

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Alergi**

##### **2.1.1 Definisi Alergi**

*The World Allergy Organization* (WAO) pada Oktober 2003 telah menyampaikan revisi nomenklatur penyakit alergi untuk digunakan secara global. Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang diperantarai oleh mekanisme imunologi. Pada keadaan normal mekanisme pertahanan tubuh baik humoral maupun selular tergantung pada aktivasi sel B dan sel T. Aktivasi berlebihan oleh antigen atau gangguan mekanisme ini akan menimbulkan suatu keadaan imunopatologik yang disebut reaksi hipersensitivitas. Hipersensitivitas sendiri berarti gejala atau tanda yang secara objektif dapat ditimbulkan kembali dengan diawali oleh pajanan terhadap suatu stimulus tertentu pada dosis yang ditoleransi oleh individu yang normal. Menurut Gell dan Coombs, reaksi hipersensitivitas dapat dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe I, II, III dan IV. Reaksi hipersensitivitas tipe I yang disebut juga reaksi anafilaktik atau reaksi alergi.<sup>2,14-16</sup>

### 2.1.2 Etiologi Alergi

Reaksi alergi timbul akibat paparan terhadap bahan yang pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan, disebut alergen.<sup>2,3,14</sup>

Antibiotik dapat menimbulkan reaksi alergi anafilaksis misalnya penisilin dan derivatnya, basitrasin, neomisin, tetrasiklin, streptomisin, sulfonamid dan lain-lain. Obat-obatan lain yang dapat menyebabkan alergi yaitu anestesi lokal seperti prokain atau lidokain serta ekstrak alergen seperti rumput-rumputan atau jamur, *Anti Tetanus Serum* (ATS), *Anti Diphtheria Serum* (ADS), dan anti bisa ular juga dapat menyebabkan reaksi alergi. Beberapa bahan yang sering dipergunakan untuk prosedur diagnosis dan dapat menimbulkan alergi misalnya zat radioopak, bromsulfalein, benzilpenisilolipolisilin.<sup>15</sup>

Selain itu, makanan, enzim, hormon, bisa ular, semut, udara (kotoran tungau dari debu rumah), sengatan lebah serta produk darah seperti gamaglobulin dan kriopresipitat juga dapat merangsang mediator alergi sehingga timbul manifestasi alergi.<sup>15</sup>

Alergi makanan biasanya terjadi pada satu tahun pertama kehidupan dikarenakan maturitas mukosa usus belum cukup matang, sehingga makanan lain selain ASI (Air Susu Ibu), contohnya susu sapi, jika diberikan pada bayi 0-12 bulan akan menimbulkan manifestasi penyakit alergi. Hal ini disebabkan makanan yang masuk masih dianggap asing oleh mukosa usus di saluran pencernaan yang

belum matur sehingga makanan tidak terdegradasi sempurna oleh enzim pencernaan kemudian menimbulkan hipersensitivitas.<sup>17</sup>

### 2.1.3 Epidemiologi Alergi

Prevalensi penyakit alergi terus meningkat secara dramatis di dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang, terlebih selama dua dekade terakhir.<sup>1,2</sup> Diperkirakan lebih dari 20% populasi di seluruh dunia mengalami manifestasi alergi seperti asma, rinokonjungtivitis, dermatitis atopi atau eksema dan anafilaksis. WHO memperkirakan alergi terjadi pada 5-15% populasi anak di seluruh dunia.<sup>3</sup> Pada fase 3 dari studi yang dilakukan oleh *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) pada tahun 2002-2003 dilaporkan bahwa prevalensi asma bronkial, rhinitis alergi dan dermatitis atopik cenderung meningkat di sebagian besar lembaga dibandingkan data 5 tahun sebelumnya.<sup>4</sup>

