



# Diagnosis dan Tata Laksana Intoleransi Makanan

Arvin Leonard Sumadi Jap,<sup>1</sup> Alok Adipurnama,<sup>2</sup> Susana Farah Diba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokter Magang, SMF Ilmu Kesehatan Anak,

<sup>2</sup>Dokter Spesialis Anak, SMF Ilmu Kesehatan Anak, RS Immanuel, Bandung, Indonesia

## ABSTRAK

Intoleransi makanan adalah suatu respons non-imun yang diinisiasi oleh makanan atau komponen makanan. Intoleransi makanan diperkirakan memengaruhi 20-25% populasi dunia. Gejala yang paling sering adalah gejala saluran pencernaan. Terapi dengan cara restriksi beberapa makanan tertentu.

**Kata kunci:** *Adverse food reaction*, alergi makanan, intoleransi makanan

## ABSTRACT

Food intolerance is non-immunological response initiated by a food or food component. It is estimated to affect up to 20-25% population. Gastrointestinal symptoms are the most common symptom in food intolerance. Therapy is by restriction of certain foods. **Arvin Leonard Sumadi Jap, Alok Adipurnama, Susana Farah Diba. Diagnosis and Management of Food Intolerance**

**Keywords:** Adverse food reaction, food allergy, food intolerance



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

*Adverse food reaction* adalah reaksi tidak normal setelah seseorang menelan makanan tertentu.<sup>1</sup> *Adverse food reaction* dapat berbentuk intoleransi makanan dan alergi makanan.<sup>1,2</sup> Perbedaan antara intoleransi makanan dan alergi makanan adalah pada respons imun.<sup>1,2</sup> Alergi makanan adalah respons imun abnormal terhadap protein makanan yang dimediasi IgE, non-IgE, atau campuran antara IgE dan non-IgE.<sup>1-3</sup> Intoleransi makanan merupakan respons non-imun yang diinisiasi oleh makanan atau komponen makanan (non-protein) sehingga pada jumlah normal tidak bisa ditoleransi dengan baik. Intoleransi makanan biasanya terjadi pada seseorang yang memiliki defisiensi enzim pencernaan tertentu.<sup>4</sup> Hampir tidak ada kasus intoleransi makanan yang mengancam jiwa.<sup>1</sup>

Intoleransi makanan cukup sering dengan prevalensi 20-25% populasi dunia.<sup>1,2</sup> Keluhan paling sering intoleransi makanan adalah mirip dengan *irritable bowel syndrome* (IBS), seperti peningkatan frekuensi buang angin (*flatulence*), nyeri perut, kembung (*bloating*), dan diare.<sup>3</sup>

## KLASIFIKASI

Intoleransi makanan terdiri dari kelainan proses penyerapan pada saluran cerna (kekurangan enzim), contoh: intoleransi laktosa; reaksi farmakologi atau keracunan, contoh intoleransi histamin dan teobromin; atau reaksi idiosinkratik, contoh: intoleransi zat aditif dan pewarna makanan.<sup>5</sup>

Jenis makanan yang paling sering menyebabkan intoleransi makanan adalah

FODMAP (*fermentable oligo- di- mono- saccharides and polyols*), gandum, makanan mengandung histamin (anggur, minuman beralkohol, kopi), zat aditif, dan pewarna makanan.<sup>1</sup>

## 1. FODMAP

FODMAP (*fermentable oligo- di- mono- saccharides and polyols*) adalah sekumpulan karbohidrat rantai pendek yang kurang baik diserap oleh usus kecil, yang kemudian difermentasikan oleh bakteri usus.<sup>6,7</sup>

Asupan harian FODMAP yang direkomendasikan adalah dari 15 hingga 30 gram per hari.<sup>6</sup>

Diet rendah FODMAP dengan mengurangi asupan makanan mengandung fruktosa, laktosa, sorbitol, manitol, fruktan, dan galakto-oligosakarida (GOS) terbukti dapat mengurangi keluhan diare, nyeri perut, kembung, dan peningkatan *flatulence*.<sup>1,6,7</sup> Diet rendah FODMAP bekerja dengan mengaktifkan pleksus Meissner, memodulasi transmisi sensoris neuroenterik yang menstimulasi sekresi dan motilitas usus, dan mempercepat waktu transit.<sup>6</sup>

