

Laporan kasus berbasis bukti

Pemakaian Formula Hidrolisat Parsial untuk Pencegahan Penyakit Alergi

Wardhana, Zakiudin Munasir

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Formula hidrolisat parsial merupakan salah satu alternatif pemberian nutrisi yang dapat mencegah penyakit alergi di kemudian hari.

Tujuan. Mengetahui efektivitas formula hidrolisat parsial untuk mencegah penyakit alergi pada anak dikemudian hari.

Metode. Penelusuran pustaka database elektronik yaitu Pubmed, Cochrane, dan Highwire.

Hasil. Telaah sistematis mendapatkan bahwa semua studi mendapatkan insidens Dermatitis Atopi (DA) yang menurun dengan atau tanpa manifestasi atopi. Insidens kumulatif setelah 3 tahun ditemukan lebih rendah secara bermakna pada bayi yang mendapat formula hidrolisat parsial.

Kesimpulan. Pemberian formula hidrolisat parsial terbukti dapat mencegah timbulnya manifestasi alergi terutama dermatitis atopi pada usia 1 tahun dan efek pencegahan ini konsisten jangka panjang. **Sari Pediatri** 2017;19(1):46-52

Kata kunci: formula hidrolisat, alergi, dermatitis atopi, eksim

Evidence base case report

The Effectivity of Partially Hydrolyzed Formula in Preventing Allergy Disease

Wardhana, Zakiudin Munasir

Background. Partially hydrolyzed formula can reduce the risks and prevent for allergy disease in the longterm period.

Objective. To know the effectivity of partially hydrolyzed formula in preventing allergy disease.

Methods. Literature search using electronic data base: Pubmed, Cochrane, and Highwire.

Results. In all studies showed that the incidence of AD and/or atopic manifestations was decreased. At 3 years follow-up, cumulative incidence of AD was significantly lower among infants who received partially hydrolyzed formula compared to those who get the intact protein cow's milk group.

Conclusion. Partially hydrolyzed formula is effective to reduce the risk of developing AD at 1 years old and longterm as well. **Sari Pediatri** 2017;19(1):46-52

Keywords: hydrolyzed formula, allergy, atopic dermatitis, eczema

Penyakit alergi memiliki beberapa spektrum seiring dengan perkembangan usia anak. Pada periode bayi gejala utama berupa dermatitis atopi (eksim) atau alergi makanan. Sementara pada anak yang lebih besar, gejala dapat berupa asma dan rinitis alergi.^{1,2} Insidens penyakit atopi, seperti dermatitis atopi, asma, dan alergi makanan meningkat drastis pada beberapa negara. Pada anak usia 4 tahun, insidens asma meningkat 160%, insidens dermatitis atopi meningkat 2-3 kali lipat, dan insidens alergi makanan (kacang) meningkat 2 kali lipat pada dekade terakhir.³

Pajanan nutrisi pada awal kehidupan merupakan hal yang sangat penting dalam pencegahan penyakit alergi. Asupan makan bayi termasuk air susu ibu (ASI), susu formula, pengenalan makanan padat merupakan asupan nutrisi awal yang sangat penting dalam perkembangan alergi di kemudian hari. Asupan ini dapat dimodifikasi untuk pencegahan perkembangan alergi pada seorang anak di kemudian hari.^{4,5}

Beberapa guideline internasional dari Amerika (American Academy of Pediatrics), Eropa (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) dan Australia (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy) merekomendasikan anjuran ASI pada 4-6 bulan pertama kehidupan dan jika ASI tidak dapat diberikan maka dianjurkan pemberian formula hidrolisat pada bayi dengan riwayat alergi pada keluarga.⁵

Paparan terhadap alergen tertentu dapat memicu terjadinya reaksi alergi. Protein (peptida) dengan berat molekul berukuran 10-70 kilodalton (kD) memiliki potensi untuk bertindak sebagai alergen. Melalui proses enzimatis, protein utama dihidrolisis menjadi fragmen peptida yang lebih kecil (formula hidrolisat). Proses enzimatis ini dapat bersifat parsial atau ekstensif menghasilkan ukuran fragmen peptida yang lebih besar (hidrolisat parsial) atau lebih kecil (hidrolisat ekstensif). Formula susu sapi merupakan protein dengan berat molekul 16-67 kilodalton (kD). Formula hidrolisat parsial merupakan peptida yang sudah dipecah dengan berat molekul kurang dari 5 kD dan formula hidrolisat ekstensif merupakan peptida dengan berat molekul kurang dari 3 kD. Proses ini dapat digunakan untuk fragmen protein termasuk soya dan protein susu sapi. Selain itu, fraksi protein tertentu (kasein dan *whey*) dapat digunakan selain protein susu sapi.^{5,6}

