

PENGARUH PEMBERIAN FORMULA HIDROLISA EKSTENSIF DAN ISOLAT PROTEIN KEDELAI TERHADAP PERKEMBANGAN ANAK DENGAN ALERGI SUSU SAPI DI KOTA SEMARANG

Fawzia Haznah Nurul Imani¹, Galuh Hardaningsih²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Formula hidrolisa ekstensif merupakan pilihan pertama dalam manajemen alergi susu sapi. Pada praktiknya, isolat protein kedelai lebih banyak digunakan karena harganya yang lebih terjangkau. Pemilihan jenis susu formula diperkirakan berpengaruh terhadap perkembangan khususnya pada periode emas tumbuh kembang.

Tujuan: Menganalisis perbedaan pengaruh formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap perkembangan anak dengan alergi susu sapi.

Metode: Penelitian dengan desain belah lintang ini membandingkan perkembangan anak dengan alergi susu sapi yang mengonsumsi formula hidrolisa ekstensif dengan yang mengonsumsi isolat protein kedelai. Subyek diperoleh dengan *consecutive sampling*. Perkembangan diukur dengan Kuesioner Pra Skrining Perkembangan (KPSP) sedangkan stimulasi, sebagai variabel perancu diukur dengan HOME *Inventory Score*.

Hasil: Subyek merupakan anak alergi susu sapi berusia 3-72 bulan. Diperoleh 25 subyek pada masing-masing kelompok penelitian. Terdapat 4 subyek (16%) pada kelompok isolat protein kedelai yang mengalami suspek gangguan perkembangan. Berdasarkan uji hipotesis, tidak terdapat perbedaan pengaruh yang bermakna antara kedua susu formula terhadap perkembangan global ($p=0,11$), motorik kasar ($p=0,49$), motorik halus ($p=0,61$), bahasa ($0,42$) dan personal sosial ($p=0,46$) anak dengan alergi susu sapi.

Simpulan: Tidak terdapat perbedaan pengaruh yang bermakna antara formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap perkembangan global, motorik kasar, motorik halus, bahasa maupun personal sosial anak dengan alergi susu sapi.

Kata kunci: alergi susu sapi, perkembangan, formula hidrolisa ekstensif, isolat protein kedelai

ABSTRACT

EFFECTS OF EXTENSIVE HYDROLYZED FORMULA AND SOY ISOLATE PROTEIN CONSUMPTION ON DEVELOPMENTAL STATUS OF CHILDREN WITH COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN SEMARANG

Backgrounds: Extensive hydrolyzed formula is the first-line option in management of cow's milk protein allergy. However, because of economic issue, soy protein isolate is frequently used as substitute. Different kind of formulas consumed by children are thought to affect children's development mainly during golden period.

Aim : To analyze different effects of extensive hydrolyzed formula and soy protein isolate on children development

Method : This cross-sectional study compared developmental status of children consuming extensive hydrolyzed formula with those consuming soy protein isolate formula. Subjects

were recruited based on consecutive sampling. Kuesioner Pra Skrining Perkembangan (KPSP) was used to measure development whereas stimulation, as confounding factor, was measured using HOME Inventory Score.

Results: Subjects were children with cow's milk protein allergy aged 3-72 months consuming either extensive hydrolyzed formula or soy protein isolate. Each groups consisted of 25 subjects. 4 subjects (16%) of soy protein isolate group were suspected for developmental delay. There were no significantly different effects of extensive hydrolyzed formula and soy protein isolate on global ($p=0.11$), gross motor ($p=0.49$), fine motor ($p=0.61$), language ($p=0.42$) and personal social ($p=0.46$) aspect of development in children with cow's-milk protein allergy.

Conclusion : There were no different effects of extensive hydrolyzed formula and soy protein isolate on global, gross motor, fine motor, language and personal social aspect of development in children with cow's-milk protein allergy.

