

Efektifitas Pemberian Human Tetanus Immunoglobulin pada Pasien Tetanus

Rita Zahara

Rumah Sakit Umum Daerah Cut Nyak Dhien, Meulaboh, Aceh Barat

ABSTRAK

Kata Kunci:

Clostridium tetani,
Human Tetanus
Immunoglobulin,
Tetanus

Tetanus merupakan infeksi bakteri *Clostridium tetani* yang ditandai dengan hipertonia generalisata yang bermanifestasi dalam bentuk spasme otot rahang dan leher. Kondisi ini memberikan dampak yang tidak nyaman bagi pasien. *Clostridium tetani* mengeluarkan toksin, yaitu: tetanospasmin dan tetanolysin yang menyebabkan karakteristik “kejang tetanik”, yaitu kontraksi umum otot agonis dan antagonis. Tetanospasmin mempengaruhi interaksi endplate saraf dan otot, sehingga menyebabkan sindrom klinis kekakuan, kejang otot, dan instabilitas otonom. Tetanus immunoglobulin merupakan antibodi yang dibuat spesifik terhadap toksin yang diproduksi oleh bakteri *Clostridium tetani*. *Human Tetanus* Immunoglobulin (HTIg) dibuat dengan cara mengisolasi immunoglobulin, terutama immunoglobulin G dalam serum pendonor manusia atau hewan (misalnya: kuda atau sapi). HTIg diberikan sampai mencapai kadar antibodi spesifik yang memadai. Tatalaksana lini pertama untuk pasien tetanus adalah pemberian HTIg, yang dapat menghambat pelepasan toksin tetanospasmin. Meskipun begitu, HTIg tidak mempengaruhi toksin yang sudah terikat pada SSP. Pemberian HTIg dapat memperpendek perjalanan penyakit dan dapat membantu mengurangi keparahannya. HTIg diberikan dalam dosis 500 U, baik intramuskular atau intravena. Pasien dengan kasus tetanus serebral dapat diberikan HTIg yang diinjeksikan secara intratekal. Untuk pasien dengan kasus tetanus generalisata dapat diberikan dosis terapeutik (3.000-6.000 U).

Korespondensi: Ritazqyara@gmail.com (Rita Zahara)

ABSTRACT

Keywords:

Clostridium tetani,
Human Tetanus
Immunoglobulin,
Tetanus

Tetanus is a bacterial infection of Clostridium tetani characterized by generalized hypertonia that manifests as spasm of the jaw and neck muscles. This condition is uncomfortable for the patient. Clostridium tetani secretes toxins, namely: tetanospasmin and tetanolysin that cause the characteristic “tetanic spasm”, which is a generalized contraction of agonist and antagonist muscles. Tetanospasmin affects nerve and muscle endplate interactions, thus causing the clinical syndrome of rigidity, muscle spasm, and autonomic instability. Tetanus immunoglobulin is an antibody made specifically against the toxin produced by the bacterium Clostridium tetani. Human Tetanus Immunoglobulin (HTIg) is made by isolating immunoglobulins, mainly immunoglobulin G in the serum of human or animal donors (e.g. horse or cow). HTIg is administered until adequate levels of specific antibodies are achieved. First-line management for tetanus patients is the administration of HTIg, which inhibits the release of tetanospasmin toxin. However, HTIg does not affect the toxin that is already bound to the CNS. Administration of HTIg can shorten the course of the disease and may help reduce its severity. HTIg is given in a dose of 500 U, either intramuscularly or intravenously. Patients with cerebral tetanus cases can be given HTIg injected intrathecally. For patients with generalized tetanus cases, therapeutic doses (3,000-6,000 U) can be given.

