



FOOD-RELATED ADVERSE REACTIONS : ALERGI DAN INTOLERANSI MAKANAN

Sheldy Prawibowo¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Sheldy Prawibowo, Universitas Lampung

E-Mail: Sheldyprawibowoktb@gmail.com

Received August 08, 2021; **Accepted** August 14, 2021; **Online Published** October 04, 2021

Abstrak

Food-related adverse reactions dapat berupa alergi makanan yang dimediasi oleh kekebalan dan intoleransi makanan yang dimediasi oleh non-imun. Alergi dan intoleransi makanan sering kali disalahartikan oleh ahli kesehatan, pasien, dan masyarakat. Oleh karena itu, tujuan dari literatur review ini adalah untuk meninjau secara kritis data yang berkaitan dengan alergi makanan dan intoleransi makanan. Metode. Penelitian ini merupakan literature review yang melibatkan sebanyak 15 sumber pustaka dengan kata kunci yang digunakan yaitu 'food allergy dan food intolerance' dengan tahun terbit antara 2013 - 2020. Abstrak dan full text jurnal dibaca dan dicermati, kemudian dilakukan analisis terhadap isi yang terdapat dalam tujuan penelitian dan hasil/temuan penelitian. Hasil. Diperkirakan seperlima populasi percaya bahwa mereka memiliki reaksi yang merugikan terhadap makanan. Alergi makanan sejatinya berbeda dengan intoleransi makanan. Beberapa alergi makanan mungkin dapat mengancam nyawa. Alergen makanan yang paling umum adalah susu sapi, telur, kacang tanah, kacang pohon, kedelai, kerang, dan ikan. Reaksi alergi bervariasi dari urtikaria hingga anafilaksis dan kematian. Intoleransi makanan mempengaruhi 15-20% populasi yang mungkin disebabkan efek farmakologis dari komponen makanan, sensitivitas gluten noncoeliac atau kerusakan enzim dan transportasi sistem pencernaan. Tes diagnostik yang paling membantu untuk intoleransi makanan adalah diet eliminasi makanan untuk mencapai perbaikan gejala yang diikuti dengan reintroduksi makanan secara bertahap

Keywords: Alergi; intoleransi; makanan

PENDAHULUAN

Food-related adverse reactions merupakan reaksi abnormal terhadap konsumsi makanan yang dapat memengaruhi banyak sistem organ. Istilah ini mencakup alergi makanan dengan latar belakang imunologi dan alergi semu yang dimediasi oleh non-imun (intoleransi makanan, keengganan, dan reaksi terkait makanan lainnya). Pendekatan diagnostik dan terapeutik ditentukan oleh perbedaan ini

berdasarkan patofisiologi. Reaksi intoleransi tertentu atau penyakit gastrointestinal seringkali secara keliru digambarkan sebagai alergi makanan⁽¹⁾. Secara signifikan 15-25% orang dewasa mengalami gejala yang tidak menyenangkan terkait dengan konsumsi berbagai makanan. Gejala ini sering dianggap sebagai manifestasi dari alergi makanan, meskipun alergi makanan hanya dapat dikonfirmasi pada 0,1-3,2% reaksi⁽²⁾.

Penyebab lain, penyakit, dan faktor pemicu eksternal (misalnya obat-obatan seperti obat anti-inflamasi nonsteroid dan penghambat beta) bertanggung jawab atas gejala tersebut. Sebanyak 19% orang dewasa Amerika Serikat, menganggap diri mereka memiliki alergi makanan dan melakukan diet menghindar (baik bebas oligo atau multi-alergen) untuk meringankan keluhan mereka tanpa mencari pemeriksaan medis yang meyakinkan ⁽³⁾. Penaksiran berlebihan akan adanya alergi makanan dapat menyebabkan pembatasan makanan yang tidak perlu dan memengaruhi kualitas hidup pasien. Selain itu, upaya terapeutik berdasarkan diagnosis diri tanpa konsultasi medis atau diet menjadi masalah umum pada pasien yang melaporkan food-related adverse reactions ⁽⁴⁾.

Alergi makanan adalah respons imun spesifik yang dapat direproduksi terhadap bahanmakanan (alergen) yang biasanya protein, kecuali pada alergi terhadap oligosakarida galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) ⁽⁵⁾. Alergi makanan dapat diklasifikasikan menjadi IgE-mediated, mixed IgE- , dan cell-mediated (alergi makanan terkait dermatitis atopik, eosinophilic esophagitis, dan gangguan eosinofilik lainnya), dan non-IgE-mediated (sindrom enterokolitis akibat protein makanan, proktokolitis akibat protein makanan, enteropati protein makanan) ⁽⁶⁾.