Keywords : cow's-milk protein allergy, development, extensive hydrolyzed formula, soy protein isolate

PENDAHULUAN

Alergi susu sapi merupakan jenis alergi makanan yang paling tinggi angka kejadiannya pada anak berusia di bawah tiga tahun, dimana usia tersebut merupakan periode emas dalam tumbuh kembang seorang anak.¹ Angka kejadian alergi susu sapi di dunia hanya 2-3%, namun alergi susu sapi merupakan masalah kesehatan yang problematik bagi anak, karena dalam pengelolaannya anak harus mengeliminasi protein susu sapi dari diet sehari-hari termasuk mengganti susu formula yang sebagian besar mengandung protein susu sapi.² Eliminasi makanan ini, apabila tidak dikelola dan dikontrol dengan baik, dapat berpotensi menimbulkan defisiensi zat gizi tertentu yang diperlukan untuk tumbuh kembang anak yang optimal seperti protein, asam amino esensial, LCPUFA, zat besi, zink dan lain-lain. Untuk memenuhi kebutuhan gizi anak dengan alergi susu sapi, formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai direkomendasikan sebagai alternatif formula berbahan dasar protein susu sapi.^{3,4}

Di Indonesia, isolat protein kedelai sebagai pengganti susu formula sapi bagi anak alergi telah dikenal dan digunakan secara luas dibandingkan dengan formula hidrolisa ekstensif meskipun menurut Konsensus IDAI mengenai pengelolaan anak dengan alergi susu sapi, formula hidrolisa ekstensif merupakan rekomendasi terbaik. Hal ini berkaitan dengan harga, ketersediaan dan rasa formula isolat protein kedelai yang lebih bisa diterima masyarakat.^{5,6} Namun, terdapat beberapa hal yang menjadi perhatian praktisi kesehatan terkait penggunaan isolat protein kedelai sebagai alternatif susu formula sapi seperti kandungan fitoestrogen, fitat dan aluminium yang dicurigai dapat memberikan efek negatif terhadap

tumbuh kembang anak. Penggunaan isolat protein kedelai dalam manajemen nutrisi anak dengan alergi susu sapi juga perlu mendapat rekomendasi dari dokter dan dipantau secara berkala karena tidak menutup kemungkinan anak mengalami sensitisasi terhadap protein kedelai dan berkembang menjadi alergi.⁷

Berdasarkan hal yang telah dipaparkan di atas, peneliti merasa perlu untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan pengaruh formula hidrolisa ekstensif dan isolat proteinkedelai terhadap perkembangan anak dengan alergi susu sapi di Kota Semarang.

METODE

Penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan pengaruh konsumsi formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap perkembangan anak dengan alergi susu sapi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari sampai Juni 2016 di Kota Semarang. Cara *sampling* menggunakan metode *consecutive sampling*.

Subyek penelitian merupakan anak berusia 3-72 bulan yang didiagnosis menderita alergi susu sapi oleh dokter dan telah mengonsumsi formula hidrolisa ekstensif atau isolat protein kedelai minimal selama tiga bulan berturut-turut. Subyek penelitian dengan riwayat kehamilan ibu yang bermasalah, riwayat neonatal yang buruk, mengalami gizi buruk, sedang atau pernah mengalami penyakit kronis, infeksi susunan saraf pusat dan anak yang memiliki lingkaran kepala abnormal tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pengambilan data dilakukan dengan terlebih dahulu mengakses data rekam medis di Puskesmas, klinik dan rumah sakit yang memuat alamat calon subyek penelitian kemudian dilakukan wawancara, pengukuran tingkat perkembangan serta kualitas stimulasi keluarga di rumah masing-masing subyek penelitian. Variabel terikat pada penelitian ini adalah perkembangan yang diukur menggunakan Kuesioner Pra Skrining Perkembangan (KPSP) sedangkan kualitas stimulasi keluarga sebagai variabel perancu dinilai menggunakan HOME *Inventory Score*. Anak dengan 9 atau 10 jawaban "Ya" pada KPSP dikategorikan memiliki perkembangan normal sedangkan jawaban 8 atau kurang dikategorikan sebagai suspek gangguan perkembangan. Stimulasi dikatakan baik apabila diperoleh skor HOME *Inventory Score* \geq 60% dan dikatakan kurang apabila diperoleh skor $<$ 60%. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* dan dianggap bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian (n=50)