Intervensi nutrisi dini menggunakan formula protein hidrolisat menunjukkan adanya penurunan manifestasi alergi pada anak dengan riwayat keluarga atopi. Sebagian besar studi menunjukkan efek preventif penggunaan protein hidrolisat parsial untuk mencegah eksem atopi (EA)/dermatitis atopi (DA).^{7,8}

Sebagian besar penelitian yang dilakukan merupakan uji klinis randomisasi membandingkan formula hidrolisat baik parsial maupun ekstensif dengan formula standar menunjukkan bahwa formula hidrolisat dapat mencegah alergi pada usia 2-3 tahun pertama kehidupan. Hasil penelitian ini konsisten terhadap timbulnya eksem atopi dalam satu tahun pertama kehidupan. Namun, intervensi pemberian formula hidrolisat ini untuk pencegahan asma, rinitis alergi, dan eksem pada dewasa masih terbatas dan membutuhkan tatalaksana kombinasi nutrisi dan *avoidance aeroalergen*.⁹ Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efikasi pemberian formula hidrolisat parsial untuk pencegahan penyakit alergi di kemudian hari pada anak dengan riwayat alergi pada keluarga yang tidak dapat diberikan ASI.

Kasus

Seorang anak perempuan berusia 1 tahun datang dengan keluhan pucat dan BAB cair yang semakin memberat sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS), pasien diketahui memiliki dermatitis atopi dan alergi protein susu sapi sejak usia 2 bulan. Saat itu terdapat keluhan muncul kemerahan pada bagian pipi dan sekitar mulut dan terdapat keluhan BAB disertai bercak darah. Pada usia 2 bulan pasien diberikan formula hidrolisat parsial hingga saat ini. Ibu pasien mengalami rinitis alergi dan ayah pasien memiliki eksem atopi.

Pemeriksaan fisis menunjukkan pasien tampak kompos mentis, tidak sesak maupun sianosis, tanda vital dalam batas normal. Secara klinis, status gizi pasien adalah gizi baik dengan berat badan 8 kg (-2 SD hingga -1 SD) dan perawakan normal dengan tinggi badan 73 cm (-2 SD hingga -1 SD). Pemeriksaan fisis tidak didapatkan fokus infeksi. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar hemoglobin (Hb) 8,83 g/dL, hematokrit (Ht) 27,6%, trombosit 111.000/ μ L, leukosit 11.000/ μ L dengan hitung jenis dalam batas normal. Pasien didiagnosis sebagai anemia dan riwayat dermatitis atopi. Pasien diberikan terapi

transfusi darah merah dengan target Hb 12 g/dL dan nutrisi diet nasi tim dan formula hidrolisat parsial 6 x 120 mL.

Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: bagaimanakah efektivitas formula hidrolisat parsial untuk mencegah penyakit alergi pada anak dikemudian hari?

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara daring dengan mempergunakan instrumen pencari Pubmed, Highwire, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan adalah “*hydrolyzed formula*”, “*prevention*”, dan “*allergy*” dengan menggunakan batasan: bahasa pengantar adalah bahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu 6 tahun terakhir, serta penelitian dengan studi rancang kohort, uji klinis acak terkontrol, dan telaah sistematis. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan 228 artikel, tetapi setelah ditelaah lebih lanjut terdapat 6 artikel yang dianggap relevan dengan masalah. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.¹⁰

Hasil penelusuran

I. Telaah sistematis (*level evidence 1*)

Alexander dan Schmitt¹¹ melakukan suatu telaah sistematis yang membandingkan formula hidrolisat parsial (pHF) dengan formula standar (SF) terhadap risiko terjadinya dermatitis atopi di kemudian hari. Pada telaah sistematis ini diikutsertakan sebanyak 18 uji klinis randomisasi sejak Maret 2009 melalui pencarian artikel di *Medline*. Semua studi mendapatkan insidens Dermatitis Atopi (DA) yang menurun dengan atau tanpa manifestasi atopi. Insidens kumulatif setelah 3 tahun ditemukan lebih rendah secara bermakna pada bayi yang mendapat formula hidrolisat parsial.

