

KASUS SERIAL: TETANUS GENERALISATA PADA PASIEN USIA LANJUT

Elma Shari Pagehgiri^{1*}, Dian Kusumastuti Anggraeni Putri²,
Ni Wayan Nurlina Ekasari³, Bagus Ngurah Mahasena Putera Awatara⁴

¹Dokter umum, Departemen Neurologi, RSD Mangusada Badung

²⁻⁴Dokter Spesialis Neurologi, Departemen Neurologi, RSD Mangusada Badung

[*Email korespondensi: elma.shari@gmail.com]

Abstract: Generalized Tetanus in Elderly: A Case Series. Tetanus is vaccine-preventable infection that is life-threatening in developing countries. The infection is caused by the neurotoxin produced by *Clostridium tetani*. We present three cases of generalized tetanus that were admitted to Mangusada General Hospital in July 2023. All of the cases were generalized tetanus in the elderly with no immunization status. All patients had received adequate therapy with antitoxin, antibiotics, and supportive care. Among 3 cases, 1 patient survived and 2 patients died. To conclude, the importance of early recognition of tetanus symptoms raises awareness of the need for tetanus vaccination. The prognosis of tetanus varies and is influenced by several factors.

Keywords: Generalized tetanus, *Clostridium tetani*, neurotoxin

Abstrak: Kasus Serial: Tetanus Generalisata Pada Pasien Usia Lanjut. Tetanus merupakan penyakit infeksi yang dapat dicegah dengan vaksin dan mengancam jiwa di negara berkembang. Infeksi ini disebabkan oleh neurotoksin yang dihasilkan oleh *Clostridium tetani*. Kami memaparkan tiga kasus tetanus generalisata yang masuk RSD Mangusada selama Juli 2023. Ketiga kasus tersebut merupakan tetanus generalisata pada lansia yang tidak memiliki status imunisasi. Semua pasien telah menerima terapi yang memadai dengan antitoksin, antibiotik, dan perawatan suportif. Dari 3 kasus tersebut, 1 pasien menunjukkan perbaikan kondisi dan 2 pasien meninggal. Sebagai kesimpulan, pengenalan dini gejala tetanus dan meningkatkan kesadaran akan perlunya vaksinasi tetanus sangat penting dilakukan. Prognosis penyakit tetanus bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor.

Kata Kunci : Tetanus generalisata, *Clostridium tetani*, neurotoksin

PENDAHULUAN

Tetanus merupakan penyakit infeksi serius dengan prognosis yang buruk bila tidak terdeteksi dan diterapi pada stadium awal. Toksin tetanus merupakan faktor virulensi terpenting dari *Clostridium tetani* yang mempengaruhi neuron motorik ditandai dengan spasme otot progresif dan kelumpuhan spastik (Megighian et al, 2021; Yen dan Thwaites, 2019). Infeksi ini dapat mengancam jiwa yang menyebabkan asfiksia, gagal jantung atau komplikasi pernapasan pada kasus berat (Li, et al, 2023).

Infeksi tetanus lebih sering dijumpai pada daerah tropis dan diestimasikan sebagai penyebab 60.000 kematian per tahun di seluruh dunia (Global Burden Disease, 2016). Berdasarkan data CDC, kasus tetanus dilaporkan berkisar antara 35 dan 75 kasus baru dan berkaitan dengan populasi lanjut usia (MohammadShahi, et al, 2020). Meskipun ditemukan angka insidensi menurun sebanyak 88% dari tahun 1990 ke 2019, penyakit ini masih merupakan penyakit dengan kematian yang tinggi (Li, et al, 2023). Kejadian tetanus paling banyak ditemukan pada negara berkembang, dimana sebanyak 80% mortalitas

ditemukan di Benua Afrika dan Asia Tenggara. Indonesia menempati urutan ketiga dengan insiden kasus terbanyak setelah India dan Pakistan (Li, et al, 2023)

