

## **TETANUS**

dr. Annisa Nurul Arofah, Sp.S, M.Biomed

### **I. Pendahuluan**

Penyakit tetanus disebabkan karena toksin tetanus (tetanospasmin) yang dihasilkan oleh bakteri basilus anaerob *Clostridium tetani* (*C. tetani*)<sup>1</sup>. Tetanus adalah penyakit yang dapat mematikan namun dapat dicegah dengan vaksinasi<sup>2</sup>. Menurut Standar Kompetensi Dokter Indonesia 2012, penyakit tetanus memiliki standar tingkat kemampuan 4A<sup>3</sup>.

#### **Tujuan Umum**

Mahasiswa diharapkan dapat mendiagnosis serta melakukan penatalaksanaan penyakit tetanus secara mandiri dan tuntas.

#### **Tujuan Khusus**

1. Mahasiswa mampu memahami pathogenesis penyakit tetanus
2. Mahasiswa mampu melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik untuk mendiagnosis penyakit tetanus, serta menentukan diagnosis banding
3. Mahasiswa mampu melakukan pencegahan, pencegahan sekunder, dan tatalaksana tetanus
4. Mahasiswa mampu menentukan tingkat keparahan dan mengetahui kegawatan pada penyakit tetanus

### **II. Epidemiologi**

Tetanus banyak terjadi pada negara berpendapatan rendah dan sedang<sup>2</sup>. Tetanus dibagi menjadi tetanus neonatorum dan maternal serta tetanus non neonatorum. Maternal and Neonatal Tetanus Elimination initiative (MNTE) dari WHO (World Health Organization) menargetkan eliminasi tetanus, yaitu kejadian tetanus neonatorum dibawah 1:1000 kelahiran di setiap distrik setiap negara<sup>4</sup>.

Di Indonesia, tetanus maternal dan neonatorum masih menjadi masalah<sup>4,5</sup>. Meskipun eradikasi tetanus maternal dan neonatus berhasil hampir merata di Sumatera dan Jawa, di luar kedua wilayah itu masih belum memenuhi target menurut MNTE di tahun 2012<sup>4</sup>. Selain itu, dilaporkan peningkatan insiden tetanus setelah bencana alam tsunami Aceh tahun 2004 dan gempa Yogyakarta tahun 2006<sup>2</sup>.

Kelompok pekerja tertentu lebih berisiko mengalami tetanus okupasional, antara lain petani, pekerja pabrik baja, pekerja konstruksi, dan petugas kesehatan<sup>6</sup>. Orang tanpa vaksinasi tetanus dan vaksinasi tanpa *booster* yang adekuat adalah orang yang rentan terinfeksi<sup>7</sup>. Infeksi tetanus terjadi pada bayi yang lahir dari ibu yang tidak diimunisasi atau karena imunisasi tidak lengkap. Dilaporkan penularan tetanus melalui fokus infeksi gigi,

gangrene, fraktur terbuka, injeksi intramuscular, luka bakar, luka bekas operasi, dan luka bekas gigitan binatang<sup>7</sup>. Di negara maju, tetanus terjadi pada orang berusia lanjut dan pengguna obat-obatan suntik<sup>2</sup>. Semakin pertambahan usia, kadar antibodi antitoksin tetanus semakin berkurang, sehingga risiko tetanus kembali meningkat pada geriatri<sup>9</sup>.

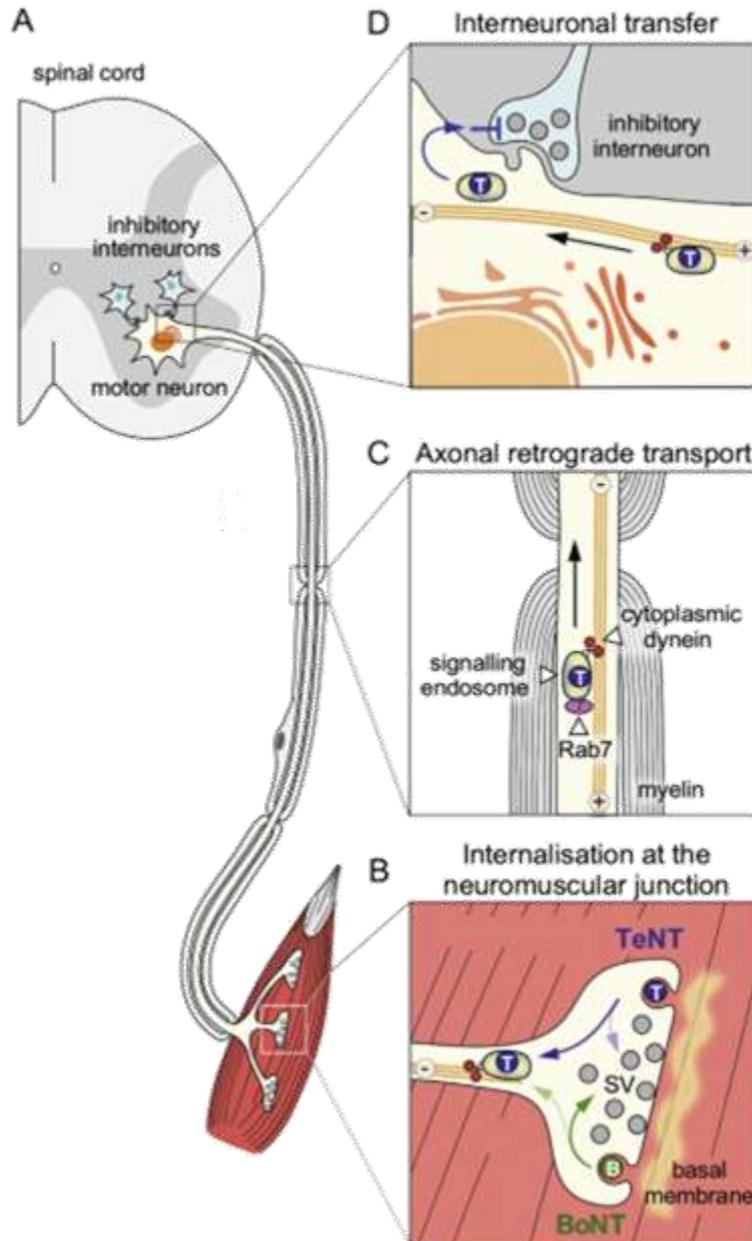
WHO menggolongkan tetanus sebagai penyakit yang dapat dicegah dengan vaksinasi (*vaccine-preventable disease*)<sup>2,8</sup>. Menurut WHO, kematian akibat tetanus di dunia menurun dari 787.000 pada tahun 1988 menjadi 34.000 pada tahun 2015<sup>8</sup>. Penurunan angka kejadian tetanus ini sesuai dengan peningkatan cakupan vaksinasi<sup>9</sup>.

