

FAKTOR-FAKTOR YANG BERKORELASI DENGAN KADAR ANTIBODI ANTITETANUS PADA IBU HAMIL

Yussie Ater Merry^a, Netti Suharti^b

^aProdi D-IV Kebidanan Poltekkes Kemenkes Padang Sumatera Barat

yussieater_merry@yahoo.com

^bBagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Sumatera Barat

netti_suharti@yahoo.com

Abstrak

Kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil dipengaruhi berbagai faktor, yaitu: umur, interval vaksinasi Tetanus toksoid (TT)-1 – TT-2, TT-1, TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor – faktor yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Disain penelitian cross sectional, observasional terhadap 67 ibu hamil di wilayah kerja puskesmas Lubuk Buaya, Nanggalo dan Ambacang Kuranji kota Padang, bulan Juni - Desember 2015, teknik consecutive sampling. Kadar antibodi diukur menggunakan metode Indirect ELISA di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas. Uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov, Spearman untuk korelasi antara umur, interval: TT-1 – TT-2, TT-1, TT-2 – waktu pemeriksaan, kadar Hb dengan kadar antibodi dan uji Kruskal Wallis untuk menilai perbedaan kadar antibodi berdasar interval TT-1 – waktu pemeriksaan serta uji regresi linier untuk menentukan faktor determinan yang berkorelasi dengan kadar antibodi. Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi negatif yang sangat lemah, tidak signifikan antara umur dengan kadar antibodi ($r=-0,076$ $p=0,540$), terdapat korelasi positif lemah dan signifikan antara: interval TT-1 – TT-2 ($r=0,353$, $p=0,003$), korelasi positif kuat dan signifikan antara TT-1, TT-2 waktu pemeriksaan ($r=0,696$ $p=0,000$ dan $r=0,729$ $p=0,000$) dengan kadar antibodi. Terdapat korelasi positif sangat lemah antara kadar Hb dengan kadar antibodi ($r=0,200$ $p=0,104$). Kesimpulan penelitian, faktor determinan yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus adalah: interval TT-1 – TT-2 dan TT-2 – waktu pemeriksaan.

Kata Kunci: Umur, interval TT1 – TT2, interval TT1, TT2 – waktu pemeriksaan, kadar Hb, Kadar antibodi

Abstract

Tetanus antibody levels in pregnant women is influenced by many factors, including: age, vaccination interval Tetanus toxoid (TT) -1 - TT - 2, TT -1, TT - 2 - checking time and hemoglobin level. The objective of this research was to determine the factors that correlate with tetanus antibody levels. The research design was cross-sectional, observational to 67 pregnant women in the working area of puskesmas Lubuk Buaya, Nanggalo and Ambacang Kuranji Padang, from June to December 2015 with consecutive sampling technique. Tetanus antibody level was assayed by Indirect ELISA method in Biomedical Laboratory University of Andalas. Normality data was tested by using Kolmogorov - Smirnov, Spearman test for correlation between: maternal's age, interval: TT1 - TT2, TT1, TT2 - checking time, hemoglobin level with antitetanus antibody level and linear regression to determine determinant factors that correlate with antitetanus antibody level. The results show there was a very weak negative and not significant correlation between maternal's age and antitetanus antibody level ($r = -0.076$ $p = 0.540$), there is a weak positive and significant correlation between interval TT1 - TT2 ($r = 0.353$, $p = 0.003$), strong positive and significant correlation between TT-1, TT-2 - checking time ($r = 0.696$, $p = 0.000$), ($r = 0.726$ $p = 0.000$) with antitetanus antibody level. There was difference antibody level of interval TT-1 - checking time group. There was very weak positive and not significant correlation between Hb and antibody level ($r = 0.200$, $p = 0.104$). Determinant factors that correlated with antitetanus antibody level were: interval TT1 - TT2 and TT2 – checking time ($p = 0.001$ and $p = 0.000$). The conclusion of this study was determinant factors that correlate with tetanus antibody level were: interval TT1 - TT2 and TT2 – checking time.

Keywords: age, interval of: TT1 - TT2, TT1, TT2 – checking time, Hb, antitetanus antibody level

I. PENDAHULUAN

Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) merupakan masalah penyebab kematian di banyak negara berkembang. Pada bulan Desember 2010 masih terdapat 38 negara yang belum mencapai eliminasi MNT, terutama negara di Asia dan Afrika, termasuk Indonesia. Setiap tahunnya ditemukan sekitar 58.000 neonatus meninggal. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) bulan Maret 2015 ditemukan 23 negara belum tereliminasi MNT, salah satunya Indonesia. (Roper, 2007; Usman, 2009; Kementerian Kesehatan RI, 2012; Thwaites, 2014; WHO, 2015).

Sebelum dikenalnya upaya eliminasi MNT, Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus tertinggi di Asia. Berdasarkan laporan surveilans kasus tetanus neonatorum (TN) diketahui jumlah TN di Indonesia tahun 2007-2011 telah terjadi penurunan. Pada tahun 2007 jumlah kasus TN sebanyak 141 naik menjadi 198 kasus TN tahun 2008, menurun hingga 114 kasus TN tahun 2011. *Case Fatality Rate* (CFR) TN berdasarkan persentase neonatus meninggal di antara neonatus terinfeksi tetanus dari tahun 2007-2011 berkisar antara 48 - 61%. Meskipun terjadi penurunan kasus tahun 2010 - 2011, CFR TN mengalami peningkatan hingga 61% (Kementerian Kesehatan RI, 2012). Berdasarkan laporan WHO, di Indonesia pada tahun 2012 masih ditemukan kejadian TN sebanyak 106 kasus. (Kementerian Kesehatan RI, 2012; WHO, 2015).