Pada tahun pertama kehidupan bayi dengan kadar IgE <0,1 IU/ml, manifestasi alergi yang sering dijumpai adalah atopi simptom (40%), dermatitis atopi (35,3%), rhinitis alergi/hipersekreasi nasal (15,4%), asma/"wheezy infant" (7,7%), gangguan gastrointestinal (7,7%), dan konjungtivitis alergi (1,5%).<sup>18</sup> Dermatitis atopi merupakan manifestasi awal penyakit atopi dengan insiden tertinggi pada 3 bulan pertama kehidupan dan mencapai prevalensi tertinggi selama 3 tahun pertama kehidupan.<sup>19</sup> *The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* (COPSAC) melaporkan dermatitis atopi pertama kali

dijumpai pada usia 1 bulan, kemudian meningkat dan mencapai puncaknya pada usia 2,5 tahun.<sup>20</sup>

## **2.1.4 Patofisiologi Alergi**

### **2.1.4.1 Mediator alergi**

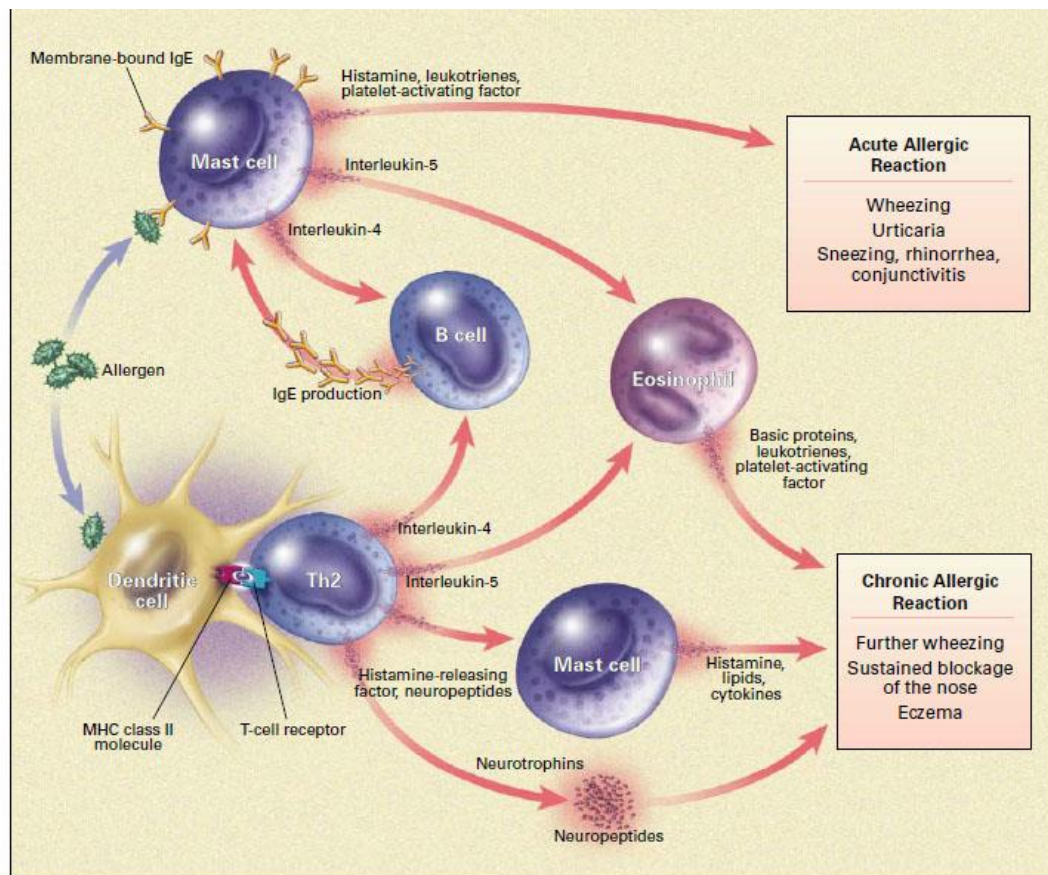
Reaksi alergi terjadi akibat peran mediator-mediator alergi. Yang termasuk sel mediator adalah sel mast, basofil, dan trombosit. Sel mast dan basofil mengandung mediator kimia yang poten untuk reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Mediator tersebut adalah histamin, *newly synthesized mediator*, ECF-A, PAF, dan heparin.<sup>15</sup>