II. *Level evidence 2*

1. Studi kohort prospektif
Von berg dkk¹² melakukan studi GINI (*German*

Infant Nutritional Intervention) pada tahun 2003, 2007, dan 2008. Pada studi ini membandingkan pemberian formula hidrolisat parsial dibandingkan dengan formula standar. Studi kohort prospektif yang berkesinambungan sejak tahun 2002 mengenai dampak pemberian formula hidrolisat parsial sebagai pencegahan penyakit alergi di kemudian hari. Sebanyak 2252 bayi dengan risiko atopi pada keluarga diikutsertakan ke dalam studi GINI. Pada studi ini dirandomisasi bayi baru lahir ke dalam 4 kelompok, yaitu formula hidrolisat parsial (pHF), formula hidrolisat ekstensif *whey* (eHFW), formula hidrolisat ekstensif kasein (eHFC), atau kelompok kontrol yaitu formula standar (SF). Keempat kelompok dirandomisasi dengan karakteristik dasar yang tidak berbeda bermakna dan diberikan perlakuan yang sama untuk pemberian formula sejak lahir hingga usia 4 bulan. Luaran primer yaitu adanya manifestasi alergi berupa dermatitis atopi (DA), manifestasi gastrointestinal akibat reaksi alergi, urtikaria, atau kombinasi gejala alergi. Hasil penelitian menunjukkan pemberian pHF memberikan pencegahan terhadap dermatitis atopi sebesar 16% (RR 0,84 (95% CI (0,60-1,18))) dan manifestasi alergi sebesar 18% (RR 0,82 (95% CI (0,61-1,10))).^{11,12}

2. Von berg dkk¹³ melanjutkan pemantauan pada studi GINI hingga 3 tahun. Pada periode ini 1363 (60,5%) diikutsertakan dari 2252 subyek penelitian sejak awal penelitian. Hasil analisis intent to treat (ITT) pada 3 tahun menunjukkan bahwa pemberian formula hidrolisat parsial hanya bermanfaat untuk mencegah dermatitis atopi. Pemberian pHF memberikan pencegahan terhadap dermatitis atopi 23% (RR 0,77 (95% CI (0,61-0,98))) dan manifestasi alergi 22% (RR 0,78 (95% CI (0,64-0,95))). Pada studi ini, NNT pemberian pHF pada 4 bulan pertama kehidupan untuk mencegah 1 kasus dermatitis atopi pada usia 3 tahun yaitu sebesar 25. Pada studi GINI yang dilakukan hingga 6 tahun menunjukkan bahwa diagnosis manifestasi alergi 885 dan diagnosis dermatitis atopi 575 subyek. Hasil analisis intent to treat (ITT) pada 6 tahun menunjukkan penurunan risiko terjadinya manifestasi alergi pada usia 6 tahun yaitu hingga 18% (RR 0,82 95% CI (0,76-0,96)) dan penurunan risiko terjadinya dermatitis atopi 21% (RR 0,79 95% CI (0,64-0,97)).¹⁴