Pada awal tahun 2014, WHO memprediksi bahwa Indonesia dapat mengeliminasi MNT di akhir tahun (WHO, 2015). Indonesia berada dalam 23 negara yang belum tereliminasi MNT. Berbagai upaya dilakukan, salah satunya pemberian vaksinasi tetanus toksoid (TT) untuk mencegah infeksi tetanus di masa: hamil, bayi baru lahir, nifas dan setelahnya. Pencapaian waktu optimum dosis pemberian vaksinasi TT selama hamil sulit terlaksana, ibu sering terlambat memeriksakan kehamilan, sehingga interval: 2 dosis TT, dosis ke-2 dengan persalinan bisa terlalu dekat, menyebabkan penurunan durasi dan respons imunitas serta berkurangnya transfer antibodi antitetanus terhadap janin sehingga tidak memberikan perlindungan

terhadap TN (Borrow, R, 2006; Galazka, 2006).

Kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil dipengaruhi berbagai faktor. Kadar antibodi yang lebih tinggi ditemukan pada ibu berumur muda dibandingkan tua, involusi *thymus* menyebabkan penurunan limfosit T *naive*. (Borrow, 2006; Pedersen, 2007; Plotkin, 2013). Hal ini bertentangan dengan hasil penelitian Elmahdi *et al.*, (2013) bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil pada kelompok umur berbeda. Hemoglobin berfungsi mendistribusikan oksigen ke berbagai sel tubuh, termasuk sel imun, seperti: makrofag dan limfosit B dan T *naive* (Svoboda, 2007; Choudhry, 2010; Das, 2014). Namun, hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Schrama *et al.*, (1997), menemukan bahwa kadar hemoglobin tidak berkorelasi dengan respon antibodi pada bayi.

Hingga saat ini peneliti belum menemukan adanya penelitian tentang faktor-faktor yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus, pertimbangan pentingnya peranan vaksinasi TT terutama dalam hal interval: TT-1 – TT-2, TT-1 – waktu pemeriksaan, TT-2 – waktu pemeriksaan, pelaksanaan vaksinasi TT yang tidak sesuai, serta masih bervariasinya hasil yang didapat oleh penelitian yang ada, maka peneliti merasa perlu untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang faktor determinan yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil.

II. LANDASAN TEORI

A. Faktor yang Berkorelasi dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Kadar antibodi ibu sangat tergantung pada status vaksinasi ibu (maternal antibodi), usia kehamilan saat vaksinasi diberikan. Selain itu, dipengaruhi oleh: sifat dan dosis antigen, jenis antigen, ajuvan, pengawet serta antibiotik yang ada di dalam vaksin, cara, frekuensi, jarak pemberian dan dipengaruhi faktor penerima seperti: faktor genetik, jenis kelamin, umur, status gizi dan penyakit lain yang menyertai dan mempengaruhi sistem kekebalan (Tawolo, 2009; Elmahdi, 2013; Subowo, 2013; Swamy and Putnam, 2014).

A. Status Vaksinasi

Ibu yang divaksinasi TT di dalam tubuhnya terkandung antibodi antitetanus yang akan memberikan perlindungan terhadap ibu dan janin dari infeksi tetanus. Antibodi akan ditransfer dari ibu kepada janin melalui plasenta (Arif, 2007; Demicheli, 2013).

B. Frekuensi Vaksinasi

Vaksinasi merupakan vaksinasi aktif karena tubuh ibu dipacu agar melangsungkan proses respon imun melalui terbentuknya efektor imunitas. Makin sering dilakukan vaksinasi, makin banyak jumlah sel memori yang terbentuk guna melindungi tubuh dari infeksi karena tubuh tidak dapat hanya mengandalkan efektor antibodi spesifik di dalam tubuh, disebabkan antibodi akan mengalami proses katabolisme seperti halnya protein lainnya. Kekebalan antitetanus cenderung berkurang seiring berjalannya waktu sejak vaksinasi terakhir karena proses katabolisme tersebut, maka dibutuhkan vaksinasi ulangan untuk melindungi tubuh dari infeksi dan sel memori yang akan merespon untuk menyediakan efekturnya (Elmahdi, 2013; Subowo, 2013). Hal ini didukung oleh hasil penelitian Elmahdi, 2013 yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara : frekuensi TT (p value = 0,05) dengan kadar antibodi antitetanus. Dalam kenyataannya diketahui bahwa jika kadar antibodi *pre-booster* tinggi namun *booster* tetap diberikan, hal ini berisiko dan berbahaya. Berdasarkan hal ini waktu yang tepat untuk pemberian *booster* harus diperhitungkan dengan baik agar tidak terjadi risiko pada ibu hamil.

C. Usia Kehamilan Saat Vaksinasi Diberikan

Proses transfer IgG dimulai sejak trimester I kehamilan dan berakhir di trimester ke-3 (Usman, 2009). *Function of Receptor* (FcRn) merupakan reseptor yang dihasilkan oleh *sinsitiotrofoblast* yang berfungsi mengikat antibodi (IgG) yang akan ditransfer dari ibu ke janin melalui plasenta. Ekspresi FcRn tergantung pada usia kehamilan yang lebih banyak diekspresikan di trimester III (mencapai efisiensi maksimum). Berdasarkan hasil observasi diketahui pengurangan transfer antibodi melalui plasenta terjadi di awal

kehamilan dan itulah sebabnya kadar antibodi serum ibu dan tali pusar janin lebih tinggi pada ibu yang divaksinasi di trimester III, dibandingkan pada ibu yang divaksinasi trimester I ataupun II (Palmeira, 2012).

D. Interval Antar Dosis Tetanus Toksoid dan Interval Dosis Terakhir dengan Kelahiran dengan Kadar Antibodi Antitetanus yang Ditransfer

Perbandingan antitoksin serum ibu dengan serum tali pusar tergantung pada interval antara dosis tetanus toksoid dan interval antara dosis terakhir dengan kelahiran. Interval yang lebih lama antara dosis toksoid tetanus pada dosis primer meningkatkan panjangnya durasi respon imun. Semakin lama interval antara kedua dosis TT, semakin meningkatkan panjang dan durasi respon imun. Interval yang panjang antara kedua dosis TT memberikan hasil pencapaian optimal imunitas tubuh terhadap tetanus (Borrow, 2006).

