdebatan.

Kata kunci: Alergi makanan, imunopatogenesis, implikasi klinis

Abstract

Food allergy is a health disorder arising from a specific immune response to food. The prevalence of food allergies in children is 6%, while in adults 3 - 4%. The strategy of preventing food allergies that has not been optimal is one of the causes of the increasing incidence. Immunopathogenesis in food allergies involves the reaction between allergens and antibodies mediated by immunoglobulin E, non-immunoglobulin E, or both. Clinical implications of food allergies in adults can affect the gastrointestinal, cutaneous, respiratory and systemic systems. The gold standard for food allergy diagnosis is an oral food challenge. The most appropriate management is to avoid the trigger factor. Specific and nonspecific therapies for allergens can be given even though they are still in debate.

Keywords: Food allergy, immunopathogenesis, clinical implications

Affiliasi penulis : 1 Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. M. Djamil Padang/ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2 Subbagian Alergi Imunologi, Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. M. Djamil Padang/ Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Korespondensi: Alexander Kam. E-mail: alexander_kam@yahoo.com

PENDAHULUAN

Alergi makanan adalah gangguan kesehatan yang timbul akibat respon imun spesifik terhadap makanan. Alergi makanan bisa mengenai semua kelompok usia dengan prevalensi pada anak lebih besar daripada dewasa. Alergi makanan pada dewasa bisa timbul akibat alergi pada masa kanak-kanak yang persisten atau muncul pertama kali pada saat dewasa.^{1,2,3}

Alergi makanan adalah gangguan kesehatan yang timbul akibat respon imun spesifik yang muncul akibat paparan dari makanan. Penting untuk membedakan alergi makanan dengan reaksi simpang terhadap makanan yang tidak dimediasi oleh imun. Reaksi simpang yang tidak diklasifikasikan sebagai alergi makanan termasuk intoleransi makanan yang sekunder terhadap gangguan metabolik (contoh: intoleransi laktosa), reaksi terhadap kontaminasi yang toksik (contoh: histamin yang dihasilkan oleh ikan scromboid yang dikontaminasi oleh Salmonella) atau

komponen makanan yang aktif secara farmakologis (contoh: kafein pada kopi yang membuat berdebar-debar).^{4,5,6}

Prevalensi alergi makanan pada anak adalah 6%, sementara pada dewasa 3 – 4%. Pada anak, makanan yang paling sering menyebabkan alergi adalah susu sapi, telur ayam, susu kedelai, kacang, gandum, ikan, dan *shellfish*. Alergi terhadap kacang, ikan, dan *shellfish* bertahan hingga dewasa. Lebih lanjut, prevalensi alergi makanan tampak berlipat ganda atau bahkan meningkat 4 kali lipat sejak 15 tahun terakhir di Amerika Serikat, Inggris, dan Cina.^{1,3}

Toleransi oral yang tidak berkembang atau terganggu menyebabkan terjadinya respon alergi terhadap alergen yang terdapat pada makanan yang dikonsumsi. Respon alergi tersebut bisa dimediasi oleh immunoglobulin E (IgE), non-IgE, atau campuran yang bisa menimbulkan gejala pada beberapa organ, sistem organ, bahkan sistemik pada seluruh tubuh. Variasi gejala pada alergi makanan sangat luas dan tergantung dengan mekanisme dan organ yang dikenai. Contoh gejala tersebut dimulai dari reaksi alergi ringan seperti gatal, hingga reaksi alergi sistemik berupa anafilaksis. Alergi makanan merupakan penyebab anafilaksis yang paling sering, yaitu sebesar 30%. Makanan yang paling sering menyebabkan anafilaksis adalah kacang dan tree nut. Setiap tahunnya, diperkirakan 200 kematian di

Amerika Serikat disebabkan oleh reaksi anafilaksis yang ditimbulkan oleh alergi makanan.^{1,5,7}

Meningkatnya morbiditas dan mortalitas kasus ini menyebabkan diagnosis yang akurat dan tatalaksana yang tepat sangat dibutuhkan. Strategi pencegahan alergi makanan yang belum optimal bisa menjadi salah satu penyebab insiden yang terus meningkat. Penelitian-penelitian dilakukan untuk menemukan pilihan alat diagnostik yang tepat untuk menentukan alergen yang mencetuskan alergi tersebut. Sampai saat ini, *oral food challenge* (OFC) masih menjadi baku emas diagnostik alergi makanan, walaupun memiliki risiko memicu terjadinya anafilaksis pada pasien. Perkembangan modalitas terapi juga menjadi hal yang terus disempurnakan. Tatalaksana yang paling tepat untuk alergi makanan adalah menghindari alergen pencetusnya, namun karena prevalensinya ditemukan meningkat terus setiap tahun menyebabkan kebutuhan akan modalitas terapi untuk mencegah terjadinya reaksi alergi, terutama anafilaksis. Edukasi mengenai penatalaksanaan awal terhadap alergi makanan, seperti epinefrin autoinjeksi, menjadi salah satu cara untuk menurunkan angka mortalitas yang disebabkan oleh alergi makanan. Hingga saat ini, terapi yang sedang dikembangkan adalah terapi spesifik dan nonspesifik terhadap alergen.^{1,2,8}

Melalui tinjauan kepustakaan ini, Penulis mencoba mengulas tentang imunopatogenesis alergi makanan pada dewasa dan implikasi klinis yang terjadi berdasarkan organ yang dikenainya. Dengan memahami hal tersebut, diagnosis alergi makanan dapat segera ditegakkan dan diharapkan bisa ditatalaksana dengan baik sehingga dapat membantu menurunkan morbiditas dan mortalitas dari alergi makanan.