Tabel 1. Sumber makanan mengandung FODMAP.<sup>1,3,7</sup>

FODMAP	Sumber Makanan
Fruktosa	Madu, apel, mangga, pir, semangka
Laktosa	Susu dan <i>yoghurt</i>
Sorbitol	Apel, alpukat, pir, permen dengan pemanis buatan
Manitol	Jamur, kembang kol, permen dengan pemanis buatan
Fruktan	Gandum, bawang bombai, daun bawang, dan bawang putih
GOS	Polong-polongan dan kacang

Alamat Korespondensi email: [vinz\\_jap@hotmail.com](mailto:vinz_jap@hotmail.com)



Makanan yang paling sering menimbulkan intoleransi adalah makanan mengandung tinggi laktosa, sukrosa, atau fruktosa, seperti susu, *cookies*, kue, minuman bersoda, roti, *crackers*, pisang, dan sereal.<sup>2</sup>

## MEKANISME INTOLERANSI FODMAP

Intoleransi FODMAP terjadi akibat karbohidrat rantai pendek tidak diabsorpsi dengan baik karena kurangnya enzim untuk mengurai FODMAP, menyebabkan efek osmotik, meningkatkan cairan masuk ke dalam lumen usus.<sup>1,3,7</sup> Diet tinggi FODMAP (112 gram/hari) meningkatkan kadar air di usus pasien dengan ileostomi.<sup>6</sup>

Mekanisme kedua adalah karbohidrat yang tidak dicerna akan masuk ke dalam kolon, selanjutnya difermentasi oleh bakteri kolon yang menyebabkan peningkatan produksi gas seperti hidrogen, metan, dan karbondioksida.<sup>1,6</sup> Mekanisme ini terbukti pada studi MRI dan *breath test*.<sup>1,6,7</sup> Kombinasi dua mekanisme menyebabkan distensi, sehingga akan timbul gejala nyeri dan rasa perut tidak nyaman.<sup>1</sup>

Mekanisme ketiga adalah kelebihan produksi *short-chain fatty acids* (SCFAs). SCFAs (propionat, butirir, dan asetat) merupakan produk metabolisme serat oleh bakteri yang bermanfaat. Butirir berguna untuk menjaga kesehatan epitel usus, sedangkan propionat dan asetat memiliki efek imunomodulasi sistemik. Namun, kadar tinggi SCFAs dapat berefek negatif dengan menstimulasi pelepasan 5-hidroksitriptamin (5HT) dari mukosa usus yang menyebabkan kontraksi kolon; dan butirir menyebabkan hipersensitivitas viseral. Mekanisme ini bisa

memicu timbulnya nyeri perut, kembung, *flatulence* pada pasien IBS.<sup>6</sup>

## Diagnosis dan Tata Laksana Intoleransi FODMAP

*Breath test* merupakan pemeriksaan yang dapat dilakukan sebelum melakukan diet rendah FODMAP. *Breath test* dapat mendeteksi intoleransi fruktosa, laktosa, dan sorbitol. Untuk dugaan intoleransi fruktan dan GOS tidak dilakukan *breath test* karena kedua karbohidrat ini selalu diserap secara buruk. Untuk intoleransi manitol juga jarang dilakukan *breath test* karena tidak banyak ditemukan pada diet.<sup>7</sup>

Diet rendah FODMAP dapat dilakukan setelah *breath test*, diagnosis IBS ditegakkan berdasarkan kriteria ROME IV, dan penyebab organik sudah disingkirkan.<sup>1,7</sup> Diet rendah FODMAP diterapkan di bawah pengawasan ahli gizi dan dirancang untuk tiga fase,<sup>1</sup> yaitu pengurangan asupan FODMAP jangka pendek (2-8 minggu), diikuti fase *rechallenge* untuk menilai toleransi, dan terakhir diet jangka panjang dengan makan makanan yang telah diidentifikasi selama fase *rechallenge*.<sup>1,6</sup>