Namun dalam kenyataannya, wanita hamil sering terlambat memeriksakan kehamilan ke pusat kesehatan dan kebanyakan vaksin TT-1 diberikan mendekati persalinan, sehingga interval TT-1 – TT-2 maupun TT-2 dengan waktu persalinan terlalu dekat. Hal ini mengurangi efektivitas transfer sejumlah besar antibodi dari ibu ke janin.

Data ini sangat mendukung kebijakan vaksinasi yang dimulai sedini mungkin dalam kehamilan, untuk memastikan interval yang memadai antar dosis dan antara dosis kedua dengan persalinan (Borrow, 2006). Namun, hal ini tidak didukung oleh teori yang menyatakan bahwa proses transfer IgG dimulai sejak trimester I sampai III, namun ekspresi *Function of Receptor* (FcRn) reseptor yang dihasilkan oleh *sinsitiotrofoblast* dan berfungsi mengikat antibodi (IgG) yang akan ditransfer ke janin, lebih banyak diekspresikan saat trimester III. Itulah sebabnya kadar antibodi darah ibu dan tali pusar janin lebih tinggi pada ibu yang divaksinasi di trimester III, dibandingkan I ataupun II (Usman, 2009; Palmeira, 2012)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dhillon dan Menon tentang kadar antitoksin pada serum tali pusar neonatus yang ibunya divaksinasi TT sebanyak 2 kali dengan jarak antara TT-1 dan TT-2 berbeda yaitu

terdapat 4 kelompok jarak TT (4-8, 9-12, 13-16, >16 minggu) didapatkan hasil sebagai berikut: pada kadar antibodi antitetanus protektif (>0,1 IU/ml) dengan hasil perbandingan sebagai berikut (37% : 62,4%, : 71,4% : 73,9%). Dari ke-4 kelompok dengan kadar antibodi protektif (>0,1 IU/ml) tersebut ditemukan paling banyak pada interval TT-1 dan TT-2 yang paling lama yaitu >16 minggu sebanyak 73,9% (Borrow, 2006). Semakin lama jarak antara dosis pertama dan kedua, maka akan semakin besar respon antibodi yang terbentuk akibat pemberian dosis ke-2. Jika memungkinkan, maka interval yang direkomendasikan adalah minimal 6 (enam) minggu.

E. Umur

Kadar antibodi antitetanus berkurang bersamaan dengan umur atau kadar antibodi pada ibu usia muda lebih tinggi dibandingkan yang lebih tua, sehingga dibutuhkan *booster* untuk mencapai kadar antitoksin dengan perlindungan yang adekuat (Borrow, 2006; Mizuno, 2014). Berdasarkan hasil penelitian Schatz *et al.*, 1998 diketahui bahwa umur memiliki efek yang kuat terhadap kadar sel imun dari tetanus dengan *p value* 0,0001, mulai usia 41 tahun frekuensi reaktif sel imun terhadap tetanus mengalami penurunan secara signifikan. Responden yang berumur 41-50, 51-60 dan >60 tahun memiliki kadar imun yang lebih rendah terhadap tetanus dibandingkan kelompok umur 21-30 dan 31-40 tahun. Hal senada juga didapatkan berdasarkan hasil survey serologi terhadap kadar antibodi antitetanus dengan kelompok umur berbeda, yaitu: 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 tahun dan >60 tahun didapatkan hasil perlindungan terhadap tetanus sebagai berikut: 80%, 60%, 58%, 38% dan 40%.

Hasil serupa juga diperlihatkan pada penelitian pada kelompok wanita di Kenya terhadap imunitas perlindungan tetanus, yaitu: pada kelompok usia 18-45 tahun perlindungannya 70% dan > 45 tahun perlindungannya 50% (Borrow, 2006). Berdasarkan kedua penelitian tersebut disimpulkan bahwa pada usia yang lebih muda kadar antibodi antitetanus ibu lebih tinggi dibandingkan usia yang lebih tua. Hal ini bertentangan dengan hasil penelitian

Elmahdi, 2013 yaitu tidak ditemukannya adanya perbedaan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil dengan kelompok umur yang berbeda, *p value* = 0,22. Selain umur menentukan kadar antibodi, umur juga mempengaruhi durasi proteksi terhadap tetanus.

Perubahan utama sel dalam mediasi imunitas dengan bertambahnya usia pada orang dewasa adalah penurunan jumlah limfosit T *naive* yang secara tradisional berasal dari involusi *thymus* yang dimulai selama tahun pertama kehidupan *postnatal* dengan penurunan sekitar 3% per tahun sampai pertengahan usia dan 1% per tahun selama sisa umur. Penurunan ini menyebabkan jumlah limfosit T lebih sedikit untuk mengenali antigen baru, tubuh kurang mampu mengingat dan mempertahankan diri. Proliferasi limfosit T merupakan langkah pertama dalam respon imun adaptif. Proliferasi limfosit T cenderung menurun dengan bertambahnya umur (Pedersen, 2007; Delves, 2014).

Meskipun jumlah *natural killer cells* (NKC) tidak berubah dengan usia, sitotoksitas NKC berkurang. Respon imun humoral *naive* humoral juga menurun dengan usia; Limfosit B menunjukkan gangguan aktivasi dan proliferasi serta produksi antibodi menurun secara kuantitas dan kualitas (yaitu kurang efektif dalam mencegah infeksi). Berkurang dukungan limfosit T CD4+ terhadap aktivasi dan diferensiasi limfosit B dianggap sebagian besar pengaruh usia sehingga terjadi penurunan produksi antibodi (Hawkey and Cacioppo, 2004; Delves, 2014).