Mekanisme alergi terjadi akibat induksi oleh IgE yang spesifik terhadap alergen tertentu, yang berikatan dengan mediator alergi yaitu sel mast.<sup>2,3,11</sup> Reaksi alergi dimulai dengan *cross-linking* dua atau lebih IgE yang terikat pada sel mast atau basofil dengan alergen. Rangsang ini meneruskan sinyal untuk mengaktifkan sistem nukleotida siklik yang meninggikan rasio cGMP terhadap cAMP dan masuknya ion Ca<sup>++</sup> ke dalam sel. Peristiwa ini akan menyebabkan pelepasan mediator lain.<sup>15,21,22</sup>

Mediator histamin dapat menyebabkan kontraksi otot polos bronkus yang menyebabkan bronkokonstriksi. Pada sistem vaskular menyebabkan dilatasi venula kecil, sedangkan pada pembuluh darah yang lebih besar menyebabkan

konstriksi karena kontraksi otot polos. Selanjutnya histamin meninggikan permeabilitas kapiler dan venula pasca kapiler. Perubahan vaskular ini menyebabkan respon *wheal-flare* (triple respons dari Lewis) dan bila terjadi sistemik dapat menimbulkan hipotensi, urtikaria dan angioderma. Pada traktus gastrointestinalis histamin meninggikan sekresi mukosa lambung dan bila pelepasan histamin terjadi sistemik maka aktivitas otot polos usus dapat meningkat menyebabkan diare dan hipermotilitas.<sup>15</sup>

*Newly synthesized mediator* terdiri dari leukotrien, prostaglandin dan tromboksan. Leukotrien dapat menimbulkan efek kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas dan sekresi mukus. Prostaglandin A dan F menyebabkan kontraksi otot polos dan juga meningkatkan permeabilitas kapiler, sedangkan prostaglandin E1 dan E2 secara langsung menyebabkan dilatasi otot polos bronkus. *Eosinophyl chemotacting factor-anaphylazsis* (ECF-A) dilepaskan segera waktu degranulasi. ECF-A menarik eosinofil ke daerah tempat reaksi alergi untuk memecah kompleks antigen-antibodi dan menghalangi aksi *newly synthesized mediator* dan histamin. *Plateletes Activating Factor* (PAF) menyebabkan bronkokonstriksi dan meninggikan permeabilitas pembuluh darah. PAF juga mengaktifkan faktor XII yang akan menginduksi pembuatan bradikinin. Bradikinin dapat menyebabkan kontraksi otot bronkus dan vaskular secara lambat, lama dan hebat. Serotonin tidak ditemukan dalam sel mast manusia tetapi dalam trombosit dan dilepaskan waktu agregasi trombosit yang juga akan menyebabkan kontraksi otot bronkus tapi hanya sebentar.<sup>15,21,22</sup>



Gambar 1. Jalur reaksi alergi<sup>21</sup>

#### 2.1.4.2 Fase sensitisasi

Alergen memasuki tubuh manusia melalui berbagai rute diantaranya kulit, saluran nafas, dan saluran pencernaan. Ketika masuk, alergen akan dijamu serta diproses oleh *Antigen Presenting Cells* (APCs) di dalam endosom. Kemudian APC akan mempresentasikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II kepada sel limfosit T helper (Th0) di dalam limfe sekunder. Sel Th0 akan mengeluarkan Interleukin-4 (IL-4) yang merubah proliferasi sel Th menjadi Th2. Sel Th2 akan menginduksi sel limfosit B (sel B) untuk memproduksi