## 2. GANDUM

Komponen gandum yang menyebabkan intoleransi adalah protein dan karbohidrat.<sup>1</sup> Gluten merupakan kandungan protein utama dari gandum yang memiliki struktur protein yang kompleks, unsur utamanya adalah gliadin dan glutenin.<sup>1,8</sup> Gluten juga terdapat pada gandum hitam, *barley*, dan *oat*.<sup>1</sup> Gliadin kaya akan glutamin dan residu prolin yang tidak bisa dicerna sempurna di saluran cerna sehat; sehingga gliadin akan tersisa di lumen dan sebagian dapat melewati *barrier* usus

yang dapat menyebabkan dampak negatif seperti kerusakan epitel usus.<sup>9</sup> Protein lain pada gandum yang juga berperan dalam mekanisme intoleransi gandum adalah  $\alpha$ -*amylase/trypsin inhibitor* (ATI).<sup>1,9</sup> Fruktan merupakan komponen karbohidrat pada gandum. Fruktan merupakan karbohidrat rantai pendek yang kurang diserap dengan baik oleh usus, bisa menyebabkan intoleransi yang mekanismenya sudah dibahas pada bagian intoleransi FODMAP.<sup>1</sup>

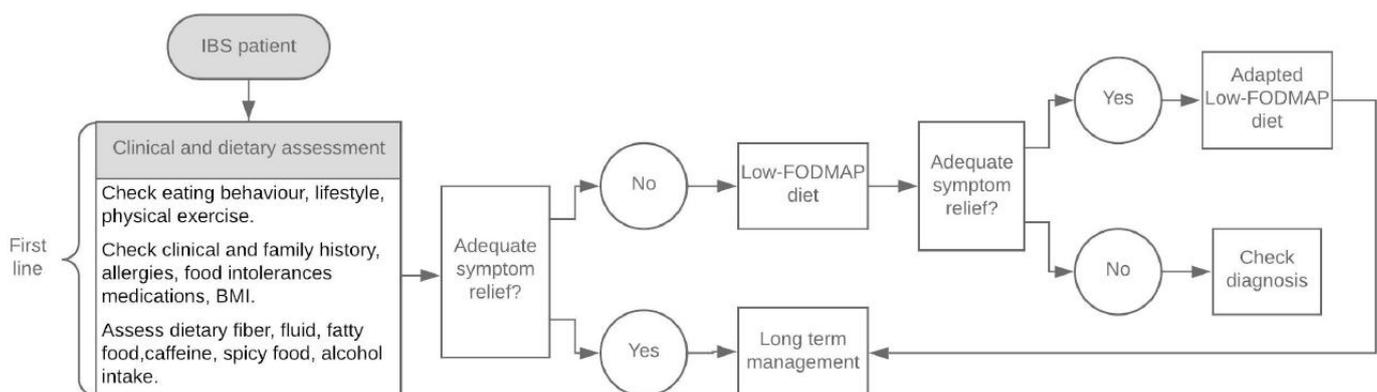
Intoleransi gandum dikenal sebagai *nonceliac gluten sensitivity* (NCGS), dideskripsikan sebagai gejala intestinal dan/atau ekstraintestinal setelah memakan makanan mengandung gandum atau setelah proses pengenalan kembali makanan mengandung gandum, tanpa disertai luka mukosa pada biopsi duodenum, dan setelah diagnosis penyakit *celiac* dan alergi gandum disingkirkan.<sup>4,9</sup>

## Mekanisme Intoleransi Gandum

Beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan intoleransi adalah peningkatan *lipopolysaccharide-binding protein*, peningkatan eosinofil, aktivasi imunitas *innate* dan adaptif, peningkatan permeabilitas usus, dan perubahan mikrobiota usus.<sup>1</sup>

Peningkatan permeabilitas usus disebabkan oleh gliadin, respons imun adaptif diduga disebabkan oleh tingginya kadar antibodi antigliadin tubuh, dan respons imun *innate* disebabkan oleh ATI.<sup>9</sup>

Walaupun gluten diduga penyebab utama intoleransi gandum, protein lain pada gandum yang diduga menyebabkan intoleransi adalah ATI dengan cara mengaktivasi sel imun *innate*



Gambar 1. Algoritma diet rendah FODMAP<sup>6</sup>



## TINJAUAN PUSTAKA



melalui stimulasi *toll-like receptor 4*, yang kemudian menginduksi pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin.<sup>1,4,8,9</sup> Proses respons inflamasi ini menyebabkan eksaserbasi inflamasi di usus.<sup>1</sup>

Semua proses ini masih memerlukan studi lebih lanjut untuk benar-benar dipahami sebagai mekanisme intoleransi gandum.