3. Studi klinis randomisasi tersamar tunggal
Penelitian ini dilakukan oleh Chan dkk¹⁵ terhadap 110 bayi dengan riwayat atopi pada keluarga. Randomisasi dilakukan untuk mendapatkan formula hidrolisat parsial *whey* atau formula standar. Pemberian dilakukan selama 4 bulan pertama kehidupan. Pemantauan dilanjutkan hingga usia 30 bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan risiko terjadinya eksim atopi pada usia 2 tahun pada kelompok pHF dibandingkan dengan SF. Insidens kumulatif eksim atopi lebih rendah pada kelompok pHF (28,3%) dibandingkan dengan SF (43,9%) selama 30 bulan pemantauan.¹¹
4. Studi oleh Marini dkk¹⁶ menilai efek pemberian formula hidrolisat parsial untuk pencegahan alergi dalam rentang waktu 3 tahun pemantauan. Sebanyak 279 bayi dengan risiko atopi diberikan formula hidrolisat atau formula standar selama 5 bulan pertama kehidupan dan dilanjutkan dengan kombinasi makanan dan formula hipoalergenik. Hasil penelitian menunjukkan insidens kumulatif pada 3 tahun pemantauan lebih rendah pada pHF (10%) dibandingkan dengan SF (23,7%).¹¹
5. Vandeplass dkk¹⁷ melakukan suatu studi randomisasi tersamar ganda membandingkan formula hidrolisat parsial dengan formula standar. Studi dilakukan pada bayi dengan riwayat atopi pada keluarga dan dirandomisasi kedalam kelompok formula hidrolisat atau formula standar. Pemberian minum diberikan selama 6 bulan pertama kehidupan pada bayi yang tidak mendapatkan ASI. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan kumulatif pada dermatitis atopi dan manifestasi alergi lain dilaporkan pada usia 5 tahun. Penurunan risiko terjadinya dermatitis atopi atau eksim lebih rendah pada kelompok pHF dibandingkan kelompok SF pada usia 6 bulan (7% dibandingkan 43%, $p=0,002$), usia 1 tahun (21% dibandingkan 53%, $p=0,029$), usia 36 bulan (25% dibandingkan 57%, $p=0,018$), usia 60 bulan (29% dibandingkan 60%, $p=0,016$).¹¹
6. Von Berg dkk melanjutkan studi GINI dengan pemantauan pada 10 tahun. Berdasarkan analisis intent to treat (ITT) pada periode ini terdapat 21,9% subyek penelitian mengalami *drop out*. Sebanyak 1451 dikutsertakan dari 1813 subyek penelitian sebelumnya. Subyek penelitian dirandomisasi menjadi 3 kelompok eksperimental dan

1 kelompok kontrol. Seperti studi sebelumnya hasil luaran yang dinilai yaitu adanya manifestasi alergi berupa dermatitis atopi atau eksim atopi, urtikaria, alergi makanan/intoleransi, asma, dan rinitis alergi. Hasil penelitian berdasarkan analisis ITT menunjukkan bahwa risiko relatif insidens kumulatif manifestasi alergi pada usia 10 tahun pada penggunaan pHF yaitu sekitar 13% dibandingkan dengan SF, RR (95% CI 0,87 (0,77-0,99)). Insidens kumulatif terjadinya dermatitis atopi pada usia 10 tahun, yaitu sekitar 18% dibandingkan dengan SF, RR (95% CI 0,82 (0,68-1,00)). Formula hidrolisat tidak memiliki efek yang bermakna terhadap insidens asma dan rinitis alergi. Berdasarkan analisis ITT modifikasi dengan mengeksklusi pasien yang menyusui, efek proteksi pemberian pHF terhadap terjadinya manifestasi alergi yaitu sekitar 18% RR (95% CI 0,82 (0,70-0,96)) dan dermatitis atopi yaitu sekitar 23% RR (95% CI 0,77 (0,55-0,91)). Pada studi ini NNT pemberian pHF pada 4 bulan pertama kehidupan untuk mencegah satu kasus dermatitis atopi pada usia 10 tahun yaitu sebesar 11. Pada studi GINI 10 tahun ini, efek preventif pemberian pHF pada usia 10 tahun bermakna terhadap timbulnya dermatitis atopi dan tidak pada asma, rinitis alergi, sensitisasi akibat alergen makanan atau aeroalergen.⁷

Pada studi GINI lanjutan hingga usia 15 tahun diikutsertakan populasi ITT, yaitu 61,1% (1377 dari 2252 subyek penelitian awal). Pada luaran terjadinya dermatitis atopi atau eksim, pemberian pHF menurunkan insidens kumulatif secara bermakna dengan RR 0,75 (95% CI (0,59-0,96)). Jumlah NNT pencegahan 1 kasus dermatitis atopi pada usia 15 tahun menggunakan pHF yaitu sebesar 7. Pada rinitis alergi, penurunan prevalens kejadian antara usia 11 dan 15 tahun secara bermakna pada pemberian pHF OR 0,67 (95% CI (0,47-0,95)). Pada asma tidak ditemukan adanya penurunan insidensi kumulatif adanya pencegahan asma pada usia 15 tahun terhadap pemberian pHF pada 4 bulan pertama kehidupan.⁹

Pembahasan

Jumlah penyakit alergi pada anak dan dewasa meningkat setiap tahunnya. Hal ini menjadi perhatian khusus bagi kesehatan masyarakat. Penyakit alergi yang

dapat dicegah melalui pemberian formula hidrolisat, yaitu dermatitis atopi dan rinitis alergi pada beberapa penelitian. Penyakit atopi terutama dermatitis atopi merupakan penyakit yang sering terjadi pada negara berkembang. Dermatitis atopi (eksim atopi) merupakan penyakit kulit kronik dengan karakteristik gatal dan inflamasi pada kulit.¹¹ Etiologi spesifik terjadinya dermatitis atopi masih belum jelas. Kombinasi genetik, faktor imunologi, dan lingkungan dipertimbangkan memiliki kontribusi terhadap patogenesis terjadinya dermatitis atopi.