Imunoglobulin (Ig).<sup>15,21</sup> Pada orang dengan alergi, Th1 tidak cukup kuat menghasilkan *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) untuk mengimbangi aktivitas Th2, sehingga Th2 akan lebih aktif memproduksi IL-4. Hal ini menyebabkan sel B menukar produksi antibodi IgM menjadi IgE. IgE akan menempel pada reseptor IgE berafinitas tinggi (Fc $\epsilon$ RI) pada sel mast, basofil dan eosinofil.<sup>23</sup>

#### **2.1.4.3 Fase reaksi**

Beberapa menit setelah paparan ulang alergen, sel mast akan mengalami degranulasi yaitu suatu proses pengeluaran isi granul ke lingkungan ekstrasel yang berupa histamin, prostaglandin, serta sitokin-sitokin yang menimbulkan gejala klinis.<sup>15, 24</sup>

#### **2.1.4.4 Fase reaksi lambat**

Fase ini dimulai pada 2-6 jam setelah paparan alergen dan puncaknya setelah 6-9 jam. Mediator inflamasi akan menginduksi sel imun seperti basofil, eosinofil dan monosit bermigrasi ke tempat kontak dengan paparan alergen. Sel-sel tersebut akan mengeluarkan substansi inflamasi spesifik yang menyebabkan aktivitas imun berkepanjangan serta kerusakan jaringan.<sup>15,22</sup>