### Diagnosis dan Tata Laksana Intoleransi Gandum

Tidak ada pemeriksaan penunjang ataupun *biomarker* untuk menegakkan diagnosis intoleransi gandum; diagnosis ditegakkan melalui anamnesis dan manifestasi klinis.

Manifestasi NCGS yang sering adalah nyeri perut, kembung, diare, dan gejala sistemik berupa gejala neuropsikiatri seperti '*foggy mind*', nyeri kepala, *fatigue*, dan gejala muskuloskeletal (hipesthesia pada kaki atau lengan, dan artralgia).<sup>1,9</sup> Manifestasi klinis bisa timbul dalam hitungan jam atau hari setelah memakan makanan mengandung gandum.<sup>4</sup>

Pemeriksaan yang saat ini diusulkan adalah dengan uji eliminasi dan provokasi (*double blind placebo controlled food challenge*). Lakukan diet bebas gluten selama 4-6 minggu, lakukan penilaian gejala dan derajat beratnya gejala secara simultan selama melakukan diet bebas gluten, setelah 4-6 minggu dilanjutkan dengan pengenalan kembali makanan yang mengandung gluten selama 1 minggu, lakukan penilaian gejala dan derajat beratnya gejala yang timbul setelah pengenalan kembali makanan yang mengandung gluten, uji provokasi dinyatakan positif jika gejala intoleransi muncul kembali.<sup>8,9</sup>

Tata laksana yang dianjurkan adalah diet bebas gluten atau diet rendah FODMAP. Diet rendah FODMAP terbukti dapat mengurangi keluhan pada orang dengan intoleransi gandum.<sup>9</sup>

### 3. HISTAMIN

Histamin adalah amin biogenik yang tidak hanya terdapat dalam tubuh secara alami, namun juga terdapat pada makanan.<sup>1</sup> Histamin endogen disimpan pada sel *mast* dan basofil dalam jumlah besar, juga di sel enterokromafin, nodus limfe, dan timus.<sup>10,11</sup>

Metabolisme histamin melalui dua jalur, jalur metilasi oleh *histamine-N-methyltransferase*

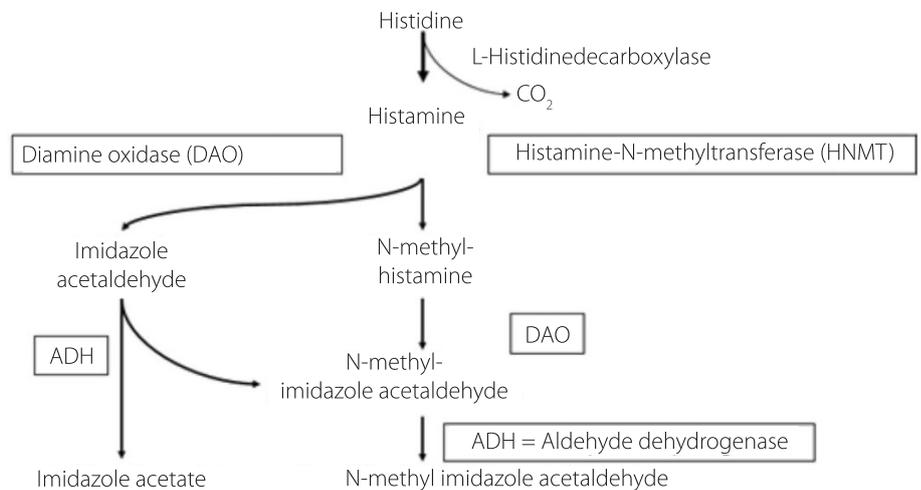
(HNMT) dan jalur degradasi oksidasi oleh *diamine oxidase* (DAO).<sup>10,11</sup> HNMT bertanggungjawab untuk mendegradasi histamin intrasel.<sup>1,11,12</sup> DAO bertanggungjawab untuk mendegradasi histamin eksogen dari makanan atau mikrobiota usus.<sup>1,11,12</sup> Pada

mamalia, ekspresi DAO terdapat di usus halus, kolon asendens, plasenta, dan ginjal. Di usus, aktivitas DAO akan meningkat secara progresif dari duodenum hingga ileum.<sup>11</sup>