### III. Patofisiologi

*C. tetani* adalah bakteri basillus gram positif yang bersifat anaerob. Organisme ini kehilangan flagellanya setelah dapat memproduksi toksin. *C. tetani* didapatkan banyak pada lingkungan serta merupakan flora usus pada binatang peliharaan kuda, ayam, dan manusia. Bakteri ini menghasilkan 2 jenis toksin, yaitu tetanolysin dan tetanospasmin. Tetanolysin diduga berperan dalam terjadinya infeksi pada tempat inokulasi, namun diduga tidak memiliki peran lain dalam pathogenesis penyakit. Tetanospasmin, atau lebih sering disebut sebagai toksin tetanus merupakan neurotoksin yang menyebabkan penyakit tetanus<sup>10</sup>.

Toksin tetanus dikode pada plasmid (DNA diluar DNA kromosom bakteri). Ukuran toksin melebihi lebar dari bakteri sehingga bakteri menjadi berbentuk *drumstick*. Pelepasan toksin tetanus dilakukan melalui sistem kompleks sinyal lingkungan dan faktor regulator intrinsik, termasuk oleh protein *tetracycline repressor* (TetR). Toksin tetanus terdiri dari *heavy chain* dan *light chain*. *Heavy chain* berfungsi dalam ikatan pada membran neuron, internalisasi, masuk dalam intraaxonal transport, hingga translokasi ke interneuron pada medulla spinalis. Zat aktif toksin berada pada *light chain* yang mengandung *N-terminal metalloprotease (zinc-dependent metalloproteinase)*<sup>1</sup>.

Spora *C. tetani* masuk ke dalam tubuh melalui inokulasi luka dan abrasi kulit. Adanya luka jaringan, disertai nekrosis dan kondisi anaerob, spora bergerminasi menjadi bakteri vegetative dan mengalami replikasi bakteri<sup>1,10</sup>. Toksin dilepaskan dari bakteri melalui proses autolisis. Setelah toksin tetanus dilepaskan, toksin masuk ke dalam aliran darah<sup>11</sup>. Kemudian, toksin memiliki afinitas kuat dan berikatan dengan *polysialganglioside* dan diindositosis (dimediasi *clathrin*) pada membran presinaps neuron motoris perifer ( $\alpha$  motor neuron) di *neuromuscular junction* (NMJ)<sup>10,11</sup>. Saat di neuromuscular junction, toksin tetanus menghambat pengeluaran neurotransmitter eksitatorik asetilkolin sehingga terjadi kelemahan *flaccid* pada fase awal tetanus. Kondisi yang sama juga terjadi pada toksin botulinum<sup>2</sup> (gambar 1 dan 2).



**Gambar 1.** Patogenesis Tetanus Mengenai Sistem Saraf<sup>11</sup>

Keterangan: TeNT (tetanus neurotoksin); SV (synaptic vesicle); T (tetanus toxin)

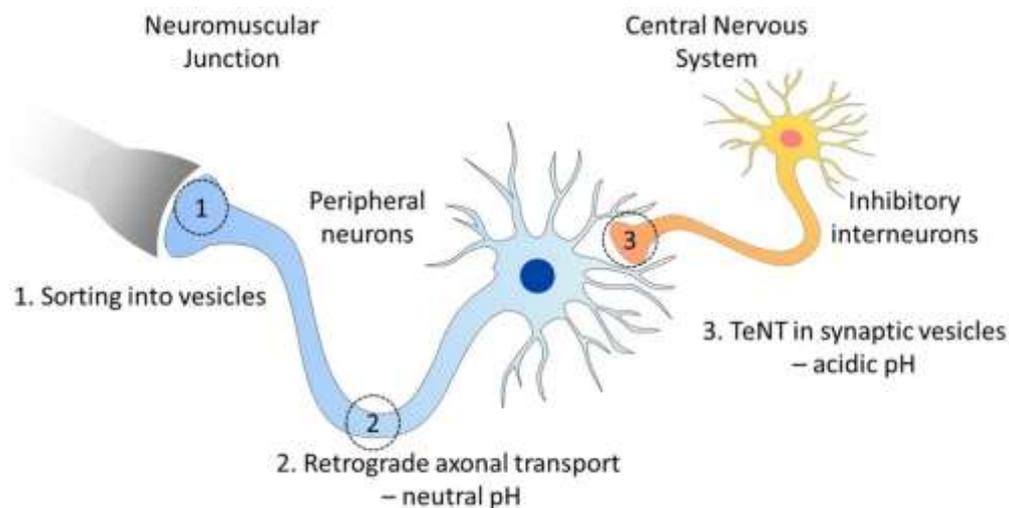
Berbeda dengan toksin botulinum, toksin tetanus kemudian mengalami endositosis pada akson terminal neuron motorik perifer dan bertransportasi secara *retrograde* melalui neuron motorik perifer melalui *endogenous microtubule-based axonal pathways* menuju sistem saraf pusat pada badan sel neuron di substansia grisea medulla spinalis dan brainstem. Kemudian, toksin mengalami transitisasi menuju neuron presinaps inhibitorik GABA (gambar 1). *Light chain* dari toksin dilepaskan ke sitosol. Pelepasan *light chain* menyebabkan *metalloprotease* berikatan dengan VAMP-2 (*vesicle-associated membrane protein/ synaptobrevin-2*), suatu protein yang bertugas melepaskan neurotransmitter inhibitorik dari *nerve ending*<sup>1</sup>. Seharusnya VAMP-2 turut membentuk kompleks SNARE