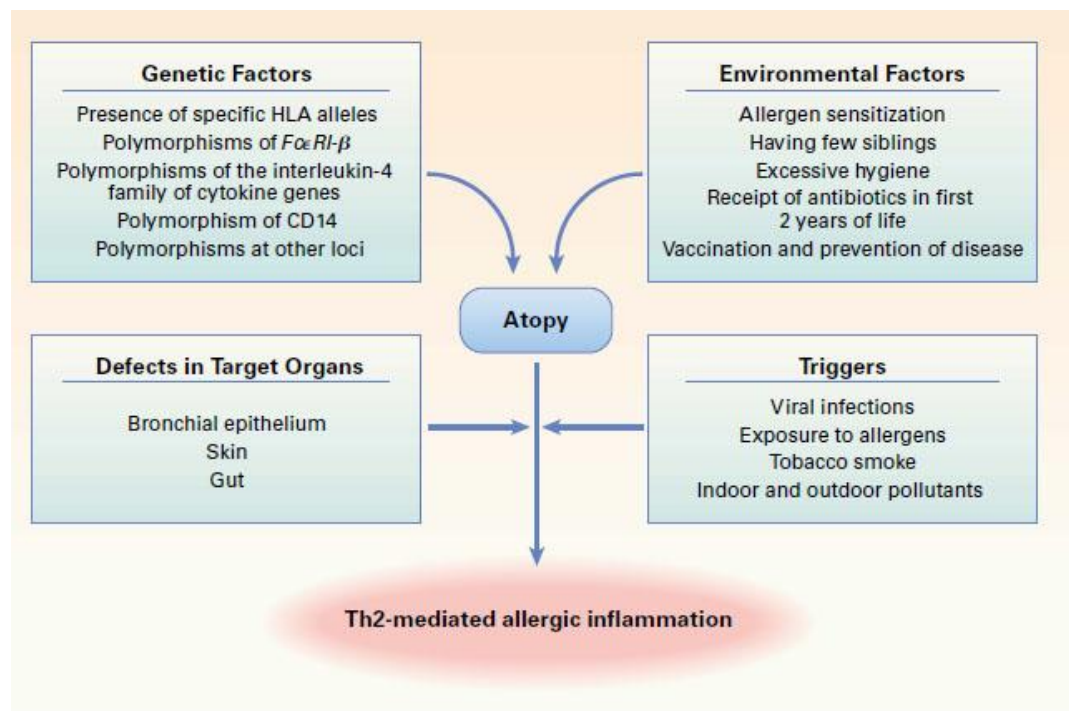
#### 2.1.4.5 Mekanisme Transfer Alergi

Ibu yang memiliki riwayat alergi berpotensi mempengaruhi respon imun bayi melalui plasenta dan air susu ibu (ASI). Transfer alergen makanan atau inhalan melalui plasenta atau ASI juga diketahui bisa terjadi. Antibodi yang bisa diturunkan ke anak melalui plasenta adalah IgG, IgA. Sedangkan antibodi yang bisa diturunkan melalui ASI yaitu IgA, IgG, IgM, IgE. Transfer sitokin dan kemokin juga dapat terjadi. Misalnya, *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) dan interleukin-6 (IL-6) terdeteksi dalam kolustrum wanita normal dan ini dapat diturunkan melalui ASI. Penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa transfer tersebut dapat menyebabkan penurunan imunitas neonatus. Kemokin, misalnya IL-8 (sitokin yang diregulasi pada aktivasi sel T normal), *IFN- $\gamma$ -inducible protein* dan monokin yang diinduksi oleh IFN- $\gamma$  juga terdeteksi dalam ASI ibu. Sitokin dan marker inflamasi lainnya ditemukan dalam ASI ibu dengan riwayat atopi maupun tanpa riwayat atopi. Faktor lain yang harus diperhatikan adalah kandungan asam lemak pada ASI, yang juga mempengaruhi respon imun bayi. Selain faktor-faktor tersebut, sel juga ditransfer dalam rahim, misalnya sel leukosit yang dapat diturunkan dari ibu kepada bayi. Hal ini penting karena pada suatu penelitian menunjukkan bahwa sel T spesifik alergen diturunkan dari satu induk tikus yang dapat mentransmisikan risiko asma kepada anaknya. Transfer sel bertanggung jawab atas pewarisan risiko alergi dari ibu kepada fetus.<sup>25</sup>



### 2.1.5 Faktor risiko Alergi

Penyakit alergi pada bayi terjadi akibat interaksi dari faktor genetik, lingkungan dan gaya hidup termasuk pola makanan dan *hygiene*. Beberapa faktor risiko yang dianggap berkontribusi terhadap angka kejadian alergi pada bayi yaitu paparan asap rokok, konsumsi alkohol pada masa kehamilan, pola diet atau komponen makanan ibu ketika masa kehamilan dan menyusui, penggunaan antibiotik, metode persalinan seksio sesarea, bayi lahir prematur, bayi berat lahir rendah, nutrisi yang diperoleh bayi serta ada atau tidaknya hewan peliharaan.<sup>25</sup>



**Gambar 2.** Faktor yang mempengaruhi angka kejadian alergi<sup>21</sup>

### 2.1.6 Manifestasi klinis Alergi

Manifestasi klinis alergi pada bayi dapat dibagi menurut organ target yang terkena. Dermatitis atopi adalah penyakit kulit yang paling sering dijumpai pada bayi, ditandai dengan reaksi inflamasi pada kulit. Secara klinis berbentuk dermatitis akut eksudatif dengan predileksi daerah muka terutama pipi dan daerah ekstensor ekstremitas. Lesi yang paling menonjol pada tipe ini adalah vesikel dan papula, serta garukan yang menyebabkan krusta dan terkadang infeksi sekunder. Gatal merupakan gejala yang mencolok sehingga bayi gelisah dan rewel dengan tidur yang terganggu.<sup>3,15,20,26</sup>

Pada mukosa respirasi dapat terjadi rhinitis alergi yang ditandai dengan nasal pruritis, rinorea, hidung tersumbat dan asma yang ditandai dengan bronkospasme, inflamasi jalan nafas kronis.<sup>15,26</sup>

Pada mukosa gastrointestinal bermanifestasi sebagai alergi makanan dengan gejala nyeri perut kolik, muntah, diare. Jika reaksi alergi terjadi sistemik dapat terjadi syok anafilaksis.<sup>15,20,26</sup>

Penyakit alergi pada mata juga dapat dijumpai pada bayi namun dengan presentase kecil. Secara klinis ditandai dengan mata berair, hiperemia konjungtiva, gatal mata, bayi menunjukkan gerakan menggosok mata. Gejala muncul setidaknya 2 minggu dan tidak ada hubungannya dengan infeksi.<sup>15,20,26</sup>