IMUNOPATOGENESIS ALERGI MAKANAN

Respon imun, baik nonspesifik maupun spesifik pada umumnya menguntungkan bagi tubuh, berfungsi protektif terhadap infeksi atau pertumbuhan kanker. Namun, respon tersebut dapat pula menimbulkan hal yang tidak menguntungkan bagi tubuh berupa penyakit yang disebut dengan reaksi alergi atau hipersensitivitas. Hipersensitivitas adalah peningkatan reaktivitas atau sensitivitas terhadap antigen yang pernah dipajankan atau dikenal sebelumnya. Reaksi hipersensitivitas terdiri atas berbagai kelainan yang heterogen yang dapat dibagi berdasarkan klasifikasinya.⁹

Beberapa penelitian berbagai negara memperlihatkan peningkatan angka kejadian dari alergi makanan. Pencegahan alergi makanan melalui penghindaran alergen selama masa kehamilan, menyusui, dan anak-anak diketahui efektif untuk mencegah alergi, walaupun data epidemiologi yang mendukung hal ini masih sedikit. Namun, penghindaran alergen tampaknya gagal menurunkan alergi makanan yang dimediasi oleh IgE.^{8,9}

Riwayat Keluarga dan Genetik

Seseorang akan mengalami peningkatan risiko mengalami alergi makanan sebanyak tujuh kali lipat jika orang tua atau saudaranya mengalami alergi. Pada kembar monozigot, seorang anak memiliki kemungkinan 64% menderita alergi makanan jika kembarannya juga menderita hal yang sama. Faktor genetik menjadi faktor predisposisi terjadinya alergi makanan.^{8,10}

Alergi maternal merupakan faktor risiko terjadinya alergi. Namun, belum ada bukti yang jelas transmisi maternal dapat menyebabkan anak rentan mengalami alergi. Paparan antigen pada masa kehamilan yang menyebabkan anak mengalami alergi juga masih menjadi kontroversi. Sebagai tambahan, paparan bakteri terhadap tikus yang hamil mencegah pembentukan fenotip alergi sehingga menimbulkan pemikiran akan adanya efek protektif paparan mikroba pada tahap awal kehidupan, yang dinamakan dengan *hygiene hypothesis*. Kurangnya paparan terhadap agen infeksi, flora usus, dan parasit pada masa anak-anak meningkatkan kerentanan menderita alergi.^{11,12}

Pemberian antibiotik pada tahun pertama kehidupan berhubungan dengan eksema. Pemberian antibiotik berhubungan dengan kolonisasi bakteri pada usus di tahun-tahun awal pertumbuhan. Pemberian antibiotik juga akan menyebabkan perubahan respon sistem imun terhadap alergen pada usus.¹³

Pemberian ASI memberikan efek protektif terhadap infeksi melalui transfer antibodi maternal dan kandungan ASI yang mempengaruhi usus anak sehingga mencegah beberapa kelainan alergi. Lama pemberian ASI juga berpengaruh. Pemberian ASI dibawah 3 bulan memberikan efek protektif yang lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian ASI selama 9 bulan.¹³

Polimorfisme gen, seperti pada interleukin (IL)-10 berhubungan dengan alergi makanan, namun penelitian yang lebih lanjut pada populasi yang berbeda dibutuhkan. Interleukin-10 merupakan sitokin yang penting dalam pembentukan IgE. Selain itu, IL-10 juga beraksi sebagai sitokin immunosupresif dengan menekan aksi sitokin dari T-helper (TH) 1. Hal ini menyebabkan keseimbangan sitokin TH1 dan TH2 terganggu sehingga menyebabkan timbulnya respon alergi.^{8,14,15}

Pemikiran bahwa sensitisasi alergi terhadap makanan melalui paparan oral dan pencegahan alergi makanan yang paling tepat dengan membatasi diet mulai dipertanyakan. Hal ini disebabkan karena sensitisasi alergi terhadap makanan bisa melalui sensitisasi kutan dosis rendah. Pemikiran ini dinamakan *dual-allergen exposure hypothesis*. Mutasi loss-of-function dari FLG, gen yang mengkode filaggrin (*protein barrier* pada epitel), meningkatkan risiko dermatitis atopi dan alergi lain, termasuk alergi kacang.^{6,8,11}

Etnis

Alergi makanan terlihat lebih sering pada populasi kulit hitam non-Hispanik dibandingkan dengan

populasi kulit putih. Prevalensi alergi terhadap udang pada kulit hitam non-Hispanik adalah 2,3%, sementara pada kulit putih 0,3%.⁶