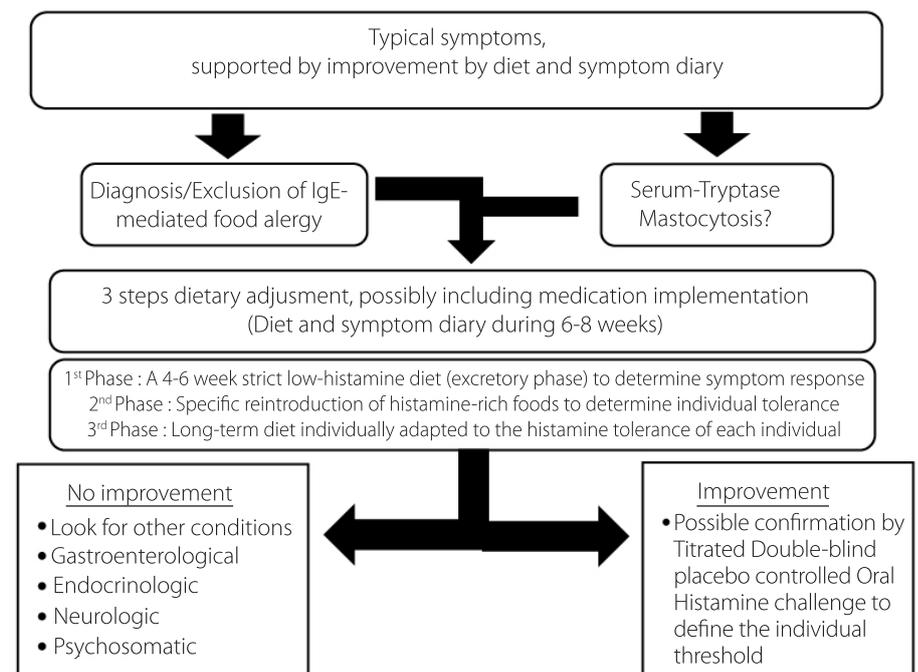
Makanan yang berpotensi mengandung

Tabel 2. Makanan mengandung histamin.<sup>1</sup>

Daging	Sosis, salami, daging yang dikeringkan, ham
Ikan	Ikan yang dikeringkan atau yang diawetkan seperti ikan hering, tuna, makarel, sarden, dan ikan teri, makanan laut ( <i>seafood</i> ), dan kecap ikan
Keju	Semua jenis keju
Sayuran	Terong, alpukat, asinan kubis, bayam, tomat termasuk saus tomat
Minuman	Semua jenis alkohol, terutama <i>red wine</i> , bir, <i>champagne</i> , <i>whisky</i> , dan <i>cognac</i> . Alkohol mengurangi degradasi histamin dan meningkatkan permeabilitas usus yang dapat memperburuk gejala intoleransi histamin



Gambar 2. Jalur degradasi histamin.<sup>10</sup>



Gambar 3. Alur diagnosis intoleransi histamin.<sup>1</sup>



## TINJAUAN PUSTAKA



histamin kadar tinggi adalah makanan dalam kaleng, makanan siap saji, *semi-finished products*, atau produk yang disimpan dalam jangka lama.<sup>1</sup> Konsumsi histamin lebih dari 100 milligram (mg) dapat menyebabkan gejala ringan, sedangkan lebih dari 1.000 mg dapat menyebabkan gejala berat.<sup>10</sup>

### Mekanisme Intoleransi Histamin

Intoleransi histamin terjadi akibat ketidakseimbangan kemampuan mereduksi atau mendegradasi histamin dengan jumlah histamin yang masuk ke dalam tubuh.<sup>1,13</sup> Pada individu sehat, DAO bisa secara cepat mendetoksifikasi histamin pada makanan.<sup>1</sup> Aktivitas DAO pada usus yang berkurang menyebabkan histamin tidak mengalami degradasi, sehingga histamin plasma meningkat dan akan menyebabkan gejala klinis.<sup>1,11</sup> Defisiensi DAO dapat disebabkan oleh genetik, penyakit lain, atau farmakologis.<sup>11</sup>