Air susu ibu eksklusif merupakan pencegahan yang paling efektif untuk menurunkan risiko terjadinya manifestasi alergi atau dermatitis atopi di kemudian hari. Pada ASI terdapat faktor imunomodulator, proteksi infeksi, dan maturasi pada saluran gastrointestinal. Namun, pada bayi dengan risiko tinggi atopi yang tidak mendapat ASI eksklusif maka dapat diberikan formula hidrolisat parsial sebagai pencegahan berkembangnya manifestasi alergi terutama dermatitis atopi di kemudian hari.¹¹

Peran formula hidrolisat parsial untuk pencegahan penyakit alergi terutama dermatitis atopi telah dibuktikan pada beberapa uji klinis. Pencegahan alergi melalui 3 mekanisme yaitu sumber protein seperti *whey*, kasein, atau kombinasi, metode hidrolisis (parsial atau ekstensif), dan tipe enzim (pH, temperatur). Kombinasi produk dengan sumber protein yang bervariasi telah ditelaah pada beberapa studi. Pada suatu telaah sistematis yang dilakukan oleh Alexander dkk¹¹ menunjukkan dari 18 studi yang dikumpulkan, hanya 4 studi dengan taraf metodologi yang tinggi. Studi lain memiliki banyak keterbatasan, di antaranya, alokasi yang tidak jelas, tidak adanya ketersamaran, dan tidak terdapat analisis ITT. Pada semua studi yang diikutsertakan termasuk pada 4 studi dengan metodologi yang superior menunjukkan pemberian formula hidrolisat parsial dari sumber protein *whey* dapat menurunkan risiko terjadinya manifestasi alergi atau dermatitis atopi di kemudian hari. Pemberian formula hidrolisat parsial diberikan pada bayi selama 4-5 bulan pertama kehidupan. Setelah itu efek preventif dinilai hingga kurun waktu periode tertentu. Pada sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa pemberian formula hidrolisat parsial dibandingkan dengan formula standar memiliki efek proteksi atau pencegahan penyakit alergi yaitu dermatitis atopi hingga usia 6 tahun. Pada telaah sistematis ini pencegahan terjadinya manifestasi alergi yaitu hanya

pada penyakit dermatitis atopi dan tidak pada asma, mengi atau rinitis alergi.

Von berg dkk¹⁴ melakukan suatu studi GINI sejak tahun 2003 dan melakukan pemantauan hingga usia 15 tahun. Studi ini merupakan studi dengan metodologi yang superior. Studi GINI dimulai pada tahun 2003 yaitu menilai pemberian formula hidrolisat parsial dan ekstensif dibandingkan dengan formula standar untuk pencegahan terjadinya manifestasi alergi atau dermatitis atopi (eksim) di kemudian hari. Penelitian yang dimulai pertama pada tahun 2003 menunjukkan manifestasi alergi pada bayi yang diberikan formula hidrolisat parsial lebih rendah 16% dibandingkan dengan bayi yang diberikan formula standar. Pada studi GINI yang dilanjutkan hingga usia 3 tahun menunjukkan hasil yang konsisten yaitu pemberian formula hidrolisat parsial hanya bermanfaat untuk mencegah dermatitis atopi. Pemberian pHF pada 4 bulan pertama kehidupan dapat mencegah penyakit dermatitis atopi hingga 23% pada usia 3 tahun. Sementara pada studi GINI tahun ke-6 menunjukkan penurunan risiko terjadinya manifestasi alergi pada usia 6 tahun yaitu hingga 20% dan penurunan risiko terjadinya dermatitis atopi sebesar 21%.¹