Penemuan ini bisa terjadi karena pengenalan dan diagnosis yang terlambat pada etnik yang minoritas. Pada sebuah penelitian, alergi makanan ditemukan meningkat secara signifikan pada populasi Hispanik. Alergi makanan juga meningkat pada jenis kelamin laki-laki, ras Asia dan kulit hitam.^{6,8}

Perubahan Diet

Penurunan konsumsi lemak hewani dan peningkatan konsumsi mentega berhubungan dengan peningkatan kejadian alergi makanan. Hipotesis yang muncul dari penemuan ini adalah peningkatan konsumsi asam lemak omega-6 *polyunsaturated*, seperti asam linoleat, penurunan konsumsi asam lemak omega-3 *polyunsaturated* yang terdapat pada minyak ikan. Asam lemak omega-6 menyebabkan produksi prostaglandin E2 (PGE2), dimana asam lemak omega-3 menghambat sintesisnya. PGE2 menurunkan produksi interferon- γ (IFN- γ) oleh limfosit T, yang kemudian meningkatkan produksi IgE oleh limfosit B. Namun, sebuah penelitian metaanalisis menyimpulkan bahwa suplementasi omega 3 dan omega 6 tidak memainkan peran yang penting dalam strategi pencegahan sensitisasi kelainan alergi.^{6,8,16}

Hipotesis antioksidan menjelaskan penurunan konsumsi buah dan sayur segar meningkatkan risiko alergi makanan. Namun, penurunan konsumsi antioksidan meningkatkan kerentanan terhadap alergi makanan. Namun, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menjelaskan hubungan antioksidan dengan alergi makanan.^{6,8}

Data epidemiologi menunjukkan bahwa defisiensi vitamin A dan vitamin D meningkatkan kejadian alergi. Vitamin A dapat menghambat respon alergi melalui pembentukan sel T regulator. Vitamin D dikaitkan dengan paparan sinar matahari, sehingga bayi yang lahir pada musim dingin memiliki risiko menderita alergi makanan yang lebih tinggi. Konsumsi vitamin D pada masa kehamilan berhubungan dengan penurunan risiko alergi makanan pada bayi.^{6,8,16}

Gangguan pada fungsi pencernaan dari lambung mempengaruhi alergenitas protein makanan yang dikonsumsi. Peningkatan risiko sensitisasi makanan tampak pada penggunaan obat penurun keasaman lambung pada pasien dengan ulkus lambung.^{6,11,17}

Alergen Makanan

Sebanyak 399 alergen makanan yang dikenal, hanya 71 dari 14.831 protein, atau hanya 0,5%, protein yang ditemukan, dan beberapa alergen makanan tersebut memiliki karakteristik yang mirip. Potensi alergenik ditentukan oleh stabilitas selama persiapan dan pencernaan makanan, glikosilasi protein, kemampuan berikatan dengan lemak yang melindunginya dari degradasi dan meningkatkan

absorpsinya di saluran pencernaan, atau kemampuan untuk merangsang respon imun *innate*.^{1,2}

Secara fungsional, berdasarkan kemampuan untuk menginduksi sensitisasi alergenik pada saluran cerna, protein makanan dibagi menjadi alergen makanan kelas I dan kelas II. Alergen makanan kelas I merupakan glikoprotein larut air, yang memiliki berat molekul 10 – 70 kiloDalton (kD) dan stabil terhadap panas, asam, dan protease. Alergen makanan kelas II tidak memiliki kemampuan mensensitisasi saluran cerna tetapi menjadi alergenik ketika menjadi alergen inhalasi. Belum ada profil fisikokimia dari alergen makanan kelas II yang cukup jelas.^{1,2,4}

Karbohidrat yang terdapat pada makanan bisa menginduksi respon IgE. Hal ini disebabkan karena karbohidrat memiliki homologi struktur dengan protein sehingga terjadi reaksi silang. Bromelain disebut sebagai antigen makanan pertama yang memiliki oligosakarida dengan 2 struktur yang tidak ditemukan pada glikoprotein mamalia, yaitu galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) dan xylose. α -Gal bisa menyebabkan anafilaksis yang fatal. Oligosakarida α -Gal diekspresikan oleh sel dan jaringan pada mamalia nonprimata. α -Gal berpotensi sebagai alergen makanan, seperti sapi dan babi atau sebagai alergen inhalasi, seperti kucing dan anjing. Antibodi IgE terhadap α -Gal berhubungan dengan anafilaksis yang delayed, yang muncul 3 – 6 jam setelah konsumsi daging mamalia yang mengandung α -Gal.^{1,6}

Homologi struktural yang dimiliki oleh alergen menyebabkan reaksi silang imunologi dan klinis. Pada pasien yang alergi terhadap makanan seperti ikan, bisa mengalami alergi terhadap jenis ikan yang lain. Begitu juga dengan sindrom *pollen-food*. Pada sindrom ini, *pollen* mengalami reaksi silang terhadap protein makanan yang dikonsumsi sehingga bisa mencetuskan reaksi alergi.^{1,6}