Tetanus sebenarnya penyakit yang dapat dicegah dengan vaksin, tetapi karena agen penyebab tersebar di lingkungan, pemberantasan sepenuhnya sulit dilakukan (Budd, et al 2020; Rai dan Panesar, 2020; Yen dan Thwaites, 2019). Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang risiko infeksi, perawatan luka yang kurang baik dan rendahnya kesadaran terhadap imunisasi menyebabkan angka prevalensi di negara berkembang masih tinggi (Fan, et al, 2019). Berikut kami laporkan kasus serial mengenai pasien dengan tetanus generalisata di RSD Mangusada periode Juli 2023 dengan luaran yang berbeda.

SERIAL KASUS

Kasus 1

Laki-laki berusia 69 tahun datang ke IGD RSD Mangusada dengan keluhan mulut terasa kaku dan susah menelan sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat tertusuk paku 15 hari sebelumnya pada telapak kaki kanan dan tidak mendapatkan vaksin anti tetanus. Pemeriksaan menggunakan *glasgow coma scale* (GCS) didapatkan kesadaran E4V5M6, tekanan darah 160/80 mmHg, nadi 99 kali/menit regular, pernapasan 22 kali/menit simetris regular dan suhu 36.6 ° C, saturasi oksigen 98% udara ruang. Pemeriksaan fisik didapatkan trismus, kekakuan otot leher (meningismus), dan perut papan. Pemeriksaan darah rutin didapatkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan EKG dan pencitraan X-ray thoraks didapatkan hasil normal.

Pasien didiagnosis dengan tetanus generalisata dengan klasifikasi Ablett II. Pasien dirawat di ruang isolasi HCU dengan minimal suara dan cahaya. Terapi dimulai dengan pemberian injeksi tetagam 3.000 IU secara intramuskuler dan drip diazepam 80 mg dalam D5%

500 cc. Pemberian antibiotik intravena dengan metronidazole 500mg/6 jam dan seftriakson 1 gram/12 jam. Pasien masih dapat menelan makanan perlahan sehingga pemasangan NGT belum diperlukan.

Kondisi pasien membaik secara perlahan, setelah 12 hari perawatan di ruang intensif pasien dipindahkan ke ruang perawatan biasa. Drip diazepam diturunkan menjadi 60 mg pada perawatan hari ke-10 dan diturunkan kembali menjadi 40 mg saat dipindahkan ke ruang perawatan biasa. Kondisi pasien terus menunjukkan perbaikan klinis sehingga pasien diperbolehkan pulang setelah total 14 hari perawatan dengan kontrol kembali ke Poli Saraf.

Kasus 2

Pasien laki-laki berusia 81 tahun dibawa keluarga dengan keluhan kaku seluruh tubuh sejak 2 hari sebelumnya dan terasa semakin memberat. Pasien juga merasa sulit menelan sehingga tidak dapat makan dan minum. Keluhan batuk dengan dahak kental dialami sejak 2 minggu dan demam sejak 2 hari sebelumnya. Pasien memiliki riwayat luka di telapak kaki kiri sekitar 1 bulan yang lalu akibat terkena keramik dan luka dibersihkan di Puskesmas tanpa mendapatkan vaksinasi anti tetanus. Saat ini luka sudah sembuh dan tidak meninggalkan bekas.

Saat tiba di IGD, kondisi pasien sadar dengan GCS E4V4M6, tanda vital didapatkan tekanan darah 164/82 kali/menit, nadi 66 kali/menit, pernapasan 18 kali/menit, suhu 37,6° C, dan saturasi oksigen 97% udara ruang. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kaku otot leher (meningismus), trismus, perut papan, disfagia, dan tes spatula (+). Pada pemeriksaan penunjang laboratorium darah rutin didapatkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan EKG, pencitraan X-ray thoraks didapatkan infiltrat di lobus kanan paru dan kardiomegali.