PENDAHULUAN

Tetanus merupakan infeksi yang ditandai dengan hipertonia generalisata yang bermanifestasi dalam bentuk spasme otot rahang dan leher, dimana kondisi memberikan dampak yang menyakitkan kepada pasien.¹ Tetanus paling sering terjadi pada mereka yang tidak mendapatkan vaksinasi atau pada orang lanjut usia yang daya tahan tubuhnya sudah menjadi lemah. Spasme akibat tetanus dapat terjadi selama beberapa menit sampai dengan berminggu-minggu, dimana spasme dimulai dari wajah dan kemudian turun ke seluruh tubuh.²

Gejala ini disebabkan oleh racun yang dihasilkan oleh bakteri *Clostridium tetani*. Tetanus dapat menyerang orang dari segala usia, namun prevalensi tertinggi terlihat pada bayi baru lahir dan remaja.¹ *World Health Organization* (WHO) melaporkan peningkatan angka kematian akibat tetanus, dimana kampanye vaksinasi yang agresif dalam beberapa tahun terakhir dapat menekan tingkat kejadian

tetanus.³ Kejadian tetanus turun drastis sebesar 88% dalam rentang tahun 1990 sampai dengan 2019, yaitu dari 615.728 menjadi 73.662.⁴

India memiliki kasus tetanus terbanyak pada tahun 2019, yaitu 16.579 kasus, diikuti oleh Pakistan, Indonesia, dan Nigeria yang semuanya merupakan negara berkembang dengan populasi >200 juta jiwa.⁴ Tetanus ditandai oleh trismus, disfagia, dan rigiditas otot lokal yang dekat dengan tempat luka. Kondisi ini sering progresif menjadi spasme otot generalisata yang berat serta diperberat dengan gagal nafas dan gangguan hemodinamik. Gejala klinis tetanus hampir selalu berhubungan dengan kerja toksin pada susunan saraf pusat dan sistem saraf autonom, sedangkan untuk sistem saraf perifer atau otot tidak.⁵

Tetanus merupakan penyakit yang umum ditemukan di negara berkembang dan terbelakang. Penyakit ini lebih sering ditemukan di daerah dengan tanah yang ditanami dan beriklim hangat.⁶ Pasien yang selamat setelah terinfeksi tetanus pada

umumnya akan memiliki gejala sisa jangka panjang. Tatalaksana yang umumnya diberikan kepada pasien dengan tetanus, antara lain imunoglobulin tetanus, terapi antibiotik, pelemas neuromuskular, dan terapi suportif untuk komplikasi pernapasan, instabilitas otonom, dan spasme pada otot.⁷

ETIOLOGI TETANUS

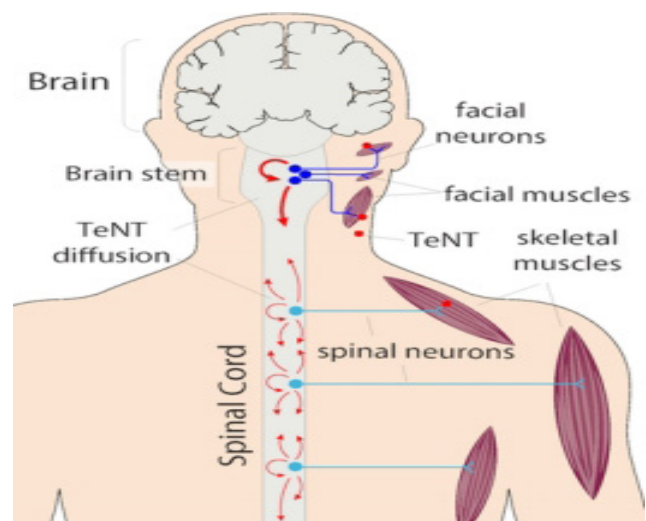
Tetanus disebabkan oleh infeksi bakteri *Clostridium tetani* yang ditemukan di tanah, debu, atau kotoran hewan. *Clostridium tetani* merupakan basil anaerobik gram positif, pembentuk spora, dan obligat. Bakteri ini dan sporanya ditemukan di seluruh dunia, namun lebih sering ditemukan di daerah beriklim panas dan basah yang tanahnya kaya bahan organik. *Clostridium tetani* dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui luka tusuk, laserasi, kerusakan kulit, atau inokulasi dengan jarum suntik atau gigitan serangga yang terinfeksi.⁸