Dapat disimpulkan seiring bertambahnya umur, sistem kekebalan tubuh menjadi kurang efektif karena:

- Sistem kekebalan tubuh menjadi kurang mampu mengidentifikasi antigen asing. Akibatnya gangguan autoimun sering terjadi.
- Makrofag (mencerna bakteri dan sel asing lainnya) menghancurkan bakteri, sel kanker, dan antigen lain lebih lambat. Perlambatan ini mungkin salah satu alasan bahwa kanker lebih sering terjadi pada orang yang lebih tua.
- Limfosit T (mengingat antigen sebelumnya) kurang memberi respon terhadap antigen.

- d. Orang yang lebih tua memiliki kandungan protein komplemen yang lebih sedikit dibandingkan usia muda. Protein komplemen ini berguna untuk merespon infeksi bakteri.
- e. Jumlah antibodi dihasilkan untuk merespons antigen kurang, dan antibodi kurang mampu untuk menangkap antigen.

Perubahan-perubahan dalam fungsi kekebalan tubuh memberikan kontribusi kemungkinan orang yang lebih tua mengalami infeksi (Pederson, 2007; Delves, 2014).

III. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian adalah observasional dengan disain *cross sectional*. Lokasi penelitian di Puskesmas Lubuk Buaya, Nanggalo dan Ambacang Kuranji kota Padang, Sumatera Barat. Penelitian dilaksanakan Juni sampai Desember 2015. Sampel diambil dengan teknik *consecutive sampling* terhadap 67 responden ibu hamil. Kriteria inklusi adalah ibu yang telah mendapatkan TT-1 dan TT-2 dalam kehamilan ini, bersedia menjadi responden, tidak pernah terpapar TT maupun anti tetanus serum (ATS) dalam 3 tahun terakhir, diketahui dari ananasa dengan responden. Kriteria Eksklusi: Ibu yang mengalami komplikasi dalam kehamilan termasuk HIV/AIDS, pernah menderita malaria serta penyakit lain yang mempengaruhi sistem imun, mempunyai riwayat alergi, mempunyai riwayat terinfeksi tetanus sebelumnya diketahui melalui anamnesa.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian RSUP. Dr. M. Djamil Padang no. PE.32.2015. Dilakukan pengambilan 1,5 ml darah vena ibu hamil, selanjutnya diambil serumnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar antibodi antitetanus di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas dengan metode *indirect ELISA*. Variabel independen: umur ibu, interval: TT-1-TT-2, TT-1-waktu pemeriksaan, TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb.

Dilakukan uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Korelasi umur ibu, interval: TT-1-TT-2, TT-1 - waktu pemeriksaan, TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb dengan kadar antibodi antitetanus

dengan uji *Spearman* dan Uji *Kruskal Wallis* untuk perbedaan kadar antibodi antitetanus berdasarkan interval TT-1 – waktu pemeriksaan.

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

B. Hasil

Tabel 1.
Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Rerata ± SD*	Median (Min-Maks)**
Usia kehamilan (minggu)		34 (22-42)
Usia kehamilan saat TT-1 (minggu)	22,19±4,837	
Usia kehamilan saat TT-2 (minggu)		29(16-39)
Gravida		1(1-2)
Berat badan sebelum hamil (kg)	51,29± ,888	
Berat badan saat ini (kg)		57(37-81)
Tinggi badan (cm)		152(142-162)
Lingkar lengan atas	26,28±2,79	

SD = Standar deviasi

Min-Maks= Minimum-Maksimum

* = data berdistribusi normal

** = data berdistribusi tidak normal

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa median usia ibu kehamilan 34 minggu dan lingkar lengan atas ibu 26,28 cm.

Tabel 2.
Karakteristik Kadar Antibodi Antitenus, Interval: TT-1-TT-2, TT-1-waktu pemeriksaan, TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb

Karakteristik	n	Median**	Min-Maks
Kadar antibodi antitetanus	67	0,388	0,27-0,95
Interval TT-1-TT-2 (hari)	67	45 hari	24-92
Interval TT-1-waktu pemeriksaan	67	67 hari	41-140

Interval waktu pemeriksaan	TT-2	67	28 hari	11-71 hari
Kadar Hb		67	10,60 gr%	8,4-14,6
** = data berdistribusi tidak normal				

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa median kadar antibodi ibu 0,388

Tabel 3.
Karakteristik Umur Ibu Hamil

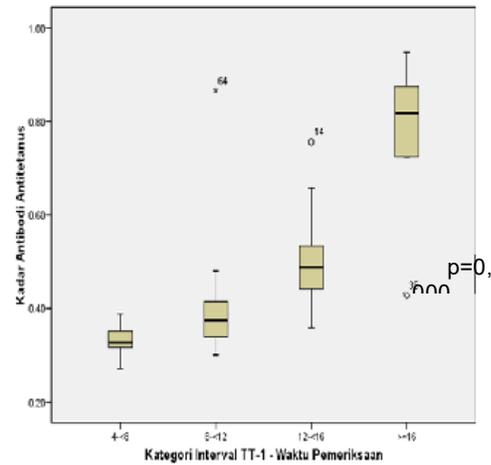
Karakteristik	Mean*	Standar Deviasi
Umur	29,09 tahun	4,562
* = data berdistribusi normal		

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa rerata ibu hamil berumur 29,09 tahun.

Tabel 4.
Korelasi Umur, interval: TT-1-TT-2, TT-1-waktu pemeriksaan, TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb dengan Kadar Antibodi Antitetanus pada Ibu Hamil

Variabel	R	R ²	P
Umur	-0,076	0,007	0,540
Interval TT-1 – TT-2	0,353	0,281	0,003
Interval TT-1 – waktu pemeriksaan	0,696	0,557	0,000
Interval TT-2 – waktu pemeriksaan	0,726	0,508	0,000
Kadar Hb	0,200	0,039	0,104

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa tidak terdapat korelasi signifikan antara umur ibu, kadar Hb dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil.