Pasien didiagnosis dengan tetanus generalisata dengan klasifikasi Ablett II dan suspek pneumonia. Pasien segera diberikan injeksi Tetagam 3000 IU secara intramuskuler dan dipasang akses vena. Pasien dirawat di ruang isolasi non intensif dengan terapi diazepam 50 mg dalam 500 cc D5% habis dalam 24 jam, antibiotik metronidazole 500 mg/6 jam dan seftriakson 1 gram/12 jam, parasetamol 1 gram/8 jam intravena, dan omeprazole 40 mg/12 jam intravena. Pasien dirawat bersama dengan bagian penyakit dalam dengan terapi awal n-asetilsistein 200mg/8 jam serta direncanakan melakukan kultur sputum. Setelah 24 jam perawatan, kondisi pasien bertambah kaku dan drip diazepam dinaikan menjadi 60 mg dalam D5% habis dalam 12 jam. Pada perawatan hari ke-2, pasien mengalami perburukan kondisi dimana terjadi penurunan kesadaran dan henti napas. Setelah dilakukan resusitasi jantung paru, pasien dinyatakan meninggal.

Kasus 3

Pasien laki-laki berusia 68 tahun datang ke IGD dengan keluhan sulit berjalan disertai nyeri pinggang menjalar hingga ke kaki yang memberat sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai dengan demam dan batuk berdahak sejak 3 hari sebelumnya. Pasien memiliki riwayat nyeri punggung bawah serta rutin kontrol ke bagian saraf dengan pengobatan analgesik (gabapentin dan natrium diklofenak). Pasien juga memiliki riwayat DM tipe 2 dengan terapi metformin. Pada pemeriksaan didapatkan kesadaran GCS E4V5M6, tekanan darah 170/90 mmHg, nadi 120 kali/menit, pernapasan 18 kali/menit, suhu 38,1° C, dan saturasi oksigen 97% suhu ruang. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tes laseque -/+. Pemeriksaan laboratorium darah rutin didapatkan peningkatan leukosit (13.240/uL) dan hiperglikemia (GDP 164 mg/dL). Pemeriksaan EKG dan pencitraan X-ray thoraks didapatkan hasil normal.

Diagnosis awal adalah hernia nukleus pulposus lumbal, pneumonia, hipertensi stadium II dan DM tipe 2, selanjutnya perawatan di ruang biasa dengan pemberian terapi kombinasi analgetik (gabapentin, natrium diklofenak dan clobazam), antihipertensi (amlodipine 5 mg/24 jam), moxifloxacin 400 mg/jam, dan n-asetilsistein 200 mg/8 jam. Setelah 12 jam perawatan, pasien merasa keluhan bertambah berat dimana kaki terasa kaku, sulit membuka mulut dan sulit menelan. Setelah dilakukan pemeriksaan dari bagian saraf, didapatkan trismus, opistotonus, perut papan dan tes spatula (+). Penggalan riwayat lebih dalam dilakukan, tetapi pasien menyatakan tidak ada riwayat luka di tubuh beberapa bulan terakhir ini.

Diagnosis tetanus generalisata ditegakan secara klinis dengan klasifikasi Ablett 3 dan pasien segera dipindahkan ke ruang intensif dengan terapi Tetagam 3000 IU secara intramuskuler, diazepam 50 mg dalam 500 cc D5% habis dalam 24 jam, metronidazole 500 mg/6 jam dan seftriakson 2 gram/24 jam, parasetamol 1 gram/8 jam intravena. Pemasangan NGT dilakukan. Setelah 12 jam perawatan di ruang intensif, pasien mengalami perburukan kondisi dan henti napas kemudian dinyatakan meninggal.