Histamin yang berasal dari tubuh sendiri, bukan dari makanan, hampir tidak memiliki peran pada intoleransi histamin, kecuali pada mastositis, yaitu keadaan peningkatan jumlah sel *mast* yang dikenal sebagai *mast cell activation syndrome* (MCAS), menyebabkan pelepasan histamin dalam jumlah banyak oleh sel *mast*.<sup>1</sup>

### Diagnosis dan Tata Laksana Intoleransi Histamin

Saat ini masih belum ada pemeriksaan penunjang untuk diagnosis pasti intoleransi histamin. Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis dan gejala klinis.<sup>10,13</sup> Kriteria diagnosis intoleransi histamin, yaitu adanya kombinasi  $\geq 2$  gejala intoleransi histamin (**Tabel 3**). Perbaikan klinis terjadi setelah diet bebas histamin, dan dengan medikasi antihistaminergik.<sup>1</sup>

Manifestasi klinis intoleransi histamin mulai dari gangguan saluran pencernaan hingga ekstraintestinal, karena distribusi empat reseptor histamin di berbagai organ dan jaringan tubuh.<sup>11</sup> Histamin bisa menyebabkan vasodilatasi, peningkatan sekresi *gastric fluid* dan mukus, dan kontraksi otot polos.<sup>12</sup> Manifestasi klinis paling sering dan cukup berat adalah gangguan saluran pencernaan, seperti distensi abdomen pada 92% pasien, diare, nyeri perut, dan konstipasi pada 55-73% pasien.<sup>11,14</sup>

Diagnosis intoleransi bisa ditegakkan setelah intoleransi makanan lain, penyakit saluran pencernaan, alergi makanan dimediasi IgE (*skin prick test*), dan mastositis (pemeriksaan triptase) telah disingkirkan.

Diet rendah histamin merupakan tata laksana utama dugaan intoleransi histamin. Diet ini dirancang untuk tiga fase, fase pertama diet rendah histamin ketat selama 4 hingga 6 minggu, fase kedua restriksi makanan mengandung histamin secara spesifik untuk menentukan makanan mana yang tidak boleh dimakan, fase ketiga adalah diet rendah histamin jangka panjang yang harus dipantau oleh dokter dan ahli gizi.<sup>1,11</sup> Pemberian *H1-blockers* (antihistamin) dapat membantu meringankan gejala intoleransi histamin.<sup>1</sup>

### 4. ZAT ADITIF DAN PEWARNA MAKANAN

Banyak jenis zat aditif dan pewarna makanan yang dipakai di industri makanan, terutama untuk mengawetkan makanan dan meningkatkan rasa atau penampilan. Zat aditif dan pewarna makanan dikelompokkan berdasarkan fungsi dan khasiatnya, yaitu pengawet, perasa, pengemulsi, pengental, dan penambah rasa.<sup>1</sup>

Sejumlah kecil zat aditif dan pewarna makanan diduga menjadi penyebab reaksi makanan yang merugikan, baik yang dimediasi Ig-E, atau imunologis, maupun non-imunologis.<sup>1</sup>

Zat aditif dan pewarna makanan yang paling sering menyebabkan intoleransi adalah sulfat,

benzoat, monosodium glutamat (MSG), dan pewarna makanan (*tartrazine*).<sup>15,16</sup>

### Mekanisme Intoleransi Zat Aditif dan Pewarna Makanan

Mekanisme intoleransi zat aditif dan pewarna makanan masih belum dipahami secara jelas karena kurangnya studi, diduga disebabkan aktivasi langsung sel *mast* oleh zat aditif dan pewarna makanan.<sup>16</sup> Aktivasi sel *mast* menyebabkan pelepasan mediator, seperti histamin, leukotrien, dan lain-lain. Hal ini yang menyebabkan gejala intoleransi zat aditif dan pewarna makanan mirip gejala intoleransi histamin seperti kemerahan pada kulit, urtikaria, dan angioedema, serta gejala pada organ lainnya seperti dispnea, hipotensi, dan *dizziness*.<sup>16,17</sup>