Gambar 1. Box Plot Kadar Antibodi Antitetanus pada Ibu Hamil Berdasarkan Interval TT-1 – Waktu Pemeriksaan

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa terdapat perbedaan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil.

V. PEMBAHASAN

A. Korelasi Umur Ibu dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Berdasarkan uji statistik diketahui nilai $r = -0,076$, nilai $p = 0,540$ dan $R^2 = 0,007$, terdapat korelasi negatif yang sangat lemah dan tidak signifikan antara umur dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Berdasarkan statistik diketahui kontribusi umur terhadap kadar antibodi sangat rendah yaitu 0,7%, sedangkan 99,3% sisanya dipengaruhi oleh faktor lain.

Tidak adanya korelasi antara umur dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan umur responden berada pada rentang reproduksi sehat atau hampir sama, terlihat dari nilai: rerata 29,09 tahun, $SD \pm 4,562$, nilai minimum dan maksimum adalah 20 dan 41 tahun. Sel-sel imunitas bawaan dan adaptif yang berperan dalam respon imun bekerja aktif mengenali dan menghasilkan respon imun dan ini memperlihatkan fungsi *thymus* baik dalam merespon imunitas.

Secara statistik tidak terbukti adanya korelasi linier, namun dari data ditemukan pada responden yang berumur lebih tua terjadi penurunan kadar antibodi antitetanus, terlihat pada responden nomor 57 dan 63 dengan umur: 41 dan 39 tahun, didapatkan kadar antibodi: 0,301 dan 0,353 (lebih kecil dari median, 0,388). Pada ibu hamil terjadi

perubahan imunitas tubuh, yaitu peningkatan jumlah sel monosit dan neutrofil yang berfungsi sebagai imunitas bawaan. Sel ini berperan mengenali antigen yang masuk, mensekresikan molekul permukaan dan reseptor untuk mengenali antigen, terjadi reaksi inflamasi, aktivasi imunitas bawaan, fagositosis antigen menghasilkan epitop yang menggandeng molekul MHC kelas II yang akan dipresentasikan oleh makrofag sebagai APC ke sel limfosit T dan B *naive*.

APC bersamaan dengan epitop antigen yang memiliki klon spesifik dan molekul MHC mengenali limfosit T dan B spesifik melalui reseptor permukaan sel limfosit T dan B *naive*. Terjadi aktivasi dan diferensiasi limfosit T menjadi limfosit T efektor (limfosit T *helper*) dan limfosit B menjadi limfosit B antigen spesifik. Limfosit T *helper* akan menstimulasi limfosit B untuk memproduksi antibodi. Dalam kehamilan terjadi penurunan jumlah sel limfoid dalam kehamilan (Luppi, P., 2002). Penurunan jumlah ini menyebabkan penurunan jumlah sel limfosit T dan B yang akan mengalami diferensiasi, baik limfosit T yang berdiferensiasi menjadi T *helper*, sel T memori dan limfosit B antigen spesifik berdiferensiasi menjadi sel B plasma, B memori. Hal ini menyebabkan penurunan produksi antibodi.

Perubahan utama sel dengan penambahan umur pada orang dewasa yaitu penurunan jumlah limfosit T *naive*, disebabkan involusi *thymus* yang telah dimulai sejak tahun pertama *postnatal*, penurunan sekitar 3% per tahun sampai pertengahan usia dan 1% per tahun selama sisa umur (Pedersen, 2007; Delves, 2014). Selain itu penambahan umur juga mempengaruhi respon imun humoral berupa gangguan aktivasi dan proliferasi, mengakibatkan penurunan produksi antibody (Hawkey, 2004; Delves, 2014).

Ibu hamil yang berumur tua mengalami penurunan jumlah antibodi, disebabkan terjadinya perubahan sistem imunitas dalam kehamilan dan involusi *thymus*, tempat terjadinya aktivasi dan diferensiasi sel T menjadi sel efektor (T *helper*), yang mana sel ini akan memfasilitasi sel B untuk memproduksi antibodi.

Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh dilakukan oleh

Elmahdi, (2013), bahwa tidak terdapat perbedaan kadar antibodi antitetanus ibu hamil pada kelompok umur yang berbeda, $p \text{ value} = 0,22$ ($p > 0,05$). Elmahdi, meneliti kadar antibodi antitetanus terhadap ibu dengan rentang umur 17- 45 tahun dan rerata umur 28,4 tahun, frekuensi vaksinasi TT yang bervariasi. Sedangkan pada penelitian ini, rerata umur ibu 29,09 tahun, $SD \pm 4,562$, dengan kriteria: tidak pernah mendapatkan vaksinasi TT ataupun imunoglobulin G dalam 3 tahun terakhir serta vaksinasi TT-1 dan TT-2 didapatkan dalam kehamilan ini.

Umur berkontribusi sangat kecil yaitu 0,7% mempengaruhi kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil, sedangkan 99,3% lainnya dipengaruhi faktor lain, seperti: status vaksinasi dari bayi sampai remaja, sifat dan dosis antigen, ajuvan, pengawet, antibiotik yang ada dalam vaksin, cara penyuntikan dan penyimpanan vaksin.

B. Korelasi antara Interval TT-1 - TT-2 dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Berdasarkan uji statistik diketahui nilai $r = 0,353$, nilai $p = 0,003$ dan $R^2 = 0,281$. Dengan demikian dapat diartikan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah dan signifikan antara interval TT-1 – TT-2 dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Semakin lama interval TT-1 – TT-2, maka semakin tinggi kadar antibodi antitetanus ibu, interval TT-1 – TT-2 berkontribusi 28,1% terhadap kadar antibodi antitetanus.