Sumber infeksi yang paling umum ditemukan adalah luka yang sering kali dianggap sepele dan luput dari perhatian, seperti luka robek kecil akibat serpihan kayu atau logam atau duri.⁸ Populasi berisiko tinggi mencakup mereka yang belum menerima vaksinasi, pengguna obat-obatan terlarang, dan mereka yang mengalami immunosupresi. Penyebab infeksi lainnya telah didokumentasikan melalui prosedur pembedahan, suntikan intramuskular, patah tulang terbuka, infeksi gigi, dan gigitan anjing. Spora tetanus tahan lama dan dapat bertahan dalam jangka waktu lama di lingkungan tertentu.²

Sumber infeksi pada kebanyakan kasus adalah luka, biasanya akibat cedera ringan. Penyebab paling umum dari tetanus adalah kurangnya imunisasi. Bahkan mereka yang menerima vaksinasi pun akan kehilangan kekebalan seiring bertambahnya usia. Tetanus juga dapat berkembang akibat kondisi kronis seperti abses dan gangren. Selain itu, pasien luka bakar dan pasien yang menjalani operasi juga dapat tertular infeksi. Tetanus biasanya terjadi pada orang yang tidak diimunisasi, diimunisasi sebagian, atau diimunisasi lengkap tetapi tidak memiliki dosis booster yang memadai.⁹

PATOFISIOLOGI

Clostridium tetani mengeluarkan toksin, tetanospasmin, dan tetanolysin yang menyebabkan karakteristik “kejang tetanik”, yaitu kontraksi umum otot agonis dan antagonis. Tetanospasmin mempengaruhi interaksi endplate saraf dan otot, sehingga menyebabkan sindrom klinis kekakuan, kejang otot, dan instabilitas otonom.² Adapun tetanolysin dapat memberikan dampak yang merusak jaringan. Spora tetanus masuk ke dalam tubuh dan berkecambah di luka yang menjadi tempat inokulasi. Perkecambahan memerlukan kondisi anaerobik tertentu, seperti jaringan mati dan rusak yang berpotensi reduksi oksidasi rendah.⁹



Gambar 1. Spora *C. tetani* mengkontaminasi luka nekrotik dan berkecambah menjadi bakteri vegetatif yang melepaskan racun yang disebut tetanus neurotoxin (TeNT). TeNT memasuki sirkulasi, kemudian berikatan dengan neuron motorik perifer dan neuron sensorik, dan diangkut secara retroaksonal ke sumsum tulang belakang. TeNT memasuki interneuron penghambat dan menghalangi pelepasan glisin atau GABA yang menyebabkan kelumpuhan spastik⁵

Clostridium tetani yang telah berkecambah melepaskan tetanospasmin ke dalam aliran

darah. Toksin ini memasuki terminal prasinaptik di pelat ujung neuromuskular neuron motorik dan merusak protein membran sinaptik vesikular yang mengakibatkan inaktivasi transmisi saraf penghambat yang biasanya menekan neuron motorik dan aktivitas otot. Hal ini dapat menyebabkan serat otot lumpuh. Toksin ini melalui transpor aksonal retrograde, kemudian berpindah ke neuron di sistem saraf pusat (SSP).⁹

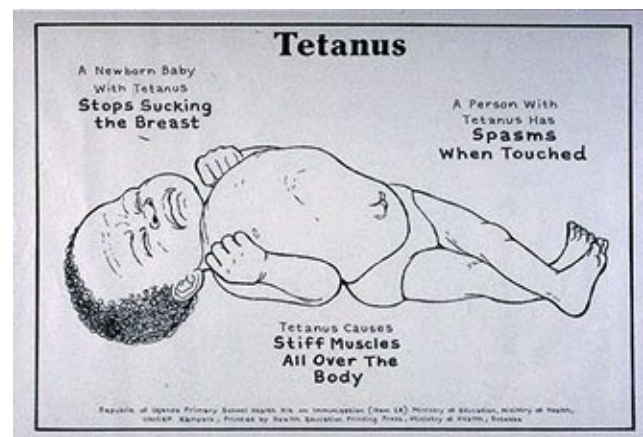
Mereka juga menghambat pelepasan neurotransmitter yang terjadi sekitar 2 sampai 14 hari setelah inokulasi. Glisin dan GABA adalah neurotransmitter penghambat utama, sehingga sel gagal menghambat respons refleks motorik terhadap rangsangan sensorik dapat menyebabkan kejang tetanik. Hal ini dapat menyebabkan aktivitas dan kontraksi otot yang sangat kuat sehingga dapat terjadi patah tulang dan robekan otot. Masa inkubasi dapat berlangsung dari satu hingga 60 hari, tetapi rerata rata-rata sekitar 7 hingga 10 hari.⁹