Imunopatogenesis Sensitisasi Antigen

Traktus gastrointestinal memproses makanan yang dikonsumsi ke dalam bentuk yang bisa diserap dan digunakan untuk energi dan pertumbuhan sel. Hal ini membutuhkan sistem imun intestinal untuk membedakan protein asing yang berbahaya dan tidak. Terdapat beberapa faktor imunologis dan non-immunologis yang bisa menghancurkan dan menghambat antigen memasuki pembuluh darah. Pentingnya pencernaan makanan dijelaskan oleh *bovine serum albumin* (BSA) yang ditoleransi oleh tubuh ketika dikonsumsi secara oral atau diletakkan di ileum. Namun, BSA yang tidak dicerna bisa ditoleransi ketika dikonsumsi secara oral namun bersifat imunogenik ketika diletakkan di ileum. Konsentrasi *secretory immunoglobulin A* (sIgA) yang relatif rendah pada intestinal neonatus dan jumlah protein yang dikonsumsi cukup banyak menjadi faktor risiko alergi makanan yang tinggi pada sistem imun yang berhubungan dengan usus yang imatur.^{1,2,4}

Meskipun terdapat evolusi *barrier* mukosa yang berlapis pada traktus gastrointestinal, hanya sekitar 2% antigen makanan yang dikonsumsi yang diabsorpsi dan ditransportasikan ke seluruh tubuh dalam proses imunologis, walaupun melalui usus yang matang.^{1,2}

Pada anak dan dewasa yang normal, antigen makanan yang menembus traktus gastrointestinal dan masuk ke sirkulasi tidak mengalami gejala karena tubuh mengembangkan toleransi terhadap antigen yang dikonsumsi. Pada jaringan mukosa, antigen biasanya merupakan imunogen yang jelek sehingga menginduksi keadaan tidak responsif yang disebut toleransi oral. Toleransi oral adalah kondisi tidak respon secara imunologis terhadap antigen yang diinduksi oleh konsumsi sebelumnya. Tidak responnya sel T terhadap protein makanan yang dikonsumsi disebabkan oleh 3 mekanisme, yaitu delesi sel T, anergi sel T, atau induksi sel T regulator. Pada manusia, anergi dan induksi sel T regulator tampaknya lebih relevan daripada delesi klonal.^{1,2}

Konsentrasi IgG, IgM, dan imunoglobulin A (IgA) spesifik makanan serum yang rendah biasanya ditemukan pada individu normal. Semakin muda anak diberikan antigen makanan pada dietnya, semakin awal respon antibodinya terjadi. Setelah pemberian susu sapi, kadar IgG spesifik terhadap protein susu meningkat pada bulan pertama, mencapai puncak setelah beberapa bulan, dan kemudian menurun, walaupun protein tersebut terus dikonsumsi. Individu dengan kelainan inflamasi pada gastrointestinal sering memiliki kadar IgG dan IgM spesifik terhadap makanan yang tinggi. Peningkatan kadar antibodi spesifik terhadap makanan (bukan IgE) diakibatkan oleh peningkatan permeabilitas gastrointestinal terhadap antigen makanan.^{1,4}

IgE-mediated Food Allergy

Gambaran reaksi alergi makanan yang jelas adalah yang melibatkan IgE yang berikatan dengan reseptor FcεRI yang berafinitas tinggi pada sel mast dan basofil dan FcεRI yang berafinitas rendah pada makrofag, monosit, limfosit, dan trombosit.^{1,18}

Reaksi alergi yang dimediasi IgE berhubungan dengan gejala yang bervariasi, yaitu generalisata (hipotensi, syok), kutan (urtikaria, angioedema, bercak seperti morbili yang gatal), oral dan gastrointestinal (gatal dan sembab pada bibir, lidah, palatum, edema laring, muntah, diare), dan sistem respirasi (kongesti nasal, edema faring, mengi).^{1,4}

Pada reaksi gastrointestinal yang dimediasi IgE, pada endoskopi ditemukan vasodilatasi lokal, edema, sekresi mukus, dan petekie. Peningkatan PGE₂ dan prostaglandin F₂(PGF₂) pada feses dan serum ditemukan pada pasien alergi makanan yang mengalami diare. Dermatitis atopi dan hiperaktivitas saluran pernafasan kronik melibatkan aktivasi tipe sel lain seperti eosinofil melalui mekanisme yang dimediasi IgE.^{1,2,4}

Non-IgE-mediated Food Allergy

Alergi makanan yang tidak dimediasi oleh IgE (cell-mediated) jarang terjadi dan merupakan hasil dari pembentukan sel T yang bereaksi langsung terhadap protein tersebut, menyebabkan pelepasan mediator yang menimbulkan respon inflamasi (contoh: inflamasi eosinofilik) dan dapat menyebabkan kondisi penyakit subakut dan kronik yang bervariasi. Tipe reaksi ini biasanya mengenai traktus gastrointestinal dan kulit, contohnya adalah enterokolitis dan proktitis yang diinduksi oleh protein, gangguan *celiac* dan dermatitis herpetiformis yang berhubungan dengannya.⁵