Karakteristik subyek	Formula hidrolisa ekstensif (n=25)	Isolat protein kedelai (n=25)
Usia (bulan), median (min-max)	21 (5-72)	13 (3-63)
Jenis kelamin		
Laki-laki	17 (68%)	16 (64%)
Perempuan	8 (32%)	9 (36%)
Berat badan per usia		
Normal	23 (92%)	13 (52%)
Kurus	2 (8%)	12 (48%)
Panjang/tinggi badan per usia		
Normal	23 (92%)	22 (88%)
Pendek	2 (8%)	3 (12%)
Status gizi		
Gizi baik	25 (100%)	21 (84%)
Gizi kurang	0 (0,0%)	4 (12%)
ASI Eksklusif		
Ya	7 (28%)	4 (16%)
Tidak	18 (72%)	21 (84%)
Tingkat pendidikan ayah		
SMA	3 (12%)	9 (36%)
Akademi-Sarjana	22 (88%)	16 (64%)
Pekerjaan ayah		
Swasta	17 (68%)	19 (76%)
Non-swasta	8 (32%)	6 (24%)
Tingkat pendidikan ibu		
SMP	0 (0,0%)	1 (4%)
SMA	7 (28%)	9 (36%)
Akademi-Sarjana	18 (72%)	15 (60%)
Pekerjaan ibu		
Tidak bekerja	9 (36%)	10 (40%)
Swasta	10 (40%)	12 (48%)
Non-swasta	6 (36%)	3 (12%)
Sosial ekonomi		
Tinggi	25 (100%)	21 (84%)
Sedang-Rendah	0 (0,0%)	4 (16%)
Stimulasi keluarga		
Baik	24 (96%)	23 (92%)
Kurang	1 (4%)	2 (8%)

Jumlah subyek penelitian ini adalah 50 anak alergi susu sapi (25 mengonsumsi formula hidrolisa ekstensif, 25 isolat protein kedelai). Mayoritas subyek pada kedua kelompok berjenis kelamin laki-laki dengan median usia pada kelompok formula hidrolisa ekstensif 21 bulan sedangkan pada kelompok isolat protein kedelai 13 bulan. Mayoritas subyek pada kedua kelompok memiliki berat dan panjang badan serta status gizi yang baik. Sebagian besar subyek, baik pada kelompok formula hidrolisa ekstensif maupun isolat protein kedelai tidak mendapat ASI Eksklusif. Tingkat pendidikan orang tua pria dan wanita pada kedua kelompok sebagian besar adalah jenjang universitas (akademi dan sarjana).

Tabel 2. Karakteristik perkembangan anak

		Perkembangan	
		Suspek gangguan	Normal
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	0 (0,0%)	25 (100 %)
	Isolat protein kedelai	4 (16%)	21 (84%)
Total		4 (8%)	46 (92%)

Mayoritas orang tua pada kedua kelompok penelitian, baik pria maupun wanita, bekerja di bidang swasta. Pada kelompok formula hidrolisa ekstensif, semua subyek penelitian berasal dari kelompok sosial ekonomi tinggi sedangkan pada kelompok isolat protein kedelai terdapat 4 subyek (16%) yang berasal dari kelompok sosial ekonomi rendah sampai sedang. Sebagian besar subyek baik pada kelompok formula hidrolisa ekstensif maupun isolat protein kedelai mendapat stimulasi yang baik dari keluarga.

Tabel 3. Distribusi kegagalan melakukan tugas perkembangan

Kegagalan pelaksanaan tugas	Formula hidrolisa ekstensif (n=25)	Isolat protein kedelai (n=25)	Total (n=50)
Sektor motorik kasar	0 (0,0%)	2 (13,4%)	2 (9,1%)
Sektor motorik halus	1 (14,4%)	3 (20,0%)	4 (18,2%)
Sektor bahasa	3 (42,8%)	4 (26,6%)	7 (31,8%)
Sektor personal sosial	3 (42,8%)	6 (40,0%)	9 (40,9%)
Total	7 (100%)	15 (100%)	22 (100%)

Proporsi anak yang mengalami suspek gangguan perkembangan pada kelompok isolat protein kedelai adalah 16% sedangkan pada kelompok formula hidrolisa ekstensif tidak terdapat satu pun anak yang mengalami suspek gangguan perkembangan. Secara keseluruhan, terdapat 4 (8%) anak yang mengalami suspek gangguan perkembangan, dan 46 (92%) anak

yang normal perkembangannya. Persentase kegagalan pelaksanaan tugas tertinggi pada kelompok formula hidrolisa ekstensif adalah sektor bahasa dan personal sosial (42,8%), sedangkan pada kelompok isolat protein kedelai adalah sektor personal sosial (40,0%). Secara keseluruhan, persentase kegagalan pelaksanaan tugas tertinggi terdapat pada sektor personal sosial (40,9%).