yang bertugas untuk penempelan vesikel berisi neurotransmitter ke membran neuron<sup>2,12</sup>. Toksin tetanus menghambat neuroeksitosis melalui celah (cleavage) SNARE VAMP/ synaptobrevin<sup>11</sup>. Karena inhibisi oleh neuron motorik presinaps berkurang, tidak terjadi inhibisi kontraksi otot dan timbul spasme<sup>2,11</sup>.

Selain bekerja pada interneuron inhibitorik, toksin tetanus juga bekerja pada sinaps eksitatorik dan berikatan dengan neuron simpatis adrenergik pada sel collumna intermediolateral medullaspinalis thoracal. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya disregulasi otonom simpatis<sup>2,9</sup>.

Pada kondisi yang sangat jarang, di tingkat cerebral, impuls eksitatorik yang tidak ada inhibisi ini juga dapat menyebabkan konvulsi. Toksin tetanus tidak menembus sawar darah otak. Masuknya toksin pada sistem saraf pusat murni melalui transport neuron. Tetanospasmin dapat bekerja mulai pada NMJ, medulla spinalis, otak dan sistem saraf otonom<sup>10</sup>.

Tetanus dapat bermanifestasi sebagai tetanus lokalis dan tetanus generalisata. Pada tetanus lokalis terjadi translokasi toksin dari jaringan luka ke NMJ tanpa adanya diseminasi hematogen. Terjadinya spasme disebabkan karena neuron inhibitorik *glycinergic* pada medulla spinalis. Pada tetanus generalisata, terjadi diseminasi toksin secara hematogen sehingga gangguan terjadi pada banyak NMJ di seluruh tubuh. Gejala yang terjadi terutama disebabkan karena efek pada neuron inhibitorik supraspinalis GABAergik<sup>10</sup>.



**Gambar 2.** Patogenesis Tetanus Mengenai Sistem Saraf<sup>12</sup>

#### IV. Gejala dan Tanda

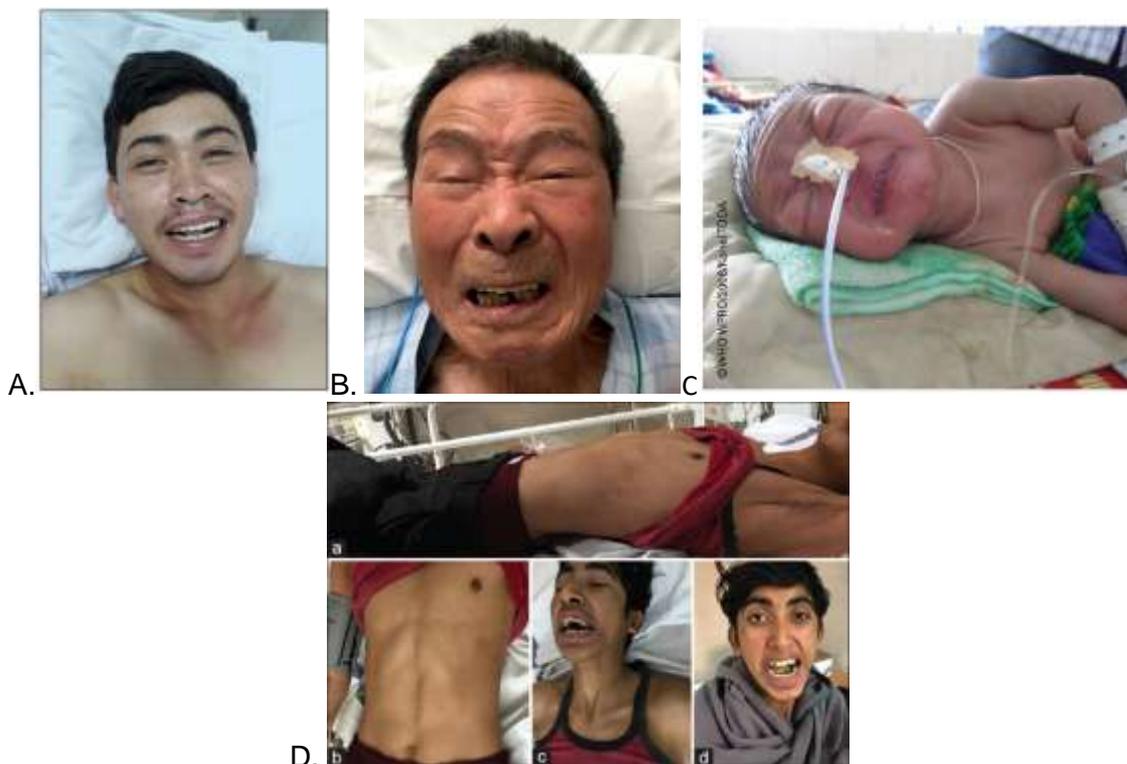
Mayoritas pasien tetanus mengalami luka ataupun abrasi kulit, tetapi 20-50% kasus tidak ditemukan *port d'entry* yang jelas. Pada neonatus, sumber infeksi berasal dari umbilicus. Pada anak di atas 1 bulan, sumber infeksi adalah otitis media<sup>2</sup>.