Reaksi hipersensitivitas tipe II terjadi ketika antibodi yang spesifik berikatan dengan antigen atau haptan pada permukaan jaringan yang menginduksi aktivasi komplemen. Pada reaksi hipersensitivitas tipe III, kompleks imun terbentuk akibat interaksi IgG, IgA, atau IgM terhadap β-lactoglobulin yang ditemukan 1 – 3 jam setelah konsumsi susu. Hipersensitivitas tipe IV dan *delayed type IV* memiliki peran dalam alergi makanan yang memiliki onset gejala beberapa jam setelah konsumsi alergen makanan.^{1,2}

Hingga saat ini, mekanisme non-IgE-mediated *food allergy* belum terlalu dipahami seperti pada IgE-mediated food allergy. Penjelasan yang paling baik mengenai patofisiologinya adalah identifikasi sel T yang spesifik terhadap makanan pada dermatitis atopi. Sel T *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA+) ditemukan pada lesi dermatitis atopi pasien dengan alergi susu. Lesi pasien ini mengalami flare ketika diinduksi dengan konsumsi susu.^{19,20}

IMPLIKASI KLINIS ALERGI MAKANAN PADA DEWASA

Alergi Makanan Gastrointestinal

Alergi makanan IgE-mediated gastrointestinal telah dipelajari secara luas pada tikus. Terjadi peningkatan sekresi asam lambung, perlambatan pengosongan lambung, dan degranulasi sel mast dengan peningkatan kadar histamin intraluminal. Pada usus, absorpsi natrium, klorida, dan air menurun sementara kontraktilitas usus meningkat secara abnormal, yang kemudian menyebabkan diare.^{1,21}

Beberapa peneliti menggunakan gastroskopi rigid pada tahun 1930an untuk menilai reaksi alergi pada lambung. Setelah memaparkan sejumlah kecil alergen makanan pada mukosa lambung, mukosa tersebut menjadi hiperemis dan edema, dengan bintik keabu-abuan dan petekie. Penemuan ini didukung oleh penelitian yang melakukan provokasi intragastral dengan endoskopi.^{1,21}

Sindrom *pollen-food allergy*, atau juga disebut dengan sindrom alergi oral, dicetuskan oleh beberapa protein tumbuhan. Sensitisasi terhadap pollen yang terhirup merupakan mekanisme awal yang dilanjutkan dengan konsumsi makanan dari tumbuhan yang bereaksi silang terhadap pollen tersebut.^{1,21}

Diperkirakan sekitar 50 – 70% individu yang menderita alergi pollen akan mengalami sindrom *pollen-food allergy*. Aktivasi sel mast yang dimediasi

oleh IgE merangsang gatal dan angioedema pada bibir, lidah, palatum, dan tenggorokan. Makanan yang telah dimasak tidak dapat merangsang kejadian ini.^{1,21}

Alergi Makanan Kutaneus

Urtikaria dan angioedema merupakan gejala akut paling sering pada reaksi alergi, walaupun prevalensinya tidak diketahui. Hal ini disebabkan karena kebanyakan individu tidak mencari pertolongan medis atau memberi tahu dokter mengenai riwayat gejala ini. Makanan yang sering menjadi penyebab gejala ini adalah ikan, *shellfish*, *tree nuts*, dan kacang. Penelitian yang telah dilakukan pada urtikaria dan angioedema kronik (gejala bertahan lebih dari 6 minggu) melaporkan bahwa kejadian ini berkisar 2 – 4%.^{1,2}

Diagnosis ditegakkan berdasarkan IgE spesifik makanan (*skin test* atau IgE *in vitro*) dan timbulnya gejala setelah dilakukan *challenge*. Resolusi biasanya terjadi dengan eliminasi makanan yang menjadi pencetus.^{1,4}

Dermatitis kontak yang diinduksi makanan sering ditemukan pada populasi yang bekerja sebagai *food handler*, terutama *raw fish*, *shellfish*, daging, dan telur. *Patch test* sangat penting untuk menegakkan diagnosis ini.^{1,19,22}

Dermatitis herpetiformis merupakan kelainan kulit yang kronik dan *blistering skin* dengan enteropati sensitif terhadap gluten. Ini ditandai dengan bercak kronik dan *pruritic papulovesicular* yang terdistribusi secara simetris pada permukaan ekstensor dan *buttock*. Diagnosis dermatitis herpetiformis tergantung pada kehadiran lesi kulit dan tampaknya deposisi IgA pada hubungan dermal-epidermal di kulit. Eliminasi gluten dari diet dapat menghasilkan resolusi gejala kulit dan normalisasi penemuan pada intestinal setelah beberapa bulan.^{1,19,21}

Alergi Makanan Respirasi

Gejala respirasi akut yang disebabkan oleh alergi makanan menggambarkan reaksi yang dimediasi oleh IgE, sementara gejala respirasi kronik adalah campuran antara reaksi yang dimediasi oleh IgE dan non-IgE. Reaksi saluran nafas atas dan bawah bisa diprovokasi dengan *food challenge*.^{1,2,4}