Metode diagnostik untuk alergi makanan harus bergantung pada riwayat medis dan diet rinci. Riwayat medis, tes antibodi IgE spesifik alergen, skin prick tests, double-blind placebo-controlled food challenges (DBPCFC), atau food elimination

adalah metode diagnostik yang direkomendasikan ⁽⁷⁾. Di unit rawat jalan dewasa, tes antibodi IgE spesifik alergen dan skin prick test biasanya digunakan bersama-sama dengan data anamnesis untuk memastikan atau mengecualikan diagnosis alergi makanan. Namun, penerapan skin prick test untuk individu atopik terbatas karena peningkatan reaktivitas kulit. Hasil positif palsu dalam skin prick test juga lebih sering terjadi pada kulit atopik. Sensitisasi IgE menghasilkan diagnosis yang andal hanya jika diinterpretasikan oleh dokter, karena sensitisasi biasanya tidak berkorelasi dengan gejala klinis. Meskipun DBPCFC memberikan diagnosis yang paling andal, DBPCFC tidak umum digunakan dalam praktik klinis sehari-hari karena banyaknya kebutuhan sumber daya (biaya, tenaga kerja, latar belakang perawatan intensif yang memadai). Risiko terprovokasi anafilaksis dengan oral food challenges juga tidak bisa diabaikan ⁽⁵⁾.

Sementara itu reaksi intoleransi makanan adalah food-related adverse reactions non-imunologis yang ditimbulkan oleh makanan atau bahan makanan yang dikonsumsi dalam jumlah yang umumnya tertelan tanpa keluhan oleh individu non-intoleran. Reaksi ini sering kali meniru manifestasi alergi makanan. Mekanisme dan etiologi di balik reaksi intoleransi makanan bervariasi (defisiensi enzim, reaksi farmakologis, reaksi toksin makanan, dll.) ⁽⁸⁾. Terdapat beberapa biomarker berbasis bukti dan tes standar untuk mendiagnosis intoleransi makanan. Intoleransi biasanya merupakan

diagnosis yang “dikesampingkan”, sehingga harus didahului dengan proses pemeriksaan yang cermat. Membuat buku harian makanan dapat membantu pasien dalam merealisasikan gejala mereka. Karena patomekanisme heterogen dari reaksi intoleransi, tes intoleransi makanan yang banyak digunakan tidak sesuai untuk diagnosis, dan tes tertentu yang tidak divalidasi harus dihindari sama sekali (tes imunoglobulin G (IgG) spesifik alergen / imunoglobulin G4 (IgG4), tes elektrodermal, analisis rambut, iridologi, kinesiologi, dll.) . Reaksi psikogenik yang berkaitan dengan makanan dan makanan secara umum juga dapat diklasifikasikan sebagai pseudoallergies dan harus dipertimbangkan dalam diagnosis yang berbeda ⁽⁹⁾. Oleh karena itu, tujuan dari literature review ini adalah untuk meninjau lebih lanjut terkait alergi dan intoleransi makanan yang umum terjadi di masyarakat.

ISI

METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan studi literature review, yang menyajikan kembali materi yang diterbitkan sebelumnya, dan melaporkan fakta atau analisis baru. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui database PubMed dan Google Scholar. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan melibatkan 15 pustaka dengan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran antara lain ‘food allergy dan food intolerance’ dengan tahun terbit antara 2013-2020. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul,

abstrak dan hasil yang membahas alergi dan intoleransi makanan. Abstrak dan full text jurnal dibaca dan dicermati, kemudian dilakukan analisis terhadap isi yang terdapat dalam tujuan penelitian dan hasil/temuan penelitian. Dilakukan koding terhadap isi jurnal yang direview berdasarkan garis besar atau inti dari penelitian tersebut yang dilakukan dengan mengurai dalam sebuah kalimat, dan jika sudah terkumpul kemudian dicari persamaan dan perbedaan pada masing-masing penelitian lalu dibahas untuk menarik kesimpulan.