### Diagnosis dan Tata Laksana Intoleransi Zat Aditif dan Pewarna Makanan

Tidak ada pemeriksaan penunjang yang dapat mendiagnosis pasti intoleransi zat aditif dan pewarna makanan.<sup>1,16</sup>

Diagnosis berdasarkan anamnesis dan manifestasi klinis.<sup>16</sup> Manifestasi klinis yang sering timbul adalah gejala saluran pencernaan mirip IBS ditambah urtikaria, nyeri kepala, eksim, rinitis, kongesti nasal, atau *post nasal drip*.<sup>1</sup>

Tata laksana mirip dengan intoleransi makanan lain, yaitu diet restriksi menghindari dan mengurangi zat aditif dan pewarna makanan. Restriksi dilakukan dalam jangka

**Tabel 3.** Gejala dari intoleransi histamin.<sup>1,10,11</sup>

<b>Kulit</b>	Gatal, kemerahan pada kulit yang timbul mendadak pada muka dan/atau tubuh, angioedema, dan eksantema lainnya
<b>Pencernaan</b>	Mual, muntah, diare, konstipasi, dan nyeri perut
<b>Sirkulasi</b>	Takikardi, hipotensi, <i>dizziness</i>
<b>Respirasi</b>	Rinorea, rinitis, kongesti nasal, dispnea
<b>Saraf</b>	Sakit kepala, migrain
<b>Ginekologi</b>	Kram saat menstruasi

**Tabel 4.** Contoh makanan mengandung bahan kimia *natural* ataupun tambahan.<sup>1,17</sup>

	Zat Kimia Makanan	Sumber Makanan
<b>Zat aditif natural</b>	Amin	Keju, coklat, pisang, ham, ikan
	Glutamat	Tomat
	Salisilat	Apel, tomat, asparagus, <i>raisin</i> , jahe
<b>Zat aditif kimia</b>	Pewarna	Permen, agar-agar
	Monosodium Glutamat (MSG)	Makanan ringan kemasan
	Benzoat	Keju, <i>yoghurt</i> , coklat, selai
	Nitrat	Daging
	Asam sorbit	Keju
	Sulfat	<i>Soft drink</i> , buah yang dikeringkan



## TINJAUAN PUSTAKA



pendek (2-6 minggu), diikuti dengan *re-challenge* untuk memeriksa secara spesifik zat yang menyebabkan intoleransi; tahap terakhir dengan restriksi jangka panjang.<sup>1,16</sup>

### SIMPULAN

*Adverse food reaction* adalah reaksi tidak

normal setelah seseorang menelan makanan tertentu, bisa berbentuk alergi makanan dan intoleransi makanan. Perbedaan keduanya adalah melalui keterlibatan respons imun. Intoleransi makanan merupakan suatu respons non-imun, dan biasanya terjadi pada seseorang yang memiliki defisiensi enzim

pencernaan tertentu. Diagnosis intoleransi makanan memerlukan anamnesis yang lengkap, terutama riwayat diet. Terapi restriksi memerlukan pemantauan oleh dokter spesialis gizi dan ahli gizi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684.
2. Crowe SE. Food allergy vs food intolerance in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(1):38–40.
3. Lomer MCE. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):262–75.
4. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(6):1195–204.
5. Guandalini S, Newland C. Differentiating food allergies from food intolerances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:426–34.
6. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*. 2020;12(1):148.
7. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):261–8.
8. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-iwanicka B. Non-celiac gluten sensitivity: A review. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(6):222.
9. Jericho H, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease and wheat intolerance syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):15–21.
10. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German. *Allergo J Int*. 2017;26(2):72–9.
11. Comas-Baste O, Sanchez-Perez S, Veciana-Nogues MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M del C. Histamine intolerance: The current state of the art. *Biomolecules* 2020;10(8):1181.
12. Zopf Y, Baenkler H, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(21):359–70.
13. Reese I. Nutrition therapy for adverse reactions to histamine in food and beverages. *Allergol Sel*. 2018;2(1):56–61.
14. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019;17(3):427–33.
15. Turner PJ, Kemp AS. Intolerance to food additives – does it exist? *J Pediatr Child Heal*. 2012;48(2):10-4.
16. Worm M. Q & A: Food additive intolerance. *BMC Med*. 2011;9(1):115.
17. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: A review of the evidence. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:34.