Rinokonjungtivitis merupakan manifestasi klinis yang sering pada alergi makanan respirasi, namun sering disertai gejala alergi lainnya. Dalam hitungan menit hingga dua jam setelah konsumsi makanan, alergen makanan menginduksi gejala rinokonjungtivitis, termasuk eritema periokuler, gatal, kongesti nasal, bersin, dan rinorea. Sedangkan asma merupakan manifestasi klinis yang jarang dari alergi makanan. Beberapa penelitian membuktikan antigen makanan bisa memicu hiperreaktivitas bronkial.^{1,19,23}

Diagnosis alergi makanan respirasi ditegakkan dari riwayat pasien, pemeriksaan IgE spesifik makanan, dan OFC. Karena banyak faktor

yang dapat memicu mengi, diet eliminasi saja tidak cukup untuk mengatasi kelainan ini.^{1,2,4}

Food-induced Generalized Anaphylaxis

Alergi makanan merupakan penyebab paling banyak anafilaksis yang masuk ke instalasi gawat darurat di Amerika Serikat dan mencapai sepertiga kasus. Sebagai tambahan terhadap gejala kutaneus, respirasi, dan gastrointestinal yang telah dijelaskan sebelumnya, pasien dapat mengalami gejala kardiovaskuler, termasuk hipotensi, kolaps vaskuler, dan disaritmia kardiak, yang dicurigai disebabkan oleh pelepasan mediator secara masif oleh sel mast. Faktor yang berhubungan dengan beratnya reaksi termasuk adanya riwayat asma, riwayat reaksi anafilaksis sebelumnya, dan kegagalan terapi inisial.^{1,24}

Pada pasien dengan anafilaksis yang diinduksi oleh olahraga, sekitar 30 – 50% berhubungan dengan rangsangan dari makanan. *Food dependent, exercise-induced anaphylaxis* (FDEIA) timbul hanya ketika pasien melakukan olahraga 2 – 4 jam setelah konsumsi makanan, namun ketika pasien tidak melakukan olahraga, pasien dapat mengkonsumsi makanan tanpa terjadi alergi. Pasien biasanya memiliki asma dan kelainan atopi lainnya. Kelainan ini lebih banyak muncul pada wanita dan prevalensi paling tinggi pada remaja akhir hingga pertengahan 30 tahun. Mekanisme yang jelas belum diketahui, namun makanan yang sering memicu alergi ini adalah gandum, *shellfish*, buah, susu, dan ikan.^{1,24}

Diagnosis ditegakkan berdasarkan riwayat konsumsi makanan yang diikuti oleh olahraga, gejala klasik yang dimediasi IgE dengan onset cepat, dan *skin-prick test* yang positif atau pemeriksaan IgE.^{1,2}

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA ALERGI MAKANAN PADA DEWASA

Diagnosis Alergi Makanan

Diagnosis alergi makanan membutuhkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang detail, serta tes diagnostik, seperti *skin prick tests* (SPT) dan/atau tes IgE yang serum-specific terhadap makanan. Pada beberapa kasus, OFC dibutuhkan.^{1,2,5}

Penting untuk menanyakan semua makanan yang dicurigai dan mendiskusikan bahan dan cara memasak makanannya. Onset gejala yang perlu ditanyakan adalah paparan makanan, lama gejala, dan keparahan. Penting menanyakan faktor yang bisa mencetuskan reaksi alergi, seperti olahraga.⁵

Tujuan utama pemeriksaan fisik adalah untuk melihat bukti atopi dan kelainan alergi lainnya (contoh: dermatitis atopi, asma, dan rinitis alergi) dan untuk menyingkirkan kondisi lain yang mirip dengan alergi makanan.⁵

Skin prick tests yang negatif bisa menyingkirkan alergi makanan yang dicurigai karena tingginya nilai prediksi negatif dari SPT. Namun, klinisi harus memperhatikan bahwa SPT yang negatif tidak menjamin toleransi klinis, dan ketika terdapat

kecurigaan yang tinggi, prosedur diagnostik yang lebih lanjut dilakukan.^{2,3,5}

Pemeriksaan IgE *serum-specific* merupakan alat diagnostik penting lainnya yang membantu identifikasi alergen makanan yang akurat. Pemeriksaan IgE *serum-specific* bermanfaat untuk pasien yang tidak bisa melanjutkan terapi antihistamin atau untuk kelainan kulit yang luas atau dermatografisme. Walaupun hasil IgE spesifik bisa menentukan ada atau tidaknya alergi makanan, nilai prediktif untuk beberapa makanan sudah dipublikasikan.^{2,3,6}

Pemeriksaan diagnostik component-resolved menggunakan protein alergenik yang diturunkan dari teknologi *deoxyribonucleic acid* (DNA) rekombinan atau purifikasi dari sumber alam untuk mengidentifikasi reaktivitas IgE spesifik pasien terhadap protein alergenik rekombinan. Investigasi pemeriksaan diagnostik *component-resolved* terhadap beberapa alergen, seperti kacang dan hazelnut, menunjukkan hasil yang menjanjikan. Namun, pemeriksaan ini tidak dianjurkan untuk rutin dilakukan untuk mendiagnosis alergi makanan. Analisis hasil penelitian terbaru menggambarkan bahwa pemeriksaan diagnostik component-resolved bisa meningkatkan akurasi diagnostik. Pemeriksaan aktivasi basofil ditemukan memperkuat akurasi diagnostik untuk alergi kacang, yang bisa mengurangi kebutuhan untuk OFC.^{2,3,5}