HASIL PENELITIAN

Penelitian yang oleh Solymosi et al. (2020), didapatkan data dari 501 pasien (393 wanita, 108 pria) kemudian dianalisis. Intoleransi terhadap amina biogenik makanan terjadi pada 250 kasus (250/501, 50%). Sindrom alergi oral dikonfirmasi pada 71 pasien (71/501, 14%). Alergi terhadap pengawet makanan didiagnosis pada 14 (14/501, 3%) kasus oleh spesialis alergi kulit. Lima orang (5/501, 1%) didiagnosis dengan alergi makanan yang dimediasi IgE. Dalam beberapa kasus (28/501, 6%), efek samping obat yang memicu / meningkatkan edema diamati dimana pasien telah salah mengartikannya sebagai efek dari berbagai makanan. Di antara kelompok makanan yang dianggap sebagai faktor pemicu, yang paling sering disebutkan adalah buah-buahan (198/501, 40%), susu / produk susu (174/501, 35%), dan kacang-kacangan / minyak sayur (144/501, 29%) . Urtikaria (47%) merupakan diagnosis dermatologis yang paling umum,

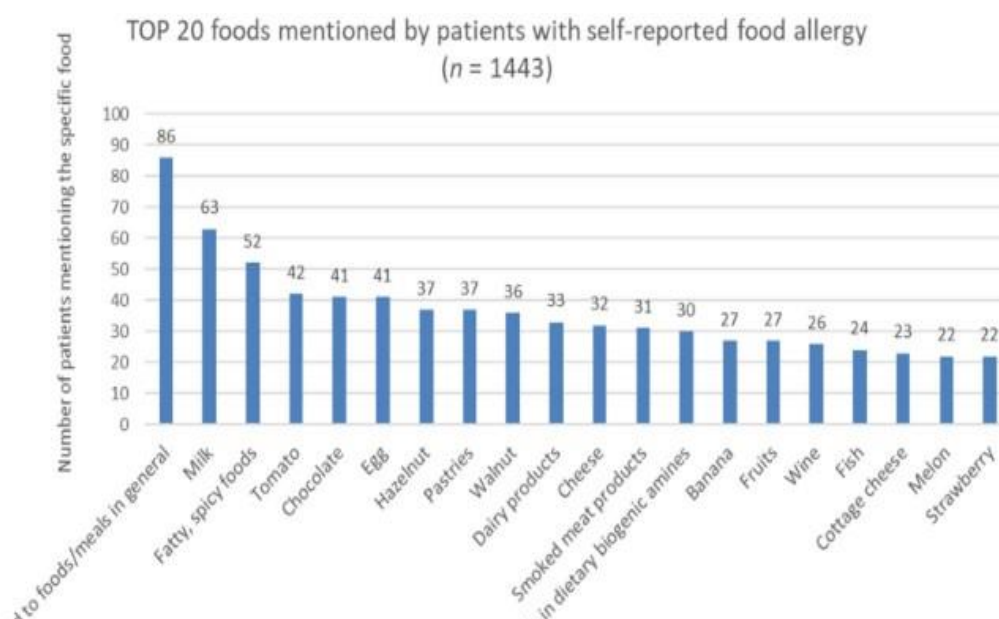
diikuti oleh dermatitis (20%) dan dermatitis kontak alergi (8%). Makanan terpenting yang kaya akan amina biogenik diet adalah minyak sayur (kacang- kacang), kakao, cokelat, cabai, paprika, ikan dan makanan laut, jeroan dan produk daging asap, telur, keju, buah-buahan (pisang, buah jeruk), alkohol, kopi, dan asinan kubis. Keluhan terkait makanan ini disebutkan 484 kali (484/1443, 34%) oleh 332 (332/501, 66%) pasien ⁽⁵⁾.

Sementara itu dalam penelitian lain oleh Shakoore (2016), dilakukan studi pada 71 pasien dengan gejala alergi yang tidak memiliki bukti pemeriksaan laboratorium. Terdapat 49 perempuan dan 22 pasien laki-laki dengan usia rata-rata 38,8 (16,0) tahun dengan mayoritas (85,7%) menderita urtikaria. Antibodi IgG spesifik makanan yang paling sering muncul adalah terhadap kacang cola pada 80,3% pasien diikuti oleh ragi pada 78,9%, gandum pada 77,5%, kacang merah 71,8%, kacang polong 63,4%, jagung 62% dan putih telur pada 62% pasien.