Tabel 4. Hubungan antara stimulasi keluarga dengan perkembangan anak

		Perkembangan		p	RP (95%CI)
		Suspek gangguan	Normal		
Stimulasi keluarga	Kurang	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,23 [¥]	5,22 (0,75-36,3)
	Baik	3 (6,4%)	44 (93,6%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

Uji bivariat (tabel 4) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan stimulasi yang bermakna di antara subyek yang mengalami suspek gangguan perkembangan dengan yang memiliki perkembangan normal (p=0,23). Hal ini menandakan bahwa stimulasi tidak merencanakan hubungan antara jenis susu yang dikonsumsi dengan perkembangan subyek.

Tabel 5. Hubungan antara jenis susu dengan perkembangan anak sektor motorik kasar

		Perkembangan sektor motorik kasar		p	PR (95%CI)
		Tidak ada kegagalan	Ada kegagalan		
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	0 (0%)	25 (100%)	0,49 [¥]	-
	Isolat protein kedelai	2 (4%)	23 (96%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

Uji bivariat menunjukan bahwa tidak terdapat perbedaan pengaruh yang bermakna antara formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap keempat aspek perkembangan yaitu motorik kasar (p=0,49), motorik halus (p=0,61), bahasa (p=0,42), personal sosial (p=0,46) dan perkembangan global (p=0,11) anak dengan alergi susu sapi. Uji bivariat disajikan dalam tabel 5,6,7,8 dan 9.

Tabel 6. Hubungan antara jenis susu dengan perkembangan anak sektor motorik halus

		Perkembangan sektor motorik halus		p	PR (95%CI)
		Tidak ada kegagalan	Ada kegagalan		
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	24 (96%)	1 (4%)	0,61 [¥]	1,09 (0,92-1,28)
	Isolat protein kedelai	22 (88%)	3 (12%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

Tabel 7. Hubungan antara jenis susu dengan perkembangan anak sektor bahasa

		Perkembangan sektor bahasa		p	PR (95%CI)
		Tidak ada kegagalan	Ada kegagalan		
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	23 (92%)	2 (8%)	0,42 [¥]	1,15 (0,92-1,44)
	Isolat protein kedelai	20 (80%)	5 (20%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

Tabel 8. Hubungan antara jenis susu dengan perkembangan anak sektor personal sosial

		Perkembangan sektor personal sosial		p	PR (95%CI)
		Tidak ada kegagalan	Ada kegagalan		
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	22 (88%)	3 (12%)	0,46 [¥]	1,16 (0,89-1,51)
	Isolat protein kedelai	19 (76%)	6 (24%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

Tabel 9. Hubungan antara jenis susu dengan perkembangan global anak

		Perkembangan		p	PR (95%CI)
		Normal	Suspek gangguan perkembangan		
Jenis susu	Formula hidrolisa ekstensif	25 (100%)	0 (0%)	0,11 [¥]	1,19(1-1,41)
	Isolat protein kedelai	21 (84%)	4 (16%)		