Pada pemantauan hingga tahun ke-10 menunjukkan hasil yang konsisten. Manifestasi alergi yang dinilai, yaitu dermatitis atopi atau eksem atopi, urtikaria, alergi makanan/intoleransi, asma, dan rinitis alergi. Hasil penelitian manifestasi alergi pada usia 10 tahun pada penggunaan pHF yaitu sekitar 13% dan insidens kumulatif terjadinya dermatitis atopi pada usia 10 tahun yaitu sekitar 18%. Pada lanjutan studi GINI pada usia 15 tahun pemberian pHF menurunkan insidens terjadinya dermatitis atopi hingga 25%. Selain itu, pada pemantauan tahun ke-15 ini, pemberian pHF juga menunjukkan prevalens rinitis alergi pada usia 11 hingga 15 tahun yang lebih rendah, yaitu 23% dibandingkan kelompok formula standar. Penurunan risiko terjadinya dermatitis atopi atau manifestasi alergi pada bayi yang diberikan pHF dibandingkan dengan formula standar diobservasi pada semua studi.

Terdapat beberapa pertimbangan dalam memilih pasien yang tepat diberikan formula hidrolisat parsial yaitu pada bayi yang memiliki risiko tinggi atopi dan terdapat riwayat atopi pada orangtua dan saudara sekandung serta tidak dapat diberikan ASI maka dapat diberikan formula hidrolisat parsial dalam rentang waktu 4 hingga 6 bulan. Hal ini memberikan manfaat yaitu pencegahan timbulnya manifestasi alergi dan

dermatitis atopi hingga 1 tahun bahkan penurunan insidens kumulatif dermatitis atopi diobservasi hingga 15 tahun. Meskipun puncak manifestasi atopi terjadi pada usia 3 tahun, pemberian formula hidrolisat parsial dapat mencegah timbulnya manifestasi alergi dan dermatitis atopi hingga usia 15 tahun tanpa gejala rebound yang ditemukan.

Pada kasus ini, pasien merupakan seorang anak lelaki berusia 1 tahun yang memiliki riwayat keluarga atopi pada kedua orang tuanya. Pasien memiliki riwayat timbul manifestasi eksim atopi pada usia 2 bulan. Pasien saat itu memiliki riwayat alergi protein susu sapi dan tidak diberikan ASI dikarenakan produksi ASI ibu sedikit. Pasien kemudian diberikan formula hidrolisat parsial hingga saat ini dikombinasi dengan makanan padat. Hingga saat ini manifestasi atopi pada pasien tidak timbul kembali.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ilmiah yang telah dipaparkan sebelumnya dapat disimpulkan bahwa pemberian formula hidrolisat parsial pada 4-6 bulan pertama kehidupan pada bayi dengan risiko alergi pada keluarga memiliki hasil yang berbeda terhadap manifestasi alergi. Pemberian formula hidrolisat parsial terbukti dapat mencegah timbulnya manifestasi alergi terutama dermatitis atopi pada usia 1 tahun dan efek pencegahan ini konsisten hingga usia 15 tahun. Efek preventif formula parsial hidrolisat tidak terbukti pada manifestasi asma dan rhinitis alergi meskipun pada pemantauan 15 tahun prevalens rinitis alergi antara usia 11-15 tahun lebih rendah pada kelompok formula hidrolisat parsial dibandingkan kelompok formula standar.

Daftar pustaka

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
2. Burney P, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
3. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
4. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, Dharmage SC. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009;46:429-36.
5. Prescott SL, Smith P, Tang M. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375-80.
6. Muraro A, Dreborg S, Halken S. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr. Allergy Immunol* 2004;15:103-11.
7. Berg AV, Pittroff BF, Kramer U, Hoffman B, Link E, Beckmann C. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1565-73.
8. Brandt PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic diseases in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:475-479.
9. Berg AV, Pittroff F, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Submann M, dkk. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016; 71: 210-219.
10. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Diunduh dari: <http://www.ebcm.net/index.aspx?0=5653>. Disitasi pada tanggal 20 April 2015.
11. Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraj LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. *Nutr Rev* 2010;68:232-45.
12. Berg AV, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
13. Berg AV, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A. Certain hydrolyzed formulas

- reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718-25.
14. Berg AV, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
 15. Chan YH, Shek LP, Aw M, Quak SH, Lee BW. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health* 2002;38:84-8.
 16. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996;414:1-21.
 17. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995;154:488-494.