Dibandingkan dengan pasien pria, wanita memiliki antibodi IgG spesifik makanan yang lebih tinggi secara signifikan untuk bahan makanan yang sering muncul, terutama terhadap gandum (74% vs 25.5%; $P < .0001$), jagung (77.3% vs 22.7%; $P < .0001$) dan kacang cola (71,9% vs 28,1%; $P < .001$). Pasien berusia kurang dari 40 tahun memiliki tingkat IgG spesifik makanan yang lebih tinggi terhadap gliadin ($P < .003$), putih telur ($P < .03$) dan barley ($P < .05$) dibandingkan dengan pasien yang lebih tua. Sehingga dalam penelitian ini disimpulkan bahwa deteksi berbagai antibodi IgG spesifik makanan di antara pasien dengan gejala alergi menunjukkan kemungkinan kaitannya dengan alergi intoleransi makanan. Wanita lebih cenderung mengembangkan intoleransi makanan daripada pria ⁽¹⁰⁾.

PEMBAHASAN

Menurut *National Institute of Allergy and Infectious Disease*, alergi makanan adalah

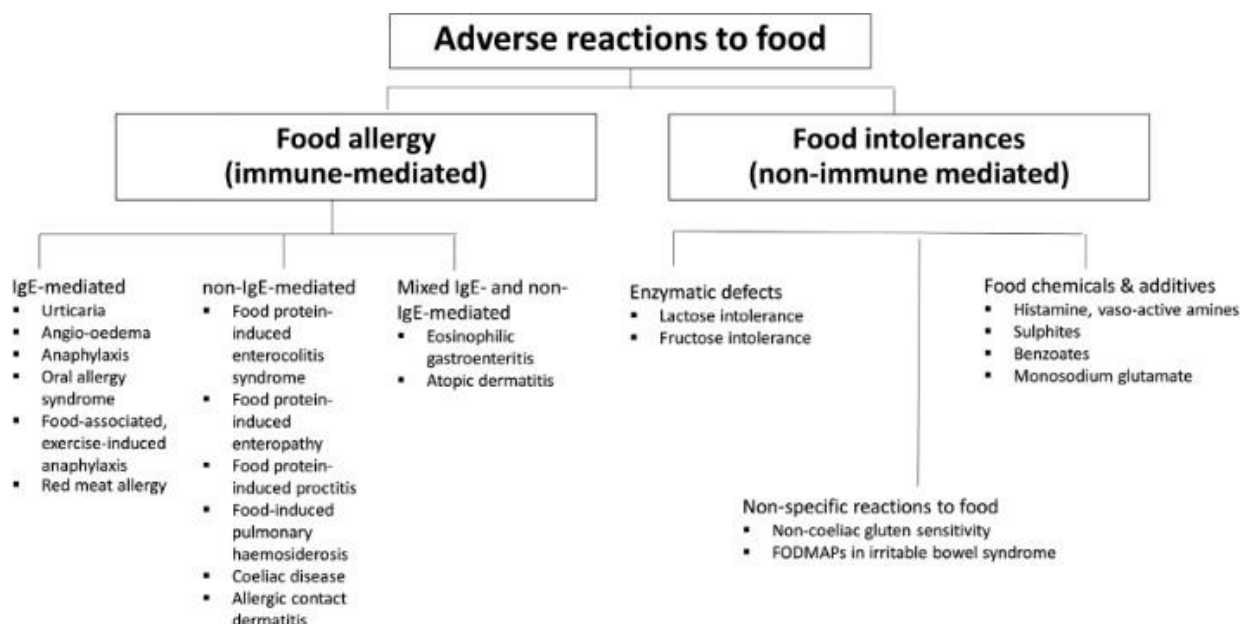


Gambar 1. 20 makanan yang paling sering disebutkan dalam kelompok pasien (Solymosi et al., 2020).