### 2.1.7 Diagnosis Alergi

Diagnosis alergi ditegakkan berdasarkan riwayat klinis dengan melakukan anamnesis. Anamnesis diperjelas dengan pemeriksaan fisik, pemeriksaan sensitivitas IgE, tes pada kulit atau *allergen specific serum IgE measurements* (RAST).<sup>27</sup>

*Skin-prick testing* (SPT) dilakukan dengan ekstrak alergen, diujikan pada kulit. Pemeriksaan darah dilakukan dengan memeriksa IgE total dan IgE spesifik (RAST). Pemeriksaan IgE total digunakan sebagai marker diagnosis alergi, tetapi memiliki kelemahan. IgE meningkat pada penyakit alergi dan juga non alergi seperti infestasi parasit, sehingga kurang spesifik. Sedangkan pemeriksaan IgE spesifik untuk mengukur IgE spesifik alergen dalam serum pasien.<sup>27</sup>

Adapun pemeriksaan lainnya untuk menegakkan diagnosis penyakit alergi adalah skrining antibody IgE multi-alergen, triptase sel mast, dan *Cellular antigen stimulation test* (CAST).<sup>27</sup>

### 2.1.8 Penatalaksanaan

Terapi untuk penyakit alergi dapat diberikan secara farmakologi dan *immunotherapy*. Untuk terapi farmakologi dengan obat anti inflamasi non steroid, anti histamin, steroid, teofilin atau epinefrin. Sedangkan *immunotherapy* atau

yang juga dikenal dengan suntikan alergi, pasien diberikan suntikan berulang dari alergen untuk mengurangi IgE pada sel mast dan menghasilkan IgG.<sup>27</sup>

## **2.2 Metode persalinan**

### **2.2.1 Persalinan pervaginam**

Persalinan adalah proses pengeluaran konsepsi yang dapat hidup dari dalam uterus melalui vagina ke dunia luar. Pada persalinan pervaginam dilakukan secara spontan (menggunakan tenaga dan usaha ibu sendiri) atau menggunakan alat khusus (ekstraksi vakum atau ekstraksi forcep).<sup>28</sup>

Persalinan normal adalah persalinan spontan pada presentasi kepala (kepala keluar lebih dahulu), janin cukup bulan (38-42 minggu), tanpa menggunakan alat, tidak menimbulkan komplikasi pada ibu maupun bayi dan berlangsung dalam waktu 18-24 jam.<sup>28</sup>

Beberapa jam terakhir kehamilan ditandai dengan adanya kontraksi uterus yang menyebabkan penipisan, dilatasi serviks, dan mendorong janin keluar melalui jalan lahir. Persalinan diawali dengan pecah ketuban secara spontan. Persalinan normal dibagi menjadi empat kala yang berbeda. Kala satu persalinan mulai ketika telah tercapai kontraksi uterus dengan frekuensi, intensitas, dan durasi yang cukup untuk menghasilkan pendataran dan dilatasi serviks yang progresif. Kala satu persalinan selesai ketika serviks sudah membuka lengkap

(sekitar 10 cm) sehingga memungkinkan kepala bayi lewat. Kala dua persalinan disebut juga sebagai stadium ekspulsi janin, dari pembukaan lengkap sampai bayi lahir. Kala tiga persalinan dimulai segera setelah janin lahir dan berakhir dengan lahirnya plasenta dan selaput ketuban janin. Kala empat yaitu dua jam dari plasenta lahir. 3 faktor penting yang memegang peranan pada persalinan adalah: kekuatan pada ibu seperti kekuatan his dan kekuatan mengejan, keadaan jalan lahir dan janinnya sendiri.<sup>28</sup>