Kasus tetanus dengan manifestasi berat didapatkan pada kondisi tetanus maternal serta pada pengguna obat-obatan injeksi. Selain itu, keparahan penyakit berbanding lurus dengan kecepatan progresivitas penyakit<sup>2</sup>.

Periode inkubasi adalah rentang waktu antara awal terjadinya luka hingga terjadinya spasme pertama kali. Periode inkubasi bervariasi dari 1-2 hari hingga beberapa bulan. Hal itu juga dipengaruhi perubahan spora menjadi bakteri vegetatif<sup>11</sup>. Inkubasi kurang dari 7 hari atau onset kurang dari 48 jam merupakan indikator buruknya prognosis<sup>2</sup>. Puncak gejala berlangsung dalam 7-10 hari, plateau dalam 1-2 minggu dan secara gradual perbaikan dalam 1-2 minggu. Akan tetapi, gejala kekakuan masih dapat berlangsung dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan<sup>11</sup>. Pada tetanus neonatorum, mudanya onset usia dan berat badan lahir rendah juga parameter buruknya prognosis<sup>2</sup>.

### 1. Spasme otot dan rigiditas

Selain rigiditas atau kaku, pasien juga merasakan spasme otot yang menyakitkan. Tanda spasme otot akibat tetanus dapat generalisata maupun terlokalisasi. Spasme lokal menunjukkan rendahnya *toxin load* atau awal dari tetanus generalisata. Lokasi spasme dimulai dari musculus masseter, sehingga terjadi lockjaw atau trismus (gambar 3)<sup>2,9</sup>. Spasme pada otot wajah disebut risus sardonicus atau risus smile. Otot wajah dan kepala banyak terpengaruh pertama kali karena jaras axonalnya lebih pendek. Spasme otot menelan menyebabkan disfagia. Spasme laring juga dapat terjadi pada awal perjalanan penyakit yang dapat berbahaya karena menyebabkan disfagia dan obstruksi jalan napas.



**Gambar 3.** Gambaran fisik pasien tetanus.

[A.] Trismus (*lockjaw*) pada Pasien Tetanus<sup>2</sup> [B. dan D. (c)] Risus Sardonicus<sup>6,13</sup> [D.(a)] Opisthotonus [D.(b)] rigiditas otot abdomen [D.(d)] Perbaikan risus sardonicus setelah pengobatan 8 hari<sup>6</sup> [C.] tetanus neonatorum pada bayi usia 14 hari di Kamboja dengan ibu tanpa vaksinasi lengkap dan persalinan yang tidak steril<sup>4</sup>

Spasme otot ditandai dengan kontraksi otot tonik di otot yang mengalami kekakuan. Kontraksi yang terjadi terjadi simultan antara otot agonis dan antagonis. Spasme yang terberat mengenai otot ekstensor, sehingga didapatkan tanda opisthotonos, ditandai dengan fleksi dan aduksi lengan, tegang pada dada dan ekstensi tungkai. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan rigiditas otot abdomen yang tetap muncul diantara periode spasme. Selama periode spasme, retraksi kepala tampak lebih jelas, begitupun juga opisthotonus serta fleksi pada lengan. Durasi spasme bervariasi dalam beberapa detik dan muncul secara mendadak. Spasme dapat dicetuskan oleh stimulus auditoris, taktil, maupun visual.

## 2. Disautonomia

**Tabel 1.** Gejala Simpatis dan Parasimpatis yang dapat muncul pada pasien tetanus

tissue		simpatis	Parasimpatis
Jantung	$\beta 1, \beta 2$	Denyut jantung $\uparrow$ Kontraksi jantung $\uparrow$ Kecepatan konduksi $\uparrow$	-
Arterial pembuluh darah	$\alpha 1$ $\alpha 1$ $\alpha 1$ $\alpha 1, \beta 2$	Kontraksi: Kulit (pucat) Visceral Ginjal Otot skeletal	-
Paru	$\beta 2$ $\alpha 1, \beta 2$	Airway: bronchodilatasi Gland: Sekresi $\downarrow$	Airway: bronchokonstriksi Gland: Sekresi $\uparrow$
Kelenjar keringat	Muskarinik, $\alpha 1$	Mengeluarkan keringat general, terlokalisir	
Medulla adrenal	nikotinic	Sekresi epinefrin, NE	
Kelenjar saliva	$\alpha 1, \beta 2$	Sekresi air, kalium dengan volume kecil	Sekresi air, kalium dengan volume kecil Sekresi amilase
Usus - Motilitas - Sphincter - Sekresi	$\alpha 1, \beta 2$ $\alpha 1$	Motilitas berkurang Kontraksi sphincter	Motilitas meningkat Relaksasi sphincter Stimulasi sekresi

Gangguan disautonomia terjadi beberapa hari setelah muncul spasme dan menetap 1-2 minggu. Gambaran gangguan otonom yang tersering adalah hipertensi dan takikardia. Namun dapat juga berupa fluktuasi cepat tekanan darah dan bradikardia. Selain itu didapatkan gangguan pada fungsi berkemih dan defekasi. Didapatkan pula peningkatan pengeluaran sekret pada saluran pernapasan<sup>9</sup>.