Semakin lama interval antara dua TT, semakin meningkatkan panjang durasi dan respons imun terhadap TT dosis kedua. Terdapat serangkaian mekanisme panjang yang dilalui vaksin untuk memicu efektor imun melalui diferensiasi limfosit B di plasma dan membentuk antibodi. Berdasarkan penelitian Halperian, (2011) terhadap wanita usia reproduksi yang telah diimunisasi Tdap, diketahui bahwa IgG terdeteksi pada hari ke-5 sampai 7 dan mencapai puncak hari ke-14, sedangkan IgA mencapai kadar maksimal di hari ke-14.¹⁶ Selain itu, vaksin juga memicu limfosit T antigen spesifik yang melibatkan limfosit B antigen spesifik dan melalui bantuan Tfh menyebabkan limfosit B antigen spesifik mengalami proliferasi klonal masif menukar IgM menjadi IgG, IgA dan IgE,

terjadi maturasi kemudian limfosit B antigen spesifik berdiferensiasi menjadi sel plasma dan mensekresikan antibodi spesifik antigen dalam jumlah besar. Beberapa sel plasma akan keluar dari limfe nodus atau limfa, bermigrasi ke survival niches yang umumnya terdapat di sum-sum tulang. Sebagian lainnya berdiferensiasi menjadi limfosit B memori untuk mengenali antigen (TT-2). Rangkaian mekanisme pembentukan antibodi dari pemberian vaksinasi TT-1 di atas membutuhkan interval waktu yang memadai agar menghasilkan respon imun maksimal. Setelah pemberian TT-2, sekitar 90% orang memiliki kadar antibodi protektif.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan nilai median TT-1 – TT-2 yaitu 45 hari (7 - 8 minggu) dengan nilai minimum – maksimum : 24 – 92 hari. Meskipun rerata interval TT-1 – TT-2 telah melampaui interval yang dianjurkan, namun masih ditemukan interval kurang 4 minggu. Pada responden no. 16 dan 21 interval TT-1 – TT-2 yaitu 28 dan 24 hari, kadar antibodi antitetanus yang didapatkan adalah 0,479 dan 0,305. Pada responden no. 21 dengan interval TT-1 – TT-2 24 hari ditemukan kadar antibodi antitetanus 0,305, lebih rendah dari nilai median pada penelitian ini yaitu 0,388.

Lemahnya korelasi antara TT-1 – TT-2 dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil pada penelitian ini kemungkinan juga dipengaruhi oleh faktor umur. Ini diperlihatkan pada 20 responden yaitu no. 12, 14, 22, 23, 24, 31, 32, 34, 35, 42, 44, 46, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 60 dan 67 didapatkan interval TT-1 – TT-2 \geq median dan kadar antibodi juga \geq median, 95% dari mereka memiliki umur dalam rentang reproduksi sehat, hanya 1 orang (5%) yang berumur tua (36 tahun).

Berdasarkan hasil penelitian, nilai median interval TT-1 – TT-2 melebihi standar minimal yang dianjurkan WHO (4 minggu) bahkan nilai median penelitian ini lebih besar dari anjuran Galazka, 2006 yang mana ia menganjurkan interval TT-1 – TT-2 minimal 6 minggu, jika memungkinkan.⁷ Semakin panjang interval antara TT-1 – TT-2 maka semakin panjang durasi dan respon imun yang dihasilkan. Jika interval 2TT terlalu pendek (<4 minggu) diperkirakan respon antibodi

yang dihasilkan tidak maksimal dan antibodi yang terbentukpun akan berkurang.

C. Korelasi Interval TT-1 – Waktu Pemeriksaan dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Hasil uji statistik menunjukkan terdapat terdapat korelasi positif yang kuat dan signifikan antara interval TT-1 – waktu pemeriksaan dengan kadar antibodi antitetanus. Semakin lama interval TT-1 – waktu pemeriksaan semakin meningkat kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Interval TT-1 – waktu pemeriksaan berkontribusi 55,7% terhadap kadar antibodi antitetanus.

Hal ini bermanfaat terhadap ibu hamil yang berisiko mengalami komplikasi kehamilan seperti: abortus ataupun perdarahan ante partum. Penanganan kehamilan yang tidak higienis ataupun berisiko terpapar bakteri *clostridium tetani* dapat mengakibatkan ibu dan janin terinfeksi tetanus. Pemberian TT-1 lebih dini risiko infeksi yang mengancam ibu maupun janin dapat tertanggulangi melalui imunitas yang telah terbentuk dengan pemberian vaksinasi TT-1.

Terdapat kelemahan dalam penelitian ini, yaitu interval TT-1 – waktu pemeriksaan dalam penelitian ini adalah interval antara TT-1 – waktu pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar antibodi antitetanus, yang mana dalam rentang tersebut ibu hamil diberi vaksinasi TT-2. Dengan demikian kadar antibodi yang terbentuk tidak hanya dari induksi respon imun melalui vaksinasi TT-1 saja namun juga dari TT-2.

D. Korelasi Interval TT-2 dan Waktu Pemeriksaan dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Hasil uji statistik menunjukkan terdapat terdapat korelasi positif yang kuat dan signifikan antara interval TT-2 – waktu pemeriksaan dengan kadar antibodi antitetanus. Semakin lama interval TT-2 – waktu pemeriksaan semakin meningkat kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Interval TT-2 – waktu pemeriksaan berkontribusi 50,8% mempengaruhi kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil.

Hal ini bermanfaat terhadap ibu hamil dan bersalin yang berisiko terpapar bakteri *clostridium tetani*, penanganan kehamilan persalinan yang tidak higienis, menyebabkan

ibu dan janin berisiko terinfeksi tetanus. Melalui pemberian vaksinasi TT-2 yang lebih cepat, risiko infeksi yang mengancam ibu maupun janin dapat ditanggulangi oleh imunitas sekunder yang terbentuk melalui vaksinasi TT-2.