### **2.2.2 Persalinan Seksio sesarea**

Seksio sesarea adalah persalinan buatan yang dilakukan dalam usaha untuk mengeluarkan janin melalui suatu sayatan dibuat pada dinding perut dan uterus (Dickinson, J.E., 1996). Tindakan ini dilakukan untuk mencegah kematian janin maupun ibu sehubungan dengan adanya bahaya atau komplikasi yang akan terjadi bila persalinan dilakukan pervaginam. Indikasi seksio sesarea bagi ibu adalah panggul sempit mutlak, tumor jalan lahir yang menimbulkan obstruksi, stenosis serviks uteri atau vagina, plasenta previa, disproporsi janin-panggul, *rupture uteri imminens*, partus tak maju, *incoordinate uterine action*, preeklampsia dan hipertensi. Sedangkan indikasi bagi janin antara lain kelainan letak dan bentuk janin, makrosomia, serta gawat janin.<sup>28</sup>

Sebelum dilakukan persalinan dengan seksio sesarea, janin dan juga ibunya harus dievaluasi. Monitor detak jantung janin harus terus dilakukan sampai

persiapan pembedahan dimulai. Kebanyakan seksio sesarea dilakukan dengan anestesia spinal atau epidural.<sup>28</sup>

## **2.3 Mikrobiota**

### **2.3.1 Mikrobiota pada manusia**

Interaksi antara flora normal pada traktus gastrointestinal dan perkembangan mukosa sebagai sistem kekebalan memiliki hubungan dengan persalinan seksio sesarea dan munculnya beberapa penyakit. Area gastrointestinal terutama usus merupakan bagian tubuh terbesar yang terpapar lingkungan dan sangat imunoreaktif. Sistem imun mengalami perkembangan utama selama masa bayi dan sangat terkait dengan kolonisasi mikroba pada traktus intestinal. Paparan awal mikroba berbeda-beda tergantung pada cara persalinan; pervaginam atau seksio sesarea. Mikroba yang terkolonisasi pada usus selama persalinan pervaginam maupun seksio sesarea dapat menyebabkan perubahan kolonisasi jangka panjang dan mengubah perkembangan imun selanjutnya.<sup>8,29</sup>

Mikroorganisme memiliki sejumlah peran seperti fermentasi substrat energi yang tidak terpakai, pelatihan sistem kekebalan tubuh, mencegah pertumbuhan bakteri patogen berbahaya, meregulasi perkembangan usus dan memproduksi vitamin (biotin dan vitamin K).<sup>8,30</sup>

### 2.3.2 Mikroekologi intestinal pada bayi

Sebagian literatur saat ini menyatakan bahwa traktus gastrointestinal janin normal adalah steril. Ketika lahir dan beberapa waktu setelahnya, bakteri dari ibu dan lingkungan sekitarnya berkolonisasi pada usus bayi. Hal ini jelas bahwa paparan saat lahir akan berbeda tergantung cara persalinan. Pada akhir tahun pertama kehidupan, ekosistem mikroba pada setiap bayi meskipun masih berbeda-beda, telah berkumpul menuju karakteristik traktus gastrointestinal dewasa.<sup>8</sup>

### 2.3.3 Peran mikrobiota

Mikrobiota penting dalam pengembangan sistem kekebalan tubuh dan berkaitan dengan patogenesis beberapa alergi serta penyakit autoimun. Bakteri usus merupakan kunci dalam memperkenalkan awal pengembangan mukosa untuk sistem kekebalan usus dan terus memainkan peran di kehidupan selanjutnya. Bakteri menstimulasi jaringan limfoid yang terkait dengan mukosa usus untuk memproduksi antibodi terhadap patogen. Sistem imun mengenali dan melawan bakteri berbahaya, tapi menyisakan atau meninggalkan spesies yang bermanfaat saja, untuk kemudian ditoleransi dan dikembangkan pada masa bayi, disebut sebagai "*old friends*" hypothesis.<sup>8,31</sup> Hipotesis ini merupakan sintesis dari hipotesis higienis yang mengungkapkan bahwa mikroorganisme memiliki peran penting dalam pembentukan sistem kekebalan tubuh dimana mikroorganisme dan *host* memiliki hubungan ketergantungan (*co-dependence*). Mikroorganisme ini