Tingkat keparahan gejala bergantung pada jarak dari sistem saraf pusat, dengan gejala yang lebih parah berhubungan dengan masa inkubasi yang lebih pendek. Setelah neurotoksin memasuki batang otak, disfungsi otonom terjadi, biasanya pada minggu kedua timbulnya gejala. Gangguan pada kendali otonom menyebabkan pasien dapat mengalami gangguan pada tekanan darah dan detak jantung. Hal ini menyebabkan pasien mengalamidialforesis, bradikardia, dan serangan jantung.⁹

PENEGAKAN DIAGNOSIS TETANUS

Mayoritas kasus tetanus dilaporkan terjadi pada pasien yang tidak diimunisasi atau diimunisasi tidak lengkap. Rerata masa inkubasi rata-rata adalah 7 hari dan pada sebagian besar kasus, berkisar antara 4 hingga 14 hari. Pasien terkadang mengingat kembali cedera yang dialaminya, namun lebih sering cedera tersebut tidak disadari.¹⁰ Gambaran klinis meliputi rahang terkunci (*lockjaw*), ekspresi wajah meringis (*risus sardonicus*), spasme otot generalis, mengeluarkan air liur, buang air kecil dan besar tidak terkontrol, dan spasme dalam bentuk punggung

melengkung (*opisthotonus*).⁶



Gambar 2. Risus sardonicus dan Opisthotonus¹¹

Pasien paling sering datang dengan trismus, kemudian seiring perkembangan waktu pasien mengalami spasme di seluruh tubuh. Kejang refleks terjadi pada sebagian besar pasien dan dapat dipicu oleh rangsangan eksternal nominal, seperti kebisingan, sentuhan, atau cahaya. Ada empat bentuk tetanus berdasarkan temuan klinis: tetanus generalis, neonatal, lokal, dan serebral. Tetanus generalis merupakan bentuk tetanus yang paling umum, dimana kejadian ini merupakan sekitar 80% kasus.⁶

Pasien datang dengan pola kejang otot yang menurun, pertama dengan gejala rahang terkunci, dan risus sardonicus (senyum kaku karena kontraksi

otot wajah yang berkelanjutan). Hal ini dapat berkembang menjadi leher kaku, kesulitan menelan, dan kakunya otot dada dan betis. Kejang ini dapat terjadi hingga 4 minggu, dan pemulihan penuh memerlukan waktu berbulan-bulan. Ketidakstabilan otonom juga dapat terjadi pada pasien dengan demam, disritmia, tekanan darah dan detak jantung yang labil, kesulitan pernafasan, ekskresi katekolamin, dan bahkan kematian dini.⁶

Tetanus neonatal merupakan suatu bentuk tetanus umum yang terjadi pada bayi baru lahir dari ibu yang tidak diimunisasi atau akibat infeksi melalui alat yang terkontaminasi saat pemotongan tali pusat. Bayi dari ibu yang mendapat imunisasi umumnya tidak terkena tetanus karena adanya kekebalan pasif dari ibunya. Mereka yang terinfeksi menunjukkan sifat lekas marah, pola makan yang buruk, wajah meringis, kaku, dan kontraksi kejang berat yang dipicu oleh sentuhan.⁶

Tetanus lokal dan tetanus cephalic merupakan bentuk tetanus yang paling langka. Tetanus terlokalisasi adalah kontraksi otot yang terus-menerus di lokasi cedera yang dapat berlangsung selama berminggu-minggu. Jenis ini jarang berakibat fatal; namun, penyakit ini dapat berkembang menjadi tetanus umum, yang lebih mengancam jiwa. Tetanus sefalik atau serebral terbatas pada otot dan saraf kepala. Tetanus sefalik paling sering terjadi setelah trauma kepala seperti patah tulang tengkorak, laserasi kepala, cedera mata, prosedur perawatan gigi, otitis media, atau akibat lokasi cedera lainnya.⁶