Selama evaluasi diagnostik, keputusan untuk melakukan OFC harus berdasarkan reaktivitas klinis dan pemeriksaan IgE spesifik. Pada beberapa kasus, OFC tidak dilakukan jika pasien memiliki riwayat reaktivitas klinis yang meyakinkan terhadap alergen makanan yang dikenal dan hasil IgE spesifik yang positif (SPT atau IgE *serum-specific*). Lebih lanjut, riwayat pasien menjadi prioritas daripada hasil laboratorium karena hasil pemeriksaan IgE spesifik tidak diinterpretasikan menjadi indikasi atau kontraindikasi untuk melakukan OFC. *Oral food challenge* digunakan untuk menilai reaktivitas klinis ketika riwayat tidak jelas dan hasil IgE spesifik negatif atau ketika hasil IgE positif namun dibawah nilai prediksi positif untuk makanan yang dicurigai. *Oral food challenge* juga efektif untuk menilai perkembangan toleransi oral selama *follow-up* pasien dengan alergi makanan yang sudah dialami.^{2,3,5}

Terapi

Pencegahan dan tatalaksana umum

Pencegahan alergen harus dilakukan berdasarkan diagnosis yang sudah dikonfirmasi dengan modalitas diagnostik. Edukasi pencegahan harus mengikutsertakan semua pihak yang bertanggungjawab pada persiapan makanan. Di Amerika Serikat, telah diberlakukan peraturan untuk memberikan label pada produk susu, telur, kacang, *tree nut*, ikan, shellfish, gandum, dan kedelai. Hal ini berlaku untuk produk kemasan dan makanan di restoran.^{6,8}

Jika pencegahan dengan penghindaran alergen gagal, akan timbul reaksi alergi yang ringan sampai berat, seperti reaksi anafilaksis. Untuk gejala

alergi yang ringan, seperti urtikaria, diberikan pengobatan simtomatis lini pertama dengan antihistamin 1 (AH1) generasi I. Jika pengobatan lini pertama tidak mengurangi gejala, steroid dan imunosupresan bisa diberikan sebagai pengobatan lini kedua. Steroid tidak menghambat degranulasi sel mast kulit, namun mempengaruhi fungsi dan produksi sitokin oleh berbagai sel.^{6,25}

Terapi emergensi terhadap anafilaksis yang diinduksi oleh makanan sama dengan terapi anafilaksis yang diinduksi oleh penyebab lain. Pengenalan yang cepat dan pemberian epinefrin sangat krusial untuk memberikan perbaikan dari gejala. Oleh karena itu, pasien dan keluarga yang merawat pasien, diberikan edukasi mengenai penggunaan yang tepat dari epinefrin *self-injectable*.⁸

Terapi Spesifik terhadap Alergen

Imunoterapi membutuhkan peningkatan paparan terhadap alergen dengan harapan terjadinya desensitisasi dan/ atau peningkatan toleransi. Imunoterapi sudah digunakan untuk terapi alergi pada traktus respirasi, dan dengan kesuksesan *subcutaneous immunotherapy* (SCIT) pada asma dan rinitis alergi, imunoterapi yang spesifik terhadap makanan saat ini dalam tahap penelitian untuk menjadi salah satu terapi untuk alergi makanan.^{6,8}

Walaupun penggunaan SCIT untuk alergi makanan menyebabkan beberapa efek samping yang berat, *oral immunotherapy* (OIT) muncul sebagai pilihan terapi yang menjanjikan. Walaupun pada penelitian yang meneliti alergi terhadap susu tidak didapatkan perubahan yang signifikan pada kadar IgE yang spesifik terhadap susu atau pada SPT, terjadi peningkatan yang signifikan pada IgG yang spesifik terhadap susu. Namun, mayoritas sampel penelitian mengalami reaksi alergi pada *food challenge* post OIT, yang menunjukkan proteksi terhadap reaksi alergi tidak tercapai. Efek samping dari OIT ini sering, bervariasi, dan tidak terprediksi.^{6,8}

Sublingual immunotherapy (SLIT) merupakan rute terapi lain yang potensial dan telah diteliti terhadap alergi *hazelnut* dan *peach*. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan toleransi setelah 5 – 6 bulan terapi. Pasien yang mendapatkan SLIT kadang mengalami efek samping ringan hingga sistemik. Seperti OIT, terapi SLIT menyebabkan desensitisasi pada pasien, namun apakah permanen atau tidak masih dalam tahap penelitian.^{6,8}

Secara umum, imunoterapi muncul sebagai pilihan yang menjanjikan untuk terapi alergi makanan, walaupun masih tingginya angka efek samping. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menilai efikasi dan keamanan dari modalitas terapi tersebut.^{6,8}