Tanda otonom yang terjadi dapat berupa kelainan simpatis maupun parasimpatis. Pada gangguan simpatis antara lain didapatkan takikardi, hyperhidrosis, hipertensi, stasis gaster. Tanda otonom parasimpatis berupa vasovagal spasme yang ditandai dengan bronkokonstriksi dan sekret pada saluran pernapasan. Disautonomia pada jantung dapat menyebabkan miokarditis dengan gejala demam, rash, eosinophilia perifer, dan

peningkatan penanda biomarker nekrosis. Pada pemeriksaan EKG ditemukan tanda yang menyerupai infark miokard dengan ST elevasi<sup>9</sup>.

## V. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang dapat dikerjakan untuk pasien tetanus antara lain:

### 1. Tes spatula<sup>9</sup>

Tes: Menyentuh ujung spatula pada dinding faring

Respon: gigitan kuat pada spatula

Interpretasi: tes positif sensitif dan spesifik untuk tetanus

### 2. Pemeriksaan motorik<sup>14</sup>

Didapatkan peningkatan tonus rigid dan spasme seluruh tubuh. Spasme muncul secara occasional dan progresif.

a. Trismus: restriksi ruang gerak rahang sehingga pasien kesulitan membuka mulut dan nyeri saat dipaksakan membuka mulut. Rahang umumnya dapat dibuka lebih dari 30-40 mm. Trismus didefinisikan bervariasi antara pembukaan rahang kurang dari 40 mm, kurang dari 15-30 mm, atau kurang dari 20 mm. Trismus tidak hanya disebabkan karena tetanus namun bisa disebabkan karena gangguan traumatic pada rahang, radang sendi, infeksi tonsilitis dan parotitis, neoplasma, Parkinson, gangguan metabolik (hipokalsemia, hypomagnesemia), ataupun karena obat-obatan<sup>15</sup>

b. Risus sardonicus: retraksi sudut bibir, sudut bibir melengkung seperti setengah tersenyum

c. Palpasi abdomen: abdominal rigidity

d. Tonus ekstremitas: ekstensor rigidity, opistotonus

Opistotonus merupakan gambaran abnormal postur akibat kontraksi spastik dari otot ekstensor pada leher, tubuh, dan ekstremitas sehingga tubuh melengkung ke belakang dari leher hingga tumit. Truncus terangkat dari bed beberapa inchi. Gerakan opistotonus terjadi mendadak dan berulang. Apabila kelompok otot abdomen lebih terpengaruh, dapat terjadi gejala emprostotonus dimana truncus melengkung ke anterior. Opistotonus juga tidak murni disebabkan karena tetanus. Meningitis, rabies, malaris serebral, neurosifilis, keracunan strychnine, overdosis bronkodilator adrenalin, cerebral palsy, Parkinson, dan banyak sebab lainnya<sup>16</sup>.

e. Spasme: gerakan spasme dapat muncul spontan maupun dengan stimulus mekanik, taktil, audio, maupun visual. Diantara spasme didapatkan rigiditas persisten

f. Refleks meningkat: pengetukan pada tendon terjadi respon spasme hebat

### 3. Hipereaktivitas otonom

Sindrom hipereaktivitas otonom ditentukan berdasarkan adanya 2 tanda mayor atau 1 tanda mayor dan 2 tanda minor (tabel 2)<sup>7</sup>.

**Tabel 2.** Tanda hipereaktivitas otonom

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
1. Tekanan darah tidak stabil	1. Keringat berlebihan
2. Aritmia	2. Ileus paralitik
3. Denyut nadi tidak stabil	3. Tanda minor lain

Bentuk klinis tetanus dikelompokkan berdasarkan area tubuh yang terpengaruh dan usia. Pengelompokan tetanus dibagi menjadi 4, yaitu:

#### 1. tetanus lokal

Gejala tetanus lokal terbatas pada ekstremitas yang mengalami luka terkontaminasi

#### 2. tetanus general

Gejala yang muncul adalah kekakuan otot kepala dan leher disertai trismus, disfagia, dan risus sardonicus diikuti spasme otot tubuh berupa opistotonus

#### 3. tetanus *cephalic*

tetanus cephalic terjadi pada pasien yang mengalami luka pada wajah, kepala, leher. Kelompok tetanus ini ditandai dengan kaku pada kepala dan leher disertai tanda parese nervus cranialis.

#### 4. tetanus neonatorum

Gejala yang tersering adalah kurangnya refleks menghisap, trismus, demam, iritabilitas, risus sardonicus, dan opistotonus<sup>9</sup>.

## VI. Diagnosis dan Diagnosis Banding

Diagnosis tetanus berdasarkan gejala dan tanda klinis. Diagnosis banding dari tetanus fokal adalah keracunan *strychnine* dan reaksi dystonia akibat obat metoclopramide atau phenothiazines<sup>2</sup>. Gambaran klinis tetanus mirip keracunan *strychnine* yang memiliki pathogenesis dengan berikatan kompetitif dengan reseptor *glycine* post sinaps pada motor neuron<sup>10</sup>.