efek kesehatan yang merugikan yang timbul dari respon imun tertentu yang terjadi secara reproduktif pada paparan makanan tertentu. Prevalensi alergi makanan bervariasi antar negara dan wilayah, mulai dari 1% sampai 10%. Prevalensinya meningkat di seluruh dunia, termasuk di negara berpenghasilan rendah ⁽¹¹⁾. Alergi makanan yang dimediasi IgE menyebabkan reaksi dalam waktu 2 jam setelah terpapar alergen. Gejala klinis alergi disebabkan oleh mediator yang dilepaskan dari sel mast jaringan dan basofil yang bersirkulasi. Urtikaria akut dan angioedema adalah gejala klinis yang paling umum dari alergi makanan yang dimediasi oleh IgE. Reaksi dapat bersifat sistemik (anafilaksis), melibatkan saluran kulit, saluran pernapasan, dan pencernaan serta sistem kardiovaskular. Rinokonjungtivitis terisolasi atau mengi sebagai respons terhadap alergi makanan

makanan. Anafilaksis yang diinduksi oleh olahraga yang bergantung pada makanan (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis/ FDEIA) adalah reaksi makanan yang dimediasi oleh IgE yang disebabkan oleh olahraga setelah menelan makanan, tetapi tidak terjadi setelah konsumsi makanan atau olahraga saja. FDEIA sebagian besar disebabkan oleh olahraga dalam waktu 2 jam setelah makan, dengan produk gandum sebagai makanan penyebab umum ⁽¹²⁾. Reaksi makanan yang dimediasi IgE tertunda 4–6 jam setelah makan daging merah juga telah dilaporkan pada orang dewasa yang disebabkan oleh reaksi yang dimediasi IgE terhadap alergen karbohidrat di daging mamalia ⁽¹¹⁾.

Sel T spesifik makanan dianggap berperan dalam alergi makanan yang dimediasi non- IgE. Mayoritas alergi makanan



jarang terjadi pada anak-anak, tetapi dapat disertai dengan gejala lain seperti urtikaria, terutama pada anak-anak dengan anafilaksis

yang dimediasi non-IgE mempengaruhi saluran pencernaan dan terjadi terutama pada bayi. Gejala biasanya bermanifestasi 2-24 jam

Gambar 2. Tipe food-related adverse reactions (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

saat menelan protein makanan. Alergi makanan yang dimediasi non-IgE melibatkan berbagai gangguan termasuk sindrom enterokolitis yang diinduksi protein makanan, enteropati yang diinduksi protein makanan, proktitis alergi yang diinduksi protein makanan dan proktokolitis, hemosiderosis paru yang diinduksi makanan (Sindrom Heiner) dan dermatitis kontak alergi yang diinduksi makanan ⁽¹³⁾.

Riwayat medis yang terperinci sangat dibutuhkan dalam diagnosis. Alergi makanan harus dipertimbangkan ketika gejala muncul di dekat waktu konsumsi makanan tertentu. Diet eliminasi menghasilkan resolusi gejala yang berulang setelah paparan ulang. Tes diagnostik seperti skin prick test (SPT) dan IgE spesifik (sIgE) tersedia untuk alergi makanan yang dimediasi oleh IgE, tetapi hasilnya bisa negatif jika gejala tidak dimediasi oleh IgE. Namun hasil tes positif dengan tes serum food-sIgE atau SPT tidak menunjukkan adanya alergi pada makanan yang diuji. Riwayat reaksi langsung dengan gejala alergi khas dan tes sIgE atau SPT positif mendukung diagnosis dugaan alergi makanan yang dimediasi oleh IgE ⁽¹¹⁾.

Terdapat ketersediaan tes yang terbatas untuk alergi makanan yang dimediasi non-IgE yang biasanya terkait dengan saluran pencernaan. Uji tempel dengan makanan segar tidak disarankan karena kurangnya validitas, bahan pengujian standar dan interpretasi hasil. Pengukuran IgG khusus makanan untuk diagnosis alergi makanan non-IgE juga tidak dianjurkan. Standar emas untuk diagnosis untuk alergi makanan yang dimediasi oleh IgE