Paparan antigen kedua menghasilkan respon imun sekunder, untuk mencapai respon imun maksimal terhadap antigen vaksin dibutuhkan waktu minimal 2 minggu. Ini berarti bahwa minimal 2 minggu setelah vaksinasi kedua ibu telah memiliki antibodi antitetanus yang dapat memberikan perlindungan terhadap kemungkinan risiko komplikasi kehamilan maupun persalinan tidak higienis yang mungkin dialami ibu nantinya Borrow, (2006) dan Halperin, (2011).

Antibodi antitetanus (IgG) ibu akan ditransfer terhadap janin melalui plasenta, janin akan memiliki kadar antibodi antitetanus yang lebih kurang sama dengan ibu. Semakin lama interval antara interval TT terakhir dengan waktu persalinan, akan semakin tinggi kadar antibodi antitetanus ibu dan janin (Elmahdi, 2013). Antibodi antitetanus pada janin ini berguna memberikan perlindungan terhadap kemungkinan tetanus neonatorum yang mengancam melalui proses persalinan ibu yang tidak higienis. Selain itu, antibodi antitetanus pada bayi baru lahir akan memberikan perlindungan kepadanya beberapa bulan menjelang vaksinasi aktif.

Pada penelitian ini peneliti meneliti ibu hamil dengan berbagai usia kehamilan dan tidak mengikutinya sampai bersalin sehingga tidak memiliki data kadar antibodi ibu saat bersalin dan tali pusat janin.

E. Korelasi kadar Hb dengan dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Hasil uji statistik menunjukkan Terdapat korelasi positif yang sangat lemah dan tidak signifikan antara kadar Hb dengan kadar antibodi antitetanus. Kadar Hb berkontribusi sebesar 3,9% terhadap kadar antibodi antitetanus.

Tidak terdapatnya korelasi linier antara kadar Hb dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil pada penelitian ini kemungkinan disebabkan median kadar Hb ibu hamil 10,6 gr% (anemia ringan), kemungkinan anemia ringan tidak berkontribusi signifikan mempengaruhi respon imun seluler dan

humoral. Dibutuhkan kadar Hb yang lebih bervariasi atau pengkategorian yang menunjukkan kontribusinya terhadap kadar antibodi. Pada penelitian ini terdapat kecenderungan bahwa makin tinggi kadar Hb semakin meningkat kadar antibodi, terlihat pada 10 responden yang tidak anemia ($Hb \geq 11 \text{ gr\%}$) memiliki kadar antibodi yang juga tinggi (\geq median) yaitu pada responden nomor: 20,34,35,46,53,54,58,64,66 dan 67. Jika ditinjau lebih lanjut pada data yang ada, dari 10 responden tersebut memiliki rentang umur produktif (20-34 tahun). Ini memperlihatkan bahwa umur yang produktif, kadar Hb yang tergolong tidak anemia kemungkinan kadar antibodi juga tinggi.

Selain kadar Hb, banyak faktor yang mempengaruhi kadar antibodi antitetanus, salah satunya gizi. Kekurangan gizi terutama berpengaruh terhadap respon imun seluler walaupun respon imun humoral juga terpengaruh. Kekurangan gizi pada ibu hamil dapat berupa kekurangan protein, lemak, karbohidrat serta mikronutrisi lainnya (Subowo, 2013).

Asupan gizi dan metabolisme tubuh ibu mengalami peningkatan selama kehamilan untuk memenuhi kebutuhan ibu dan janin. Zat besi merupakan salah satu mikronutrien yang sangat dibutuhkan ibu selama kehamilan. Defisiensi zat besi terjadi akibat kekurangan suplai zat besi, mengakibatkan zat besi kurang di dalam darah, dengan karakteristik terjadinya cacat dalam sintesis hemoglobin, sel darah merah menjadi kecil abnormal (*microcytic*) dan mengalami penurunan hemoglobin (*hypochromic*, hal ini menyebabkan kapasitas darah untuk mengantar oksigen ke sel tubuh, sel imun dan jaringan berkurang. berkurang (Alton I, 2005; Cunningham, 2013).

Sel-sel imunitas bawaan dan adaptif sangat aktif dalam proses metabolismenya seperti: mengenali antigen, mensekresi, melepaskan molekul-molekul permukaannya baik reseptor, sitokin, kemokin, dan imunoglobulin, memfagosit dan menyajikan antigen, mengenali, aktivasi, diferensiasi dan proliferasi sel. Fungsi sel dapat berlangsung dengan baik apabila sel yang berperan juga sehat secara anatomis dan fisiologis.

Kekurangan zat besi menyebabkan transportasi oksigen ke sel dan jaringan tubuh

berkurang, sehingga fungsi sel imun tidak dapat terlaksana dengan baik. Zat besi, mikro dan makronutrien lain juga berperan dalam metabolisme sel tubuh dan mensintesis molekul pengganti yang dilepaskan untuk melangsungkan respon imun, apabila tidak terpenuhi seperti halnya pada kekurangan gizi, maka timbullah defisiensi imun sekunder. Kekurangan gizi terutama berpengaruh pada kepada respon imun seluler, walaupun respon imun humoral juga berpengaruh.

Salah satu fungsi utama sistem imun seluler ialah untuk pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler. Limfosit T berperan sebagai regulator melalui subset sel T penolong (CD4) atau *Thelper*, mengeluarkan sitokin untuk melaksanakan fungsi regulasinya dan berkontribusi di dalam imunitas humoral yaitu membantu sel B untuk membentuk antibodi, mengaktifkan sistem pertahanan adaptif humoral. (Litchman, 2013; Abbas, 2012).

Hasil yang hampir sama ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Svoboda, *et al.*, (2007) tidak terdapat perbedaan kadar antibodi antara dua kelompok babi. Terdapat perbedaan antara penelitian Svoboda, *et al.*, (2007) dan ini. Svoboda, *et al.*, (2007) melakukan penelitian secara eksperimental terhadap dua kelompok babi, pada hari ke-21 diinjeksi 200 mg Fe⁺³ dan tidak. Kemudian kedua kelompok vaksinasi TT hari ke-28. Pada penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, sampel terdiri dari satu kelompok ibu hamil yang tidak pernah terpapar TT dalam 3 tahun terakhir dan mendapatkan imunisasi TT sebanyak 2 kali dalam kehamilan ini.