Kondisi ini ditandai dengan leher kaku, disfagia, trismus, kelopak mata tertarik, pandangan menyimpang, dan risus sardonius. Nervus fasialis merupakan nervus yang paling sering terlibat. Namun, nervus kranial lainnya juga bisa terlibat. Temuan ini dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut seperti aspirasi bronkus, kelumpuhan otot pernapasan dan laring, serta kegagalan pernapasan. Tipe ini juga bisa berkembang menjadi tetanus umum. Temuan pemeriksaan fisik dapat bervariasi secara signifikan dari satu pasien ke pasien lainnya.⁶

Pemeriksaan spatula merupakan salah satu teknik pemeriksaan yang dapat memberikan petunjuk

terhadap diagnosis. Pemeriksaan ini mencakup stimulasi dinding faring posterior yang menimbulkan refleks spasme otot maseter yang menyebabkan pasien menggigit dan bukannya muntah. Keterlibatan otonom menyebabkan hipertensi dan takikardia bergantian dengan hipotensi dan bradikardia. Dalam kasus yang ekstrim, serangan jantung juga dapat terjadi. Pasien dapat datang dengan nyeri tekan dan rasa tegang pada perut, dan sering disalah artikan sebagai akut abdomen.⁶

TATALAKSANA

Tatalaksana lini pertama untuk pasien tetanus adalah pemberian HTIg, yang dapat menyebabkan pelepasan toksin tetanospasmin tidak terjadi. Meskipun begitu, obat tersebut tidak mempengaruhi toksin yang sudah terikat pada SSP. Pemberian HTIg dapat memperpendek perjalanan penyakit dan dapat membantu mengurangi keparahannya. Adapun HTIg diberikan dalam dosis 500 U, baik intramuskular atau intravena. Pasien dengan kasus tetanus serebral dapat diberikan HTIg yang diinjeksikan secara intratekal. Pasien dengan kasus tetanus generalisata dapat diberikan dosis terapeutik (3.000-6.000 U). Debridement pada luka akan mengontrol sumber produksi toksin.¹²

Metronidazol terbukti memperlambat perkembangan penyakit dan telah terbukti menurunkan angka kematian. Penisilin yang dulu digunakan untuk pengobatan tidak lagi direkomendasikan setelah diketahui memiliki efek sinergis dengan tetanospasmin. Antispasmodik seperti benzodiazepin, baclofen, vecuronium, pancuronium, dan propofol telah digunakan berdasarkan skenario klinis. Baclofen juga dapat diberikan secara intratekal dan terbukti efektif dalam mengendalikan kekakuan otot.⁶

Human Tetanus Immunoglobulin

Tetanus imunoglobulin merupakan salah satu bentuk dari sediaan imunoglobulin spesifik yang dapat digunakan sebagai antitoksin pada tatalaksana kasus tetanus serta sebagai bentuk

Tabel 1. Pemberian profilaksis pasca pajanan tetanus¹⁵

Riwayat vaksinasi	Luka bersih dan minor		Jenis luka lainnya	
	Tdap atau Td	TIG	Tdap atau Td	TIG
Tidak diketahui atau kurang dari 3 dosis	Iya	Tidak	Iya	Iya
3 dosis atau lebih	Tidak*	Tidak	Tidak**	Tidak

*Tetap diberikan jika dosis terakhir sudah > 10 tahun

** Tetap diberikan jika dosis terakhir sudah > 5 tahun

imunisasi pasif dalam tatalaksana luka yang berisiko tetanus. Imunoglobulin tetanus juga dikenal sebagai imunoglobulin anti-tetanus dan tetanus antitoksin. World Health Organization (WHO) telah memberikan rekomendasi mengenai penanganan kasus penyakit tetanus menggunakan *human tetanus Ig*, antibiotik, benzodiazepin, dan terapi suportif.⁸