juga berinteraksi dan berperang melawan perubahan lingkungan yang mengakibatkan peningkatan respon inflamasi seperti diet yang tidak sesuai, obesitas, stres psikologik, defisiensi vitamin D, polusi, dan mungkin persalinan seksio sesarea. Mikroorganisme juga berperan dalam melawan berbagai gangguan inflamasi kronis lainnya yang seperti alergi, autoimunitas, *inflammatory bowel disease*, penyakit pembuluh darah, keganasan, depresi/ansietas, penyakit neurodegeneratif dan diabetes mellitus tipe 2.<sup>8</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa bakteri usus berperan dalam ekspresi *Toll-like receptors* (TLRs) di usus. TLRs adalah salah satu dari *Pattern Recognition Receptors* (PRR). PRR mengidentifikasi patogen yang telah melewati *barrier* mukosa dan meningkatkan respon untuk melawan patogen.<sup>32</sup>

Bakteri dapat mempengaruhi toleransi oral, yaitu sistem imun menjadi berkurang sensitivitasnya terhadap antigen apabila pernah tertelan. Toleransi ini dimediasi oleh sistem kekebalan gastrointestinal dan hepar yang bisa mengurangi over reaktivitas sistem imun seperti yang ditemukan pada alergi dan penyakit autoimun.<sup>33</sup>

Terdapat beberapa peristiwa antenatal dan perinatal yang mungkin dapat mempengaruhi perkembangan mikroba usus. Terapi dengan antibiotik spektrum luas pada ibu yang memasuki persalinan prematur atau persalinan dengan metode seksio sesarea. Hal tersebut dapat mengurangi keanekaragaman hayati dari mikrobiota dan menjadi faktor penyebab berbagai penyakit.<sup>34</sup>



### 2.3.4 Hipotesis higienis

Hipotesis higienis menunjukkan bahwa lingkungan terlalu bersih, terutama pada anak usia dini, dapat berkontribusi untuk pengembangan beberapa penyakit anak. Menurut hipotesis higienis, perubahan gaya hidup di negara-negara industri berhubungan dengan peningkatan angka kejadian alergi dan penyakit autoimun. Hipotesis ini pertama kali diusulkan oleh Strachan, yang mengamati korelasi terbalik antara demam dan jumlah saudara kandung yang lebih tua terhadap lebih dari 17.000 anak di Inggris pada tahun 1958.<sup>8,35</sup>

Anak yang tinggal pada tempat yang bersih kurang mendapat paparan mikroba menyebabkan kurang aktifnya Th1 sehingga terjadi pergeseran aktivitas ke Th2 yang berkontribusi pada terjadinya alergi.<sup>35-37</sup> Sebaliknya, anak yang tinggal di lingkungan peternakan desa, dilaporkan mengalami peningkatan fungsi Treg, ekspresi FOXP3 (suatu protein yang terlibat dalam respon sistem kekebalan tubuh), dan hipometilasi karena paparan mikroba non patogen *Acineobacter lwoffii* dalam jumlah tinggi dan kontinu. Pada paparan endotoksin (LPS) mikroba dilaporkan terdapat efek proteksi jika paparan terjadi pada saat janin belum tersensitisasi alergen. Jika paparan setelah terjadi sensitisasi terhadap alergen, akan mengakibatkan eksaserbasi penyakit alergi. Efek LPS ini diinduksi lewat *toll like receptors* (TLR) 4, yang kuat dalam mempengaruhi APCs alami, terutama sel dendritik (DC), untuk memproduksi IL-12 dan sebagai ko-stimulator sel T untuk menjadi efektor sel T yang menghasilkan IFN- $\gamma$ . Paparan ulang LPS ini akan membangkitkan sel memori yang telah ada akibat paparan pertama, untuk

menghasilkan IFN- $\gamma$  dengan cepat, sehingga akan menghambat produksi sitokin Th2 dan mencegah alergi terjadi.<sup>22, 35-38</sup>