Beberapa strategi terapi lain masih dalam penelitian, termasuk imunoterapi dengan peptida yang memiliki epitop sel T pada alergen makanan utama dan imunoterapi plasmid DNA. Hasil uji klinis terhadap alergi makanan terlihat menjanjikan, namun

efektivitasnya belum tentu sama jika dilakukan pada manusia.^{6,8}

Terapi Nonspesifik terhadap Alergen

Terapi nonspesifik terhadap alergen dikembangkan untuk memberikan efek yang luas terhadap respon imun. Terapi ini bisa digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan terapi spesifik terhadap alergen untuk memperkuat respon imun dan menurunkan efek samping pengobatan.^{6,8}

Terapi anti-IgE saat ini digunakan untuk terapi asma dan masih dipertimbangkan untuk digunakan sebagai terapi terhadap alergi makanan. Anti-IgE oral yang sudah digunakan adalah omalizumab. Pemberian terapi ini bertujuan untuk menurunkan kadar IgE di sirkulasi dan menghambat respon alergi. Pada penelitian yang menggunakan terapi ini, didapatkan respon terapi yang sangat bervariasi. Terapi kombinasi anti-IgE dan imunoterapi alergen masih dalam tahap penelitian sebagai cara untuk menurunkan efek samping imunoterapi.^{6,8}

Probiotik, prebiotik, dan agonis *toll-like receptor* (TLR) 9 merupakan terapi yang ditemukan memberikan manfaat pada penelitian dengan hewan. Probiotik ditemukan memiliki efek imunomodulasi, termasuk meningkatkan sintesis IgA dan IL-10, menghambat aktivasi sel T yang diinduksi oleh alergen, dan mengaktivasi sel T regulator. Sementara itu, agonis TLR9 bekerja dengan menginduksi respon imun dari TH1. Namun, stimulasi TH1 yang berlebihan harus diperhatikan karena dapat menyebabkan autoimunitas.^{3,6,8}

Kesimpulan

Imunopatogenesis pada alergi makanan melibatkan reaksi antara alergen dengan antibodi yang dimediasi oleh immunoglobulin E, non-immunoglobulin E, atau kedua-duanya. Implikasi klinis alergi makanan pada dewasa pada gastrointestinal adalah hipersensitivitas gastrointestinal akut, sindrom *pollen-food allergy*, esophagitis eosinofilik, gastroenteritis eosinofilik alergik, dan penyakit *celiac*. Implikasi klinis alergi makanan pada dewasa pada kutaneus adalah urtikaria dan angioedema akut, urtikaria dan angioedema kronik, dermatitis kontak, dan dermatitis herpetiformis. Implikasi klinis alergi makanan pada dewasa pada respirasi adalah rinosinusitis alergi, bronkospasme akut, dan asma. Implikasi klinis alergi makanan pada dewasa pada sistemik adalah anafilaksis. Standar baku emas diagnosis alergi makanan adalah *oral food challenge*. Tatalaksana yang paling tepat adalah menghindari faktor pencetus.

Saran

Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai imunopatogenesis alergi makanan pada dewasa dan implikasi klinis alergi makanan pada organ gastrointestinal, kutan, respirasi, dan sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nowak-Wegrzyn A, Burks W, Sampson H. Reactions to foods. In: Adkinson F, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Eight Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1310-1336.
2. Wang J, Sampson H. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121(3):827-35.
3. Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(1):1-11.
4. Wrobel JP, O'Hehir RE, Douglass JA. Food allergy in adults. *Aust Fam Physician*. 2008;37(4):222-6.
5. Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7 Suppl 1:S1-7.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
7. Dupont C. Food allergy: recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59 Suppl 1:8-18.
8. Sicherer S, Lack G, Jones S. Food allergy management. In: Adkinson F, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Eight Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1365-1380.
9. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-203.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Differentiation and functions of CD4+ effector T cells. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Eight Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 213-229.
11. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ. Food allergy: insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):309-17.
12. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):860-5.
13. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(4):402-25.
14. Gaddam SL, Priya VH, Babu BM, Joshi L, Venkatasubramanian S, Valluri V. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in allergic patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(6):632-5.
15. Brown P, Nair B, Mahajan SD, Sykes DE, Rich G, Reynolds JL, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in key cytokines may modulate food allergy phenotypes. *Eur Food Res Technol*. 2012;235(5):971-80.

16. Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):308-22.
17. Irei AV, Takahashi K, Le DS, Ha PT, Hung NT, Kunii D, et al. Obesity is associated with increased risk of allergy in Vietnamese adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):571-7.
18. Baldo BA. IgE and drug allergy: antibody recognition of 'small' molecules of widely varying structures and activities. *Antibodies*. 2014;3(1):56-91.
19. Spergel JM. Nonimmunoglobulin E-mediated immune reactions to food. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2006;2(2):78-85.
20. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008;7(3):173-80.
21. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-24.
22. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;1(1):22-8.
23. Malik V, Ghosh S, Woolford T. Rhinitis due to food allergies: fact or fiction? *J Laryngol Otol*. 2007;121(6):526-9.
24. Ganeshan K, Neilsen CV, Hadsaitong A, Schleimer RP, Luo X, Bryce PJ. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: a new murine food allergy model. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):231-8.
25. Begin P, Nadeau K. Diagnosis of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):102-9.