Kriteria klinis diagnosis yang dapat digunakan yaitu<sup>9</sup>:

1. Semua penyakit dengan gejala hypertonia akut dan atau kontraksi otot yang nyeri (biasanya pada rahang dan leher) dan spasme otot umum tanpa penyebab lain, seperti reaksi obat, penyakit saraf lain, dan histeria
2. Tidak ada kontak dengan *strychnine*
3. Perjalanan penyakit konsisten dengan tetanus

Kultur positif *C. tetani* juga dapat ditemukan pada luka tanpa tetanus dan hanya merupakan diagnosis penyokong. Tetanus jarang terjadi pada pasien dengan titer antibodi yang tinggi (0-1 IU/mL), dan dapat membantu menyingkirkan diagnosis tetanus<sup>2</sup>.

## VII. Derajat Keparahan Tetanus

Keparahan tetanus menentukan prognosis dari tetanus. Sebelumnya, keparahan tetanus ditentukan berdasarkan Patel Joang, Ablett score, Phillips score, dan Dakar score.

Kriteria menurut Patel Joang, antara lain:

Grade 1: rahang kaku, spasme terbatas, disfagia, kaku otot tulang belakang

Grade 2: spasme tanpa melihat frekuensi dan derajat

Grade 3: inkubasi 7 hari atau kurang

Grade 4: waktu onset kurang dari 48 jam

Grade 5: kenaikan suhu rektal  $>37,8^{\circ}\text{C}$  atau suhu aksila  $>37,6^{\circ}\text{C}$

## VIII. Tatalaksana

### Pencegahan Primer

Spora *C. tetani* bersifat sangat stabil. Meskipun pemasakan selama 15 menit dapat membunuh hampir semua spora, namun untuk menjamin sterilitas diperlukan autoklav selama 15 menit dengan suhu  $120^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit<sup>9</sup>.

Tetanus merupakan *vaccine-preventable disease* (penyakit yang dapat dicegah dengan imunisasi – PD3I). Upaya menurunkan insiden tetanus maternal dan neonatal, WHO memprogramkan pelaksanaan persalinan yang aman, pemberian vaksinasi tetanus pada ibu hamil, dan melakukan *surveillance*<sup>4</sup>. Di Indonesia, vaksinasi tetanus dilakukan dalam bentuk vaksinasi DPT3 pada bayi, diikuti vaksinasi TD dan TT pada usia sekolah. Selain itu untuk meminimalisir kejadian tetanus maternal neonatorum, wanita usia subur (kelahiran 1979-1993) dan wanita hamil juga mendapatkan vaksinasi TT<sup>5</sup>.

### Pencegahan Sekunder

Pasien dengan adanya luka yang berisiko tetanus, tetapi tidak semua luka perlu diberikan antitoksin. Luka bersih pada individu yang mendapatkan vaksinasi lengkap tidak perlu diberikan antitoksin (tabel 3).

### Terapi Infeksi Tetanus

Manajemen tetanus berupa penghambatan uptake toksin, mengontrol spasme otot dan terapi suportif. Tatalaksana berupa pembersihan luka dan debridement, pemberian antitoksin dan antibiotik, manajemen spasme dan rigiditas, mencegah gagal napas, mengatasi disfungsi otonom, dan suportif.

**Tabel 3.** Pencegahan Tetanus bila terjadi Luka

Immunisation status	Clean wound	Tetanus-prone wound	
	Vaccine	Vaccine	TIG
Fully immunised	Not required	Not required	Only if high risk*
Primary immunisation complete, boosters incomplete, but up to date	Not required, unless a booster is due imminently	Not required, unless a booster is due imminently	Only if high risk*
Primary immunisation incomplete, or boosters not up to date	Arrange for additional doses at appropriate intervals to complete the immunisation schedule	Arrange for additional doses at appropriate intervals to complete the immunisation schedule	One dose of TIG injected at a different site from the TT
Not immunised, or with an unknown immunisation status	Arrange for additional doses at appropriate intervals to complete the immunisation schedule	Arrange for additional doses at appropriate intervals to complete the immunisation schedule	One dose of TIG injected at a different site from the TT

Note: TIG: tetanus immune globulin, TT: tetanus toxoid.

\*High risk if there is heavy contamination with substances likely to contain tetanus spores and/or devitalised tissue.W

### 1. Pembersihan luka dan debridement

Pembersihan luka bertujuan untuk menghilangkan sumber infeksi, dilakukan perawatan luka, menghilangkan jaringan nekrotik, bahkan histrektomi untuk kasus abortus septik. Luka dirawat dengan menghindari timbulnya kondisi anaerob.

### 2. Antitoksin

Pada awal abad ke-20 hanya didapatkan antitoksin immunoglobulin heterolog dari kuda yang dilakukan hiperimunisasi baru kemudian tersedia *human tetanus immunoglobulin* (hTIG). Antitoksin biasanya diberikan intramuskular. Di Amerika Serikat dan Inggris, ijin hanya diberikan pada pemberian hTIG. Dosis pemberian antitoksin adalah sebesar 250 IU im. Namun pada negara endemis, antitoksin dari kuda masih banyak diberikan. Di Inggris, pemberian *intravenous immunoglobulin* (IVIg) pada gambaran klinis curiga tetanus pada kurangnya ketersediaan hTIG.

Di Indonesia, juga terdapat 2 sediaan tetanus toksoid dari kuda (antitoksin tetanus, ATS) dan hTIG. ATS memiliki kelebihan lebih murah, tetapi memiliki risiko anafilaksis yang lebih tinggi. hTIG saat ini lebih mudah didapatkan dengan efektivitas yang setara. Dosis hTIG bervariasi 3000-6000unit intramuskuler, dan 500 unit pada bayi. Sebagian dosis diinfiltrasikan disekitar luka terduga sumber infeksi. Pemberian hTIG memiliki efek samping demam, menggigil, nyeri dada, dan punggung.