Tetanus merupakan penyakit yang memebrikan morbiditas dan mortalitas yang besar. Produk antibodi dalam serum hewan kuda atau yang lebih dikenal dengan sebutan anti-tetanus serum (ATS) sering digunakan sebagai pilihan antitoksin untuk pencegahan dan tatalaksana kasus tetanus sebelum ditemukan HTIg. Anti-tetanus serum telah berhasil menurunkan angka fatalitas kasus tetanus menjadi 40% di masa itu. Anti-tetanus serum memiliki beberapa kekurangan, misalnya reaksi anafilaktik berat yang terjadi dan efek samping berupa serum disease akibat penggunaan ATS.¹³

Imunoglobulin tetanus yang diambil dari serum donor manusia pertama kali digunakan pada tahun 1960-an. *Human tetanus Ig* dengan dosis yang lebih kecil memiliki efek yang sama dengan ATS dosis tinggi. *Human tetanus Ig* memiliki waktu paruh yang lebih panjang jika kita bandingkan dengan ATS. Negara yang belum memiliki HTIg karena sulit didapat dan harga yang lebih mahal menyebabkan mereka mengembangkan *equine tetanus immunoglobulin* (ETIG) dengan reaksi risiko terhadap protein non imunoglobulin G lebih rendah dibandingkan ATS biasa.¹⁴

Indikasi pemberian TIG adalah pada tatalaksana kasus tetanus dan sebagai pencegahan tetanus pada

luka yang berisiko dan memiliki riwayat vaksinasi tetanus tidak lengkap (<3 dosis) atau tidak diketahui. Luka yang berisiko tetanus antara lain luka dengan dalam >1 cm, luka kotor, luka yang terpapar tanah, air liur atau tinja, luka nekrotik atau terinfeksi, luka tusuk atau amputasi atau cedera remuk, luka bakar luas dan derajat tinggi. Tetanus imunoglobulin sebaiknya diberikan dalam waktu 48 jam setelah kejadian luka atau sebelum dilakukan manipulasi terhadap luka.^{14,16}

Human tetanus Ig diberikan pada pengobatan atau pencegahan pada luka yang rentan tetanus. Dosis pemberian HTIg pada dewasa adalah 3000-6000 IU secara intramuskular (IM) yang dapat dibagi beberapa dosis yang disuntikkan pada area yang berbeda. Penelitian menunjukkan bahwa HTIg dengan dosis 500 IU intramuskular memiliki efektifitas yang sama dengan dosis yang lebih besar. Hal ini membuat banyak negara yang menggunakan dosis 500 IU IM.¹⁴ Pemberian TIG untuk anak dan neonatus menggunakan dosis yang sama. Formularium nasional yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menggunakan dosis 500 IU IM.¹⁷

Farmakologi tetanus imunoglobulin sebagai antibodi yang dibuat spesifik terhadap toksin yang diproduksi oleh bakteri *Clostridium tetani*. Tetanus imunoglobulin dibuat dengan cara mengisolasi imunoglobulin, terutama imunoglobulin G dalam serum pendonor manusia atau hewan (misalnya: kuda atau sapi). Tetanus imunoglobulin didapatkan dari donor yang diberikan imunisasi tetanus toxoid sampai mencapai kadar antibodi spesifik yang memadai.¹⁴

Produk ini melalui proses penambahan zat, selain itu dilakukan pemanasan pada suhu tertentu, virus yang ada dalam zat tersebut diinaktivasi, presipitasi, filtrasi, serta proses lainnya sampai dengan produksi antitoksin yang dibutuhkan berdasarkan dosis masing-masing sediaan. Farmakodinamik tetanus imunoglobulin berbeda sesuai dengan tujuan pemberiannya. Tetanus imunoglobulin dapat diberikan sebagai antitoksin tetanus, maupun sebagai imunisasi pasif pada pasien yang berisiko mengalami tetanus.¹⁴

Tetanus imunoglobulin memiliki imunoglobulin G (IgG) yang bekerja sebagai antitoksin tetanus. Subunit F(ab')₂ dan Fab' dari IgG pada tetanus imunoglobulin dapat membuat toksin netral dengan cara *primary union* toksin yang belum berikatan dengan sel saraf. Toksin yang beredar di sirkulasi akan berikatan dengan binding sites imunoglobulin G tersebut. Proses ini dapat menekan jumlah toksin yang beredar serta mencegah lebih banyak lagi toksin yang berikatan dengan sel saraf. Pemberian tetanus imunoglobulin sebagai antitoksin tetanus menurunkan tingkat keparahan dan mempercepat penyembuhan tetanus.¹⁸