PEMBAHASAN

Tetanus adalah penyakit infeksi yang masih ditemukan pada negara berkembang seperti Indonesia (Megighian et al, 2021). *C. tetani*, sebagai agen penyebab adalah bakteri berbentuk spora anaerobik yang umum ditemukan di lingkungan sekitar seperti tanah dan diketahui mampu bertahan di berbagai lingkungan ekstrim dalam periode yang lama (Yen dan Thwaites, 2019, MohammadShahi, et al, 2020). Tetanus memasuki tubuh melalui penetrasi luka seperti ulkus kulit, luka bakar, infeksi postpartum, prosedur injeksi yang tidak steril, abses, gangren, infeksi gigi dan sebanyak 30% kasus dapat tidak memiliki

port d entry (Megighian et al, 2021; Yen dan Thwaites, 2019).

C. tetani menghasilkan dua jenis eksotoksin yaitu tetanolysin dan tetanospasmin yang dapat menyebar melalui pembuluh darah dan limfatik (Megighian et al, 2021). Tetanolysin akan menghancurkan jaringan sekitar dan melisis sel darah merah, sedangkan tetanospasmin merupakan neurotoksin penyebab manifestasi klinis tetanus. Tetanospasmin akan berikatan dengan *synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein* (VAMP) dan dapat menyebar secara *retrograde* pada aksion *lower motor neuron* (LMN) yang nantinya akan mencapai medulla spinalis atau batang otak. Lebih lanjut, toksin akan melewati sinaps dan berikatan dengan *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA) sehingga terjadi penghambatan pelepasan GABA dan glisin. Hal ini mengakibatkan denervasi fungsional dan parsial LMN menyebabkan hiperaktivitas dan peningkatan aktivitas otot dalam bentuk spasme dan rigiditas (Megighian et al, 2021; Rai dan Panesar, 2020; Yen dan Thwaites, 2019).

Diagnosis tetanus ditegakkan secara klinis dengan menemukan gejala klasik berupa rigiditas, spasme otot dan pada kasus yang berat terdapat disfungsi otonom. Secara klinis, terdapat 4 kategori yaitu generalisata, lokalisata, sefalik dan neonatal dimana tetanus generalisata paling banyak ditemukan mencapai 80% dari seluruh kasus (Rai dan Panesar, 2020; Rhinesmith & Fu, 2018). Trismus merupakan tanda awal yang muncul mencapai 93-98% diikuti spasme leher (meningismus), disfagia, opistotonus, dan kekakuan otot dada, perut (perut papan) dan ekstremitas. Gejala lain yang dapat muncul meliputi berkeringat, peningkatan suhu tubuh, peningkatan tekanan darah dan takikardia (Yen dan Thwaites, 2019). Masa inkubasi berkisar antara 3-21 hari setelah inokulasi bakteri (Fan, et al, 2019). Hal ini berkaitan dengan jarak luka hingga ke sistem saraf atau terkait

dengan jumlah toksin yang dilepaskan. Semakin pendek masa inkubasinya maka semakin buruk prognosinya (Megighian et al, 2021; Orimolade, et al 2009). Mengetahui riwayat vaksinasi dan trauma dapat membantu untuk penegakan diagnosis awal. Pemeriksaan laboratorium tidak dapat mengkonfirmasi dan kultur dari luka tidak memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang cukup (Fan, et al, 2019).

Tujuan tatalaksana tetanus yaitu (1) menetralkan toksin, (2) mengeradikasi penyebab dan (3) perawatan suportif. Pemberian antitoksin dan antibiotik masih menjadi terapi spesifik yang tersedia (Rai dan Panesar, 2020; Yen dan Thwaites, 2019; Rhinesmith & Fu, 2018). Perawatan luka dan debridemen penting dilakukan untuk mengurangi muatan bakteri dan mencegah pelepasan toksin lebih lanjut. Penisilin masih menjadi terapi standar untuk eradikasi tetanus di sebagian besar negara di dunia. Dosis 100.000-200.000 IU/kg/hari untuk 7-10 hari masih direkomendasikan. Metronidazole adalah terapi alternatif dan saat ini menjadi terapi lini pertama. Tatalaksana dari toksin tetanus dilakukan dengan pemberian *human tetanus immunoglobulin* (HTIG) atau antiserum dari kuda. Antitoksin ini berguna untuk menetralkan toksin yang masih bersirkulasi. Spasme otot dan rigiditas diatasi dengan pemberian sedasi. Pemberian benzodiazepine yakni diazepam efektif mengatasi spasme dengan rekomendasi dosis 0,1-0,3 mg/kgBB/kali dengan interval 2-4 jam. Magnesium sulfat sebagai antagonis kalsium dapat dipertimbangkan untuk mengurangi spasme dan ketidakstabilan otonom (Rai dan Panesar, 2020; Yen dan Thwaites, 2019).