Imunisasi aktif tetanus toksoid diberikan tambahan setelah pemberian hTIG. Untuk menjaga status imunitas diberikan tambahan 3 imunisasi aktif dengan jarak kurang dari 1 bulan. Dosis pertama dan kedua diberikan dengan jarak 4 minggu, dan dosis ketiga diberikan 6 minggu setelah dosis kedua.

### 3. Antibiotik

Antibiotik yang dapat diberikan adalah penicillin (procaine benzylpenicillin 1,5 juta unit tiap 8 jam; atau benzathine benzylphenicillin (iv, im, 2 juta unit tiap 4 jam selama 10 hari) atau metronidazole peroral atau intravena 500g (30mg/kgBB/hari) tiap 6 jam selama

10 hari. Selain itu, dapat pula diberikan penisilin G intravena (100.000U/kgBB/hari terbagi menjadi 6 dosis). Pemberian metronidazole menunjukkan hasil yang lebih superior.

#### 4. Manajemen Spasme

Spasme perlu mendapatkan penanganan untuk mencegah komplikasi dehidrasi, fatigue, robekan otot dan ligament. Fraktur, spasme otot napas, dan spasme laring yang dapat berujung kematian<sup>9</sup>. Benzodiazepin (agonis reseptor  $\gamma$ -aminobutyric-acid (GABA) tipe A) adalah lini satu antispasme yang diberikan di banyak negara. Kelemahan dari benzodiazepine adalah waktu paruh yang panjang dan risiko memerlukan ventilasi mekanis<sup>2</sup>. Diazepam adalah obat yang banyak diberikan karena tersedia luas. Diazepam memiliki kelebihan efek depresi napas yang lebih rendah dari barbiturate, adanya efek antikonvulsan dan antiansietas. Efek maksimal tercapat 30-90 menit. Diazepam untuk spasme memerlukan dosis yang besar (hingga lebih dari 500 mg). Dosis diazepam 3-8 mg/kgBB/hari. Dosis tinggi sering kali dapat menyebabkan depresi napas. Anak dengan spasme otot dapat diberikan diazepam 0,3 mg/kg per kali dan dilanjutkan kontinyu 15-40 mg/kgBB/hari. Setelah spasme terkontrol, infus kontinyu dilanjutkan selama 3-5 hari dengan penurunan dosis bertahap dan digantikan dosis peroral. Penurunan dosis bertahap dapat diberikan 5-10 mg/hari. Bila diperlukan dosis yang lebih tinggi, dipertimbangkan perawatan di ruang intensif. Pada pasien dewasa dapat diberikan diazepam 0,5-1 mg/kgBB dengan dosis (a) 5-20 mg po setiap 8 jam untuk spasme ringan; (b) 5-10 mg iv, tidak lebih dari 80-120 mg/24 jam dalam bentuk drip untuk spasme sedang; (c) 50-100 mg dalam 500 ml Dextrose 5% dengan kecepatan 10-15 mg/jam dalam 24 jam. Untuk mencegah kristalisasi, cairan dikocok setiap 30 menit. Kelemahan pemberian diazepam dosis besar adalah menyebabkan asidosis metabolic karena terlarut dalam glikol propilen. Alternatifnya, dapat diberikan midazolam yang larut air dengan dosis 5-15 mg/jam.

Selain itu, dapat diberikan Baclofen (agonis reseptor  $\gamma$ -aminobutyric-acid (GABA) tipe B). Kelemahan dari baclofen adalah tidak dapat menembus blood-brain barrier bila diberikan peroral sehingga hanya dapat diberikan intratekal intermiten (bolus 500-1000  $\mu$ g) maupun dengan infus kontinyu (300-2700  $\mu$ g/ hari). Efek samping yang dapat muncul antara lain depresi napas, bradikardi, dan meningitis. Mortalitas pada pemberian baclofen lebih tinggi pada negara berpendapatan rendah dan sedang dibandingkan negara maju (37-50% vs 5%)<sup>2</sup>.

Magnesium sulfat merupakan kalsium antagonis. Dalam tatalaksana tetanus, magnesium sulfat diberikan dalam menurunkan spasme dan instabilitas otonom. Efektivitas pemberian  $MgSO_4$  terhadap belum pasti. Dalam efek kontrol spasme dan penurunan kebutuhan penggunaan ventilator, tidak ada perbedaan bermakna pada penelitian di

Nigeria, sedangkan kelompok pemberian MgSO<sub>4</sub> lebih baik pada penelitian di Pakistan dibandingkan dengan pemberian diazepam<sup>2</sup>.

#### 5. Disfungsi Otonom

Gangguan otonom yang terjadi dapat baik merupakan gangguan simpatis dan parasimpatis. Untuk mengatasi overreaktif simpatis dapat diberikan labetalol intravena dengan dosis 0,25-1 mg/menit atau 50-100 mg/6 jam. Selain itu dapat diberikan clonidine 0,2-0,4 mg/hari. Clonidine dapat menurunkan aktivitas simpatik dan memiliki efek sedasi. Propanolol dosis rendah dilaporkan dapat menyebabkan henti jantung dan edema paru pada pasien tetanus. Morfin dapat meningkatkan vasodilatasi arteri dan vena dengan menurunkan keluaran simpatik sentral. Dosis sampai dengan 140 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah dan resistensi vaskuler sistemik. Untuk kondisi hipotensi dapat diberikan infus noradrenalin.

#### 6. Ventilasi mekanis

Pasien yang berisiko mengalami gagal napas dirawat di ruang intensif dan intubasi dan ventilasi mekanik. Pemakaian ventilator mekanik yang lama memerlukan trakeostomi.