Apabila diberikan pada pasien dengan luka yang berisiko tetanus, maka TIG dapat memberikan perlindungan kepada pasien melalui proses imunisasi pasif untuk waktu tiga sampai dengan empat minggu. Adapun kadar titer antibodi yang dapat melindungi seseorang dari tetanus adalah >0,1 IU/mL. Pemberian imunisasi pasif hanya bersifat sementara sehingga harus tetap diikuti dengan pemberian imunisasi aktif (tetanus toxoid) untuk memberikan imunitas jangka panjang terhadap tetanus.¹⁴

Absorpsi TIG di sirkulasi selama 20 menit setelah pemberian Absorpsi tetanus imunoglobulin belum diketahui secara jelas. Sebagian besar bentuk imunoglobulin dalam TIG adalah IgG. Proses absorpsi IgG yang diberikan, diduga melalui sistem limfatik dan difusi antar pembuluh darah. Distribusi antibodi dalam sirkulasi darah dicapai dalam waktu 20 menit setelah pemberian TIG. Titer antibodi maksimal dicapai dalam waktu sekitar 48-72 jam. Rerata waktu paruh distribusi HTIg sekitar 3-4 minggu. Eliminasi

imunoglobulin G (IgG) dan kompleks IgG dilakukan di dalam sistem retikuloendotelial.¹⁹

PEMBERIAN HTIG PADA PASIEN TETANUS

Sebuah serial kasus yang melibatkan 29 kasus dengan rerata usia 67 tahun, dimana sebagian besar pasien adalah perempuan (55,2%). Mereka menunjukkan bahwa tetanus generalisata merupakan gejala klinis yang paling sering terjadi, dimana kekakuan pada leher merupakan gejala yang paling sering terjadi. Sebanyak 25 pasien (86%) dirawat di ICU dan dua pasien meninggal. Mereka menerima HTIg dan penisilin.²⁰ Hal ini menunjukkan bahwa pemberian HTIg memberikan harapan hidup yang tinggi, dimana dalam kasus ini ada dua pasien yang meninggal.

Penelitian Wang dkk (2020)²¹ melibatkan 95 pasien, termasuk di dalamnya adalah 6 bayi baru lahir. Tidak ada pasien yang mengetahui riwayat imunisasi tetanus sebelumnya. Pasien yang menerima HTIg hanya 9,47%. Sebanyak 76,8% pasien sembuh, 17,8% pasien tidak diketahui prognosinya, dan 5,2% pasien meninggal. Mereka menunjukkan bahwa pasien promosi imunisasi tetanus secara nasional dan pengembangan pengobatan perawatan kritis, angka kesakitan dan kematian tetanus di Fujian semakin turun.

Laporan kasus lainnya pada pasien ICU berjenis kelamin perempuan dan berusia 53 tahun mengalami tetanus. Pasien diberikan HTIg 250 IU satu dosis pada hari kedelapan karena ketersediaan HTIg yang terbatas di seluruh negeri. Pasien sebelumnya mengalami kondisi kritis dengan episode desaturasi oksigen. Pasien diberikan HTIg dosis 2.500 IU dan secara bertahap membaik, kemudian pasien dipindahkan ke ruang rawat intermediate. Infus magnesium sulfat dan midazolam dikurangi.²²

Penelitian retrospektif lainnya melibatkan pasien tetanus di unit perawatan intensif antara Januari 2013 hingga Desember 2022. Pasien dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan hasil akhirnya, yaitu kelompok yang mengalami kematian hidup. Sebanyak 91 pasien dilibatkan dalam penelitian ini,

termasuk 54 laki-laki dan 37 perempuan. Rerata usia pasien tetanus adalah $52,88 \pm 16,56$ tahun, dimana rerata masa inkubasi $8,51 \pm 3,97$ hari. Semua pasien mendapatkan HTIg dengan dosis mulai dari 3.000 IU hingga 6.000 IU. Mereka menunjukkan bahwa 23,3% kasus meninggal, sedangkan lainnya selamat dari tetanus.²³