[¥]Uji Fischer's-exact

PEMBAHASAN

Terdapat 4 anak (16%) pada kelompok isolat protein kedelai yang mengalami suspek gangguan perkembangan sedangkan pada kelompok formula hidrolisa ekstensif semua anak menunjukkan perkembangan yang normal. Meskipun ditemukan 4 anak yang mengalami suspek gangguan perkembangan pada kelompok isolat protein kedelai, berdasarkan analisis secara statistik tidak terdapat perbedaan pengaruh yang bermakna antara kelompok formula hidrolisa ekstensif dengan isolat protein kedelai terhadap perkembangan anak dengan ASS dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Andres dkk di Amerika mengenai perbandingan tingkat perkembangan anak yang diberi ASI (BF) sebagai kontrol dengan anak yang diberi isolat protein kedelai (SF) atau susu formula sapi biasa (CMF) mulai usia 2 bulan. Hasil penelitian Andres dkk menunjukkan bahwa ketiga kelompok studi memiliki tingkat perkembangan yang normal pada setiap tahapan usia dan tidak terdapat perbedaan perkembangan yang signifikan antara ketiga kelompok penelitian.⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Menella dkk di Amerika menganalisis perbedaan tingkat perkembangan anak yang diberi susu formula sapi biasa (sebagai kontrol) dengan anak yang diberi formula hidrolisa ekstensif. Tidak diperoleh perbedaan aspek perkembangan yang bermakna antara ketiga kelompok penelitian.⁹ Penelitian Andres dkk maupun Mennella dkk tidak membandingkan pengaruh pemberian formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap perkembangan anak secara langsung, namun berdasarkan kedua penelitian tersebut dapat diketahui bahwa kedua jenis formula memiliki efikasi yang baik dan dapat mendukung perkembangan anak dalam batas yang normal.

Uji analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan antara kelompok formula hidrolisa ekstensif dengan isolat protein terhadap perkembangan anak sektor motorik kasar, motorik halus, bahasa dan personal sosial. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Andres dkk dan Mennella dkk. Pada penelitian Mennella dkk, kelompok anak yang diberi formula hidrolisa ekstensif menunjukkan perkembangan aspek motorik kasar, motorik halus dan perkembangan bahasa yang normal dan tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok susu formula biasa. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Andres dkk dimana semua anak pada kelompok SF menunjukkan perkembangan motorik kasar, motorik halus dan bahasa yang normal pada setiap tahapan usia. Berdasarkan kedua penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa baik formula hidrolisa ekstensif maupun isolat protein kedelai dapat mendukung perkembangan

motorik kasar, motorik halus dan bahasa yang normal.^{8,9} Belum ada penelitian terdahulu yang meneliti pengaruh jenis susu formula yang dikonsumsi anak dengan aspek personal sosial pada perkembangan. Dalam penelitian ini, personal sosial merupakan aspek perkembangan dengan persentase kegagalan tugas tertinggi dimana kegagalan tersebut paling banyak terjadi pada kelompok anak usia 1-3 tahun (*toddler*). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Yuliantanti dkk di Purworejo dimana 27 dari 49 anak (55,7%) berusia 1-3 tahun di PAUD Tetuko Klaten mengalami gangguan perkembangan personal sosial.¹⁰

Stimulasi juga merupakan aspek yang sangat penting dalam perkembangan.¹¹ Dalam penelitian ini, mayoritas subyek mendapat stimulasi yang baik (hanya 3 subyek yang mendapat stimulasi yang kurang). Uji analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kualitas stimulasi yang bermakna antara kelompok formula hidrolisa ekstensif dengan isolat protein kedelai sehingga stimulasi keluarga tidak merencanakan hubungan antara jenis susu dengan perkembangan anak pada penelitian ini.

Hal yang diteliti dalam penelitian ini adalah kaitan antara nutrisi (dalam penelitian ini adalah jenis susu yang dikonsumsi anak) dengan perkembangan. Susu merupakan salah satu sumber nutrisi utama bagi anak berusia di bawah lima tahun dan merupakan sumber zat gizi yang esensial bagi perkembangan otak seperti protein, *long-chained polyunsaturated fatty acid* (LCPUFA), zat besi, folat, zink dan asam amino esensial.¹² Suplementasi LCPUFA khususnya DHA dan AA saat ini menjadi standar dalam produksi susu formula karena DHA dan AA diketahui berperan dalam perkembangan kognitif dan fungsi penglihatan anak.^{13,14} Asam amino esensial seperti taurin, karnitin dan metionin juga ditambahkan untuk menambah nilai gizi susu formula.⁷ Tidak adanya perbedaan perkembangan yang signifikan antara kelompok formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai dalam penelitian ini dapat berkaitan dengan kandungan zat gizi esensial tersebut dalam masing-masing formula.