#### 7. Suportif

Pasien dirawat di ruang gelap dan tenang serta meminimalisir stimulasi sensoris. Perawatan suportif lainnya dilakukan untuk mencegah penyulit pneumonia, infeksi nosokomial, dehidrasi, malnutrisi, deep vein thrombosis dan kontraktur.

### **IX. Prognosis**

Thwaites pada tahun 2016 mengajukan skor prognostik terbaru untuk menentukan keparahan tetanus (TSS) (tabel 4). Pasien memiliki risiko tinggi bila skor  $\geq 8$ . Keparahan meningkat seiring dengan usia, adanya gangguan pernapasan, skala status fisik (adanya koeksistensi dengan penyakit sekunder), jalur masuk infeksi dari injeksi, adanya hipertensi, takikardi, dan suhu tubuh. Pasien dengan skor lebih dari 8 memiliki kematian lebih dari 53%. Prognosis pasien semakin buruk bila tingkat keparahan penyakit lebih berat.

Pada penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung, didapatkan angka kematian sebesar 32,18%. Kematian berhubungan dengan pasien dengan masa inkubasi kurang dari 7 hari, adanya demam, adanya autonomic storm, dan derajat keparahan penyakit<sup>17</sup>.

**Tabel 4.** Tetanus Severity Score (TTS)

	<b>Skor</b>
<b>Usia (tahun)</b>	
≤ 70	0
71-80	5
>80	10
<b>Durasi gejala pertama dan MRS</b>	
≤2 hari	0
3-5 hari	-5
>5 hari	-6
<b>Gangguan pernapasan saat MRS</b>	
Tidak	0
Ya	4
<b>Koeksistensi kondisi medis*</b>	
Fit	0
Cedera minor	3
Cedera sedang berat	5
Cedera berat dan mengancam nyawa	5
Kondisi segera mengancam nyawa	9
<b>Tempat masuk kuman</b>	
Internal**/ injeksi	7
Lain (termasuk tidak diketahui)	0
<b>Tekanan darah tertinggi pada hari I MRS</b>	
≤130 mmHg	0
131-140	2
>140	4
<b>Denyut nadi tertinggi pada hari I MRS</b>	
≤100 kali per menit	0
101-110	1
111-120	2
>120	4
<b>Denyut nadi terendah pada hari I MRS</b>	
≤110 kali per menit	0
>110	-2
<b>Suhu tubuh tertinggi pada hari I MRS</b>	
≤38,5	0
38,6-39	4
39,1-40	6
>40	8

\*penentuan berdasarkan ASA physical status scale

\*\*internal: post operasi, post partum, patah tulang terbuka

\*\*\*injeksi: intramuscular, subcutaneous, intravena

## Daftar Pustaka

1. Hassel B. Tetanus: Pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins (Basel)*. 2013;5(1):73-83. doi:10.3390/toxins5010073
2. Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019;393(10181):1657-1668. doi:10.1016/S0140-6736(18)33131-3
3. Konsil Kedokteran Indonesia. *Standar Kompetensi Dokter Indonesia*. Ed Kedua.; 2012.
4. WHO-UNICEF-UNFPA. *Achieving and Sustaining Maternal and Neonatal Tetanus Elimination. Strategic Plan 2012-2015*.; 2012.
5. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Eliminasi Tetanus Maternal Dan Neonatal. *Bul Jendela Data dan Inf Kesehat*. 2012;1(1):1-8.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055><https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.04.024><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127252><http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006>
6. Meena M, Kumar S, Gopalakrishnan M, Bohra G, Garg M. Diagnosis and management of cryptogenic occupational tetanus: A case report from Rajasthan, India. *Indian J Occup Environ Med.* 2020;24(1):36.  
doi:10.4103/ijoem.IJOEM\_74\_19
  7. Bae C, Bourget D. Tetanus. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459217/>
  8. World Health Organization. *Surveillance Standards for Vaccine-Preventable Diseases*. 2nd Ed.; 2018. [www.who.int](http://www.who.int)
  9. Kelompok Studi Neuroinfeksi Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia. *Modul Neuroinfeksi*. (Sugianto P, Ganiem AR, Munir B, eds.). UB Press; 2019.
  10. Roper MH, Wassilak SGF, Scobie, Heather M, Ridpath AD, Orenstein WA. Tetanus Toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th Ed. ; 2018:1052-1079. doi:<https://doi.org/10.1016/C2013-0-18914-3>
  11. Surana S, Tosolini AP, Meyer IFG, Fellows AD, Novoselov SS, Schiavo G. The travel diaries of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon*. 2018;147(October):58-67. doi:10.1016/j.toxicon.2017.10.008
  12. Masuyer G, Conrad J, Stenmark P. The structure of the tetanus toxin reveals pH - mediated domain dynamics. *EMBO Rep.* 2017;18(8):1306-1317.  
doi:10.15252/embr.201744198
  13. Mori Y, Katasako A, Matsunaga S, Matono T. Tetanus: remember to vaccinate. *Lancet.* 2019;393(10188):2331. doi:10.1016/S0140-6736(19)31137-7
  14. Campbell WW. *DeJong's The Neurologic Examination*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
  15. Santiago-Rosado LM, Lewison CS. *Trismus*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed February 27, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630255>
  16. Shahade A, De Jesus O. *Opisthotonus*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed February 27, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644596>
  17. Krisnan L, Ong A, Panigoro R. Factors Affecting Mortality in Adult Tetanus Patients. *AMJ.* 2015;2(1):157-161.