F. Faktor Determinan yang Berkorelasi dengan Kadar Antibodi Antitetanus Pada Ibu Hamil

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa dari ke-4 variabel yang dianalisis secara multivariat regresi linier yaitu: interval TT-1-TT-2, interval TT-1 – waktu pemeriksaan, interval TT-2 – waktu pemeriksaan dan kadar Hb, didapatkan faktor determinan yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus adalah interval TT-1 – TT-2 dan interval TT-2 – waktu pemeriksaan.

VI. KESIMPULAN

Terdapat korelasi negatif yang tidak signifikan antara umur dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Terdapat korelasi yang lemah dan signifikan antara interval TT-1-TT-2 dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Terdapat korelasi yang kuat dan signifikan antara interval TT-1 – waktu pemeriksaan dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Terdapat korelasi yang kuat dan

signifikan antara TT-2 – waktu pemeriksaan dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Terdapat korelasi yang sangat lemah dan tidak signifikan antara kadar Hb dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil. Faktor determinan yang berkorelasi dengan kadar antibodi antitetanus pada ibu hamil adalah interval TT-1 – TT-2 dan TT-2 – waktu pemeriksaan.

Daftar Pustaka

- Abbas, A., & Lichtman, A. (2009). *Basic Immunology*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Abbas, P. B. K. Abul K., (2012). *Cellular and Molecular Immunology*. America. Elsevier Saunders. Seven Edition.
- Alton, I. (2005). Iron Deficiency Anemia. Dalam S. M. J., *Guidelines for Adolescent Nutrition Services* (hal. 101-104). United States.
- Arif, S., Mufti, A., Griffin, James., *Immunology and Haematology*, 2007. BritishElsevier. hal. 3-26
- Borrow, R. *The Immunological Basis for Immunization Series Module 3: Tetanus Update 2006*. Geneva Switzerland: World Health
- Choudhry, V. K. *Iron Deficiency and Infection. Symposium on Nutritional Anemia*. 2010; 789-793. India: Indian J. Pediatr.
- Cunningham, F. G. (2013). *Obstetri Williams*. Jakarta: EGC.
- Delves, P. J. *immune disorders biology of the immune system effects of aging. on the immune*. October 2014. tersedia dari http://www.merckmanuals.com/home/_system.html

- Demicheli, V., Barale, A., & Rivetti, A. (2013). Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. The Cochrane Collaboration
- Elmahdi SA, K. H. Seroprevalance of Anti – Tetanus Antibodies in Women Attending Omdurman Maternity Antenatal Clinic in. 2013. Sudan, (8): 225-232
- Halperin, B. A., Morris, A., Mackinnon-Cameron, Mutch, J., Langley, J.M., McNeil, S.A., et al. (2011). Kinetic of the Antibody Response to Tetanus Diphtheria-Acellular Pertusis Vaccine in Women Childbearing Age and Postpartum Women. Clinical Trials Research Center, Canadian Center for Vaccinology, Commentary by Munoz and Englund, on pages 893-6
- Hawkley L.C. J.T. (2004). Stress and Aging Immune System, Bain, Behaviour and Immunity, (18):114-119
- Indranil Das, K.S. Impact of Iron Deficiency Anemia on Cell Mediated and Humoral Immunity in Children: A Case Control Stud. Journal of Natue Science, Biology and Medicine. 2014. Jan-Jun (5):153-163 tersedia dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961924>
- Kementerian Kesehatan RI. Eliminasi Tetanus Maternal dan Neonatal. Volume I Buletin Jendela dan Informasi Kesehatan. 2012 Roper, M. H. Vandelaer, J. H., & Gasse, F. L. Maternal and neonatal Tetanus. 2007. Elsevier (370): 1947-1959.
- Luppi, P. Immune Response, (2002). Uniquely Activated During Pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology. Februari
- Mizuno, Y., Yamamoto, A., Komiya, T., Takeshita, N., & Takahashi, M. (2014). Seroprevalence of tetanus toxoid antibody and booster vaccination efficacy in Japanese travelers. Journal of infection and chemotherapy, (20)35-37.
- Pederson. Effect of Exercise on Immune System in Elderly Population. Immunology and Cell Biology. 2007. (7); 523-5312
- Palmeira, P., Quinello, C., Lessa, A. L., Zago, C. A., & Sampaio, M. C. (2012). IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. Creative Commons Attribution License .
- Pederson. (2007). Effect of Exercise on Immune System in Elderly Population. Immunology and Cell Biology, (7); 523-5312
- Stanley A. Plotkin, W.A. Vaccines. 2008. Elsevier Health Science.
- Svoboda M., N.K. The absence of iron deficiency on humoral immune response of piglets to tetanus toxoid. (2007). Veterinari Medica (5): 179-185
- Schrama J.W. et al. Effect of hemoglobin status on humoral immune response of weanling pigs differing in coping styles, Journal of Animal Science. 1997:75,2588-2596
- Subowo (2013). Immunologi Klinik. Jakarta. Sagung Seto
- Swamy, G. K., & Putnam, R. G. (2014, December). Maternal Immunization to Benefit The Mother, fetus and Infant. Elsevier volume 41, Issue 4 , hal. 521-534.
- Thwaites, M. C., Beeching, F. N., & Newton, M. C. (2014). Maternal and neonatal tetanus. Elsevier .Pages null-null <http://www.cdn.clinicalkey.com/rss/issue/01406736.xml>.
- Usman, A. N., Tawolo, K. O., Onuorazom, E. M., & Haruna, D. P. Assessment of Maternofoetal Transfer of Antitetanus Immunoglobulin G in Jos university Hospital (JUTH), Jos. 2009
- WHO. Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) Elimination. 2015. Geneva.