Martinez dkk di Amerika meneliti kandungan zat gizi pada susu formula yang dipasarkan di Amerika Serikat dan menurut penelitian tersebut sebagian besar formula hidrolisa ekstensif maupun isolat protein kedelai disuplementasi dengan DHA dan AA dalam jumlah yang sama yaitu berturut-turut sekitar 0,32% dan 0,64% dari jumlah total lemak. Baik formula hidrolisa ekstensif maupun isolat protein kedelai juga telah difortifikasi dengan asam amino esensial seperti taurin, l-metionin dan l-karnitin untuk menambah nilai gizinya. Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa formula isolat protein kedelai saat ini juga difortifikasi dengan kandungan kalsium, fosfor, zat besi dan zink yang lebih tinggi untuk

mengantisipasi kadar fitat dalam formula yang dapat mengganggu absorpsi mikronutrien-mikronutrien di atas.¹⁴ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ventura dkk, kandungan protein dalam formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai juga tidak berbeda terlalu jauh. Rata-rata formula isolat protein kedelai mengandung protein sebesar 1,7-1,8 g/100 mL sedangkan formula hidrolisa ekstensif mengandung 1,9 g/100 mL protein.¹⁵ Penelitian mengenai perbandingan kandungan zat gizi pada susu formula yang dipasarkan di Indonesia belum banyak dilakukan sehingga belum dapat disimpulkan apakah kandungan gizi pada susu formula yang dikonsumsi subyek pada penelitian ini setara atau tidak.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini antara lain jumlah subyek penelitian yang belum memenuhi besar sampel minimal menurut rumus, rentang usia subyek yang terlalu luas, pemilihan instrumen penilaian perkembangan yang kurang sensitif dan spesifik serta pemilihan desain penelitian belah lintang yang kurang dapat menggambarkan hubungan kausalitas.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Tidak terdapat perbedaan pengaruh antara formula hidrolisa ekstensif dan isolat protein kedelai terhadap perkembangan anak dengan alergi susu sapi baik pada sektor motorik kasar, motorik halus, bahasa, personal sosial maupun perkembangan global.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek konsumsi susu formula terhadap perkembangan anak dengan subyek penelitian yang lebih banyak, rentang usia yang lebih spesifik, desain penelitian kohort dengan waktu penelitian yang lebih panjang serta menggunakan instrumen penilaian perkembangan yang lebih sensitif dan spesifik. Penelitian lebih lanjut mengenai kandungan zat gizi pada susu formula yang berpengaruh terhadap perkembangan anak juga perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
2. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010;65(8):933-45.

3. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-29.
4. Fleddermann M, Demmelmair H, Grote V, Nikolic T, Trisic B, Koletzko B. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: The BeMIM study, a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition.* 2014;33:588-95.
5. UKK Alergi Immunologi, UKK Gastrohepatologi, UKK Nutrisi dan Penyakit Metabolik. *Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Susu Sapi ed. 2.* Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2014.
6. Munasir Z, Muktiarti D. The management of food allergy in Indonesia. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(1):23-8.
7. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? *Acta Paediatr.* 2011;100(2):162-6.
8. Andres A, Cleves MA, Bellando JB, Pivik RT, Casey PH, Badger TM. Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Pediatrics.* 2012;129(6):1134-40
9. Mennella JA, Trabulsi JC, Papas MA. Effects of cow milk versus extensive protein hydrolysate formulas on infant cognitive development. *Amino Acids.* 2016;48(3):697-705.
10. Yuliastanti T, Nurhidayati N. Pola Asuh dan Perkembangan Personal Sosial Anak Toddler. *Jurnal Komunikasi Kesehatan.* 2013;4(2):1-7.
11. Selina H, Rahmadi FA, Hartanto F. Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak. dalam: Dadiyanto DW, Muryawan MH, Soetadji A, editor. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak.* Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2011:64-83.
12. Rosales FJ, Reznick JS, Zeisel SH. Understanding the role of nutrition in the brain and behavioral development of toddlers and preschool children: identifying and addressing methodological barriers. *Nutr Neurosci.* 2009;12(5):190-202.
13. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614-20.
14. Martinez JA, Ballew MP. Infant Formulas. *Pediatr Rev.* 2011;32(5):179-89.
15. Ventura AK, San Gabriel A, Hirota M, Mennella JA. Free amino acid content in infant formulas. *Nutr Food Sci.* 2012;42(4):271-8.