KESIMPULAN

Sampai saat ini HTIg masih menjadi tatalaksana yang paling direkomendasikan oleh WHO dan lembaga kesehatan maupun perkumpulan kedokteran yang ada di seluruh dunia. Penelitian menunjukkan penurunan kematian pada era setelah HTIg ditemukan, meskipun begitu ketersediaan HTIg masih menjadi hambatan utama dalam pemberian obat tersebut dalam layanan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fava JP, Stewart B, Dudzinski KM, Baker M, Volino L. Emerging Topics in Vaccine Therapeutics for Adolescents and Adults: An Update for Immunizing Pharmacists. *J Pharm Pract.* April 2020;33(2):192–205.
2. Dong M, Masuyer G, Stenmark P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Annu Rev Biochem.* Juni 2019;88:811–37.
3. Slifka AM, Park B, Gao L, Slifka MK. Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):285–92.
4. Li J, Liu Z, Yu C, Tan K, Gui S, Zhang S, et al. Global epidemiology and burden of tetanus from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2023;132:118–26. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971223005325>
5. Megighian A, Pirazzini M, Fabris F, Rossetto O, Montecucco C. Tetanus and tetanus neurotoxin: From peripheral uptake to central nervous tissue targets. *J Neurochem.* 2021;158(6):1244–53.
6. Berkowitz AL. Tetanus, Botulism, and Diphtheria. *Continuum (Minneapolis, Minn).* Oktober 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1459–88.
7. Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update. *Arch Toxicol.* 2022;96(6):1521–39.
8. Möller J, Kraner ME, Burkovski A. More than a toxin: Protein inventory of *Clostridium tetani* toxoid vaccines. *Proteomes.* 2019;7(2):15.
9. Louis E, Mayer S, Rowland L. *Merritt's neurology.* New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
10. Veit O. *Manson's tropical diseases 23rd edition.* *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(1).
11. Victor M, Ropper A, Samuel M, Klein J. *Adams and Victor's Principle of Neurology.* 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
12. Abubakar B, Dunga J, Jibrin YB, Maina H, Buma BG, Maigari I. ICU Management of Tetanus. In: *ICU Management and Protocols.* IntechOpen; 2022.
13. Przedpelski A, Tepp WH, Pellett S, Johnson EA, Barbieri JT. A novel high-potency tetanus vaccine. *MBio.* 2020;11(4):10–1128.
14. Wang Y, Wu C, Yu J, Lin S, Liu T, Zan L, et al. Structural basis of tetanus toxin neutralization by native human monoclonal antibodies. *Cell Rep.* 2021;35(5).
15. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Sumadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* 6 ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
16. Fauci AS, Jameson JL, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition.* New York: McGraw-Hill Education; 2018.
17. KMK No.01.07/MENKES/813/2019. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/813/2019 tentang Formularium Nasional.

18. Zhang X-J, Li H-L, Deng D-Y, Ji C, Yao X-D, Liu J-X. Functional and proteomic comparison of different techniques to produce equine anti-tetanus immunoglobulin F (ab') 2 fragments. *J Chromatogr B*. 2018;1092:29–39.
19. Zhao L, Ji P, Li Z, Roy P, Sahajwalla CG. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):314–25.
20. Pérez-González A, Fernández-Castro I, Araújo-Ameijeiras A, Álvarez-Otero J, Ocampo A, Fuente J de la. Tetanus, analysis of 29 cases. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022;159(3):147–51. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775322001592>
21. Wang X, Yu R, Shang X, Li J, Gu L, Rao R, et al. Multicenter Study of Tetanus Patients in Fujian Province of China: A Retrospective Review of 95 Cases. Yokota S, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020;2020:8508547. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1155/2020/8508547>
22. Sanchez-Grillo R, Zavaleta-Monestel E, Ruiz-Munguia E, Díaz-Madriz JP, Rojas-Chinchilla C, Zavaleta E, et al. Uncommon Progressive Systemic Tetanus: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(5).
23. Cheng D, Liang L, Miaomiao H, Guolei H, Wei S. Adult patients with tetanus in Anhui Province of China from 2013 to 2022: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35274.