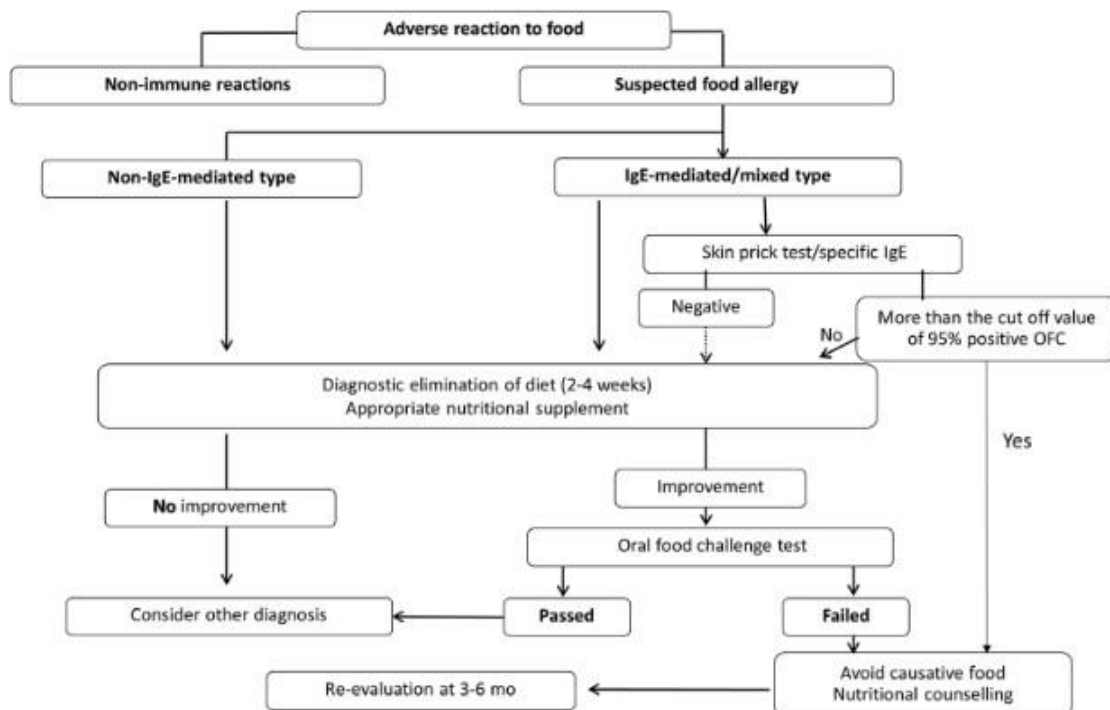
dan non-IgE adalah tes tantangan makanan oral ⁽¹¹⁾.

Sementara itu, intoleransi makanan bersifat non-imunologis dan dapat terjadi sebagai respons terhadap efek farmakologis dari makanan atau komponen makanan, sensitivitas gluten noncoeliac atau cacat enzim / transportasi pada sistem pencernaan. Intoleransi makanan tidak boleh disamakan dengan hipersensitivitas/ alergi makanan (Lomer, 2015). Beberapa intoleransi makanan melibatkan proses patofisiologis organik, misalnya intoleransi laktosa terjadi sebagai akibat dari defisiensi enzim yang memecah laktosa. Namun, beberapa intoleransi makanan tidak dapat dengan mudah dijelaskan oleh proses organik yang dipahami, misalnya banyak dari intoleransi makanan yang dilaporkan pada pasien sindrom iritasi usus besar (IBS) ⁽¹⁴⁾.

Terdapat sejumlah bahan kimia yang ada dalam makanan dengan aktivitas farmakologis potensial antara lain salisilat, amina vasoaktif (misalnya histamin), glutamat (misalnya monosodium glutamat) dan kafein. Reaksi kimia tidak selalu menyebabkan gejala gastrointestinal, tetapi jika terjadi mekanismenya tidak sepenuhnya dipahami namun dapat mempengaruhi sistem neuroendokrin gastrointestinal. Diet yang menghindari bahan kimia makanan sangat sulit dilakukan dan membatasi berbagai jenis makanan berpotensi menyebabkan kekurangan gizi. Selain itu, tidak ditemukan bukti klinis yang kuat bahwa diet ini efektif dalam pengelolaan gejala gastrointestinal ⁽⁸⁾.

Sensitivitas gluten noncoeliac adalah definisi yang relatif baru untuk menggambarkan gejala gastrointestinal yang terjadi sebagai respons untuk memasukkan gluten dalam makanan tetapi dengan tidak adanya fitur diagnostik penyakit celiac atau alergi gandum ⁽¹⁵⁾. Sementara itu, laktosa merupakan disakarida yang ditemukan dalam susu mamalia yang dipecah menjadi monosakarida penyusunnya, glukosa dan galaktosa, di tepi vili jejunum oleh enzim β -galaktosidase laktase sebelum diserap. Laktase sangat penting selama perkembangan bayi sebelum penyapihan dimulai, yang kemudian diikuti oleh penurunan regulasi aktivitas laktase secara bertahap yang bervariasi tergantung pada etnis. Bukti menunjukkan bahwa persistensi laktase mungkin berevolusi sebagai proses ko-

terjadi pada sekitar 65% populasi orang dewasa. Ini berbeda dari alaktasia kongenital yang sangat langka dan berpotensi fatal dengan sekitar hanya 40 kasus yang telah dilaporkan. Dengan tidak adanya laktase sejak lahir, hal ini ditandai dengan pertumbuhan yang tersedat setelah terpapar susu mamalia. Hasil nonpersistensi laktase dalam laktosa yang tidak terserap hadir di saluran pencernaan bagian bawah yang dapat menghasilkan dua efek yang tidak diinginkan. Pertama, peningkatan beban osmotik sehingga dapat meningkatkan kadar air usus. Kedua, laktosa dapat dengan mudah difermentasi oleh mikrobiota kolon yang menyebabkan peningkatan produksi gas. Kedua efek ini dapat menyebabkan gejala intoleransi laktosa pada individu yang rentan. Ambang batas toleransi laktosa makanan tergantung pada



Gambar 3. Evaluasi diagnostik alergi makanan (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

evolusioner yang melibatkan perubahan budaya dan genetik. Nonpersistensi laktase

beberapa faktor yang berkaitan dengan jumlah yang dikonsumsi, waktu transit usus,

keberadaan komponen makanan lain dalam lumen gastrointestinal, konsistensi, suhu, jumlah ekspresi sisa laktase dan keragaman mikrobiota gastrointestinal. Gejala intoleransi laktosa umumnya tidak terjadi sampai aktivitas laktase kurang dari 50 %. Kebanyakan orang dengan nonpersistence laktase dapat mentolerir sejumlah kecil laktosa dalam makanan dengan total hingga 12– 15 g / hari ⁽⁸⁾.

Riwayat medis terperinci seperti penilaian pola makan dan gaya hidup pada pasien dengan potensi intoleransi makanan, biasanya akan menjalani pemeriksaan klinis sesuai dengan pedoman lokal / nasional. Pemeriksaan penunjang mungkin termasuk tes darah dan feses, endoskopi dan / atau pencitraan radiologis untuk menyingkirkan penyakit organik. Jika tidak ada penyakit organik atau alergi makanan, pasien akan sering didiagnosis dengan gangguan saluran cerna fungsional, misalnya IBS atau dispepsia fungsional. Namun, ada sejumlah tes yang berguna secara klinis dalam mengidentifikasi intoleransi makanan tertentu. Standar emas tes intoleransi makanan adalah diet eliminasi untuk mencapai perbaikan gejala diikuti dengan reintroduksi makanan bertahap dan induksi gejala berikutnya untuk mengidentifikasi toleransi. Standar emas ini didasarkan pada tes yang digunakan dalam alergi makanan, namun diet eliminasi dilakukan bersifat sebagian dan tidak sepenuhnya seperti pada tes alergi makanan ⁽⁸⁾.

SIMPULAN

Food-related adverse reactions antara lain termasuk alergi dan intoleransi makanan. Anamnesis rinci dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk diagnosis. Beberapa alergi makanan mungkin dapat mengancam nyawa dan jelas membutuhkan peningkatan penelitian tentang pemahaman, pengelolaan, dan pencegahannya. Meskipun intoleransi makanan lebih tidak berbahaya dan sulit didefinisikan, sejumlah besar pasien dengan gangguan fungsional ini diperlukan upaya yang lebih besar untuk menyelidiki efek samping makanan pada gangguan fungsional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1–16.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62–75.
3. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw open*. 2019;
4. Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):166–78.
5. Solymosi D, Sárdy M, Pónyai G. Interdisciplinary significance of food-related adverse reactions in adulthood.

- Nutrients. 2020;12(12):1–17.
6. W. Y, D.M.H. F, K.C. N. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751–65.
7. Dunkman WJ, Rycek W, Manning MW. What Does a Red Meat Allergy Have to Do with Anesthesia? Perioperative Management of Alpha-Gal Syndrome. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1242–8.
8. Lomer MCE. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):262–75.
9. Fitzgerald M, Frankum B. Food avoidance and restriction in adults: A cross-sectional pilot study comparing patients from an immunology clinic to a general practice. *J Eat Disord*. 2017;5(1):1–12.
10. Shakoor Z, Alfaif A, Walamro B, Tawil LN Al, Ohaly RY Al. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med*. 2016;36(6):386–90.
11. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):32–40.
12. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248–64.
13. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114–24.
14. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3–25.
15. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.