Gangguan otonom masih menjadi tantangan dalam manajemen tetanus serta masih menjadi penyebab umum kematian dalam perjalanan penyakit. Seiring dengan progresifitas penyakit, dapat terjadi disfungsi otonom ataupun gagal napas (Rai dan Panesar, 2020; Yen dan Thwaites, 2019). Ketersediaan

ventilasi mekanik berkaitan dengan peningkatan luaran pasien tetanus. Trakeostomi dapat menjadi metode mempertahankan jalan napas pada anak dan dewasa dimana ditemukan lebih efektif pada kasus spasme laring dibandingkan intubasi endotrakeal (Yen dan Thwaites, 2019). Pada kasus serial ini, seluruh terapi telah sesuai dengan prinsip tatalaksana tetanus dan penggunaan ventilasi mekanik belum diperlukan.

Prognosis tetanus bervariasi bergantung dari periode inkubasi, kecepatan gejala spasme menjadi general, keparahan manifestasi klinis dan akses untuk mendapat terapi yang adekuat. Penyebab keterlambatan penanganan umumnya karena diagnosis banding yang membingungkan (Ingoles, et al, 2016; Hasan, et al, 2020). Pengenalan awal gejala tetanus sangat penting terutama untuk tenaga kesehatan di ruang gawat darurat (Hasan, et al, 2020). Pada kasus 3 terjadi keterlambatan tatalaksana dimana gejala awal saat masuk IGD tidak khas mengarah ke tetanus dimana belum ditemukan kekakuan tubuh.

Case fatality rates pada kasus tetanus non-neonatus di negara berkembang berkisar antara 5-50%. Namun, kelangsungan hidup pasien tetanus meningkat apabila dirawat di unit perawatan intensif (Sah, et al, 2022). Penelitian Sun, et al menunjukkan tingkat kematian akibat tetanus telah dilaporkan sekitar 35%, dengan angka kematian lebih tinggi ditemukan pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas perawatan intensif (Sun, et al, 2019). Pada kasus kami, pasien kasus 1 segera mendapat perawatan di ruang intensif dan didapatkan memiliki prognosis yang lebih baik dibanding kedua pasien lainnya. Kasus serupa pasien usia 78 tahun yang terdiagnosis tetanus generalisata pulih setelah mendapat 22 hari perawatan di ruang ICU (Sun, et al, 2019). Kasus lainnya di Arab Saudi ditemukan pasien membaik setelah

dirawat lebih dari 40 hari di ICU (Sah, et al, 2022). Maka, sangat penting dilakukan edukasi kepada pasien dan keluarga tentang kemungkinan membutuhkan waktu yang lama di ICU.

Demam pada pasien tetanus merupakan faktor prognosis yang buruk. Semakin tinggi suhu, semakin buruk prognosinya. Adanya demam mungkin menandakan timbulnya ketidakstabilan otonom, septikemia atau komplikasi infeksi lainnya seperti pneumonia yang dikaitkan dengan prognosis buruk (Sun, et al, 2019). Pasien kasus 2 memiliki gejala batuk dan demam yang mengarah ke pneumonia. Begitu pula dengan pasien kasus 3, pasien dirawat bersama dengan bagian penyakit dalam dengan diagnosis pneumonia disertai DM tipe II. Hal ini memperkuat bahwa pasien tetanus dengan penyakit penyerta lain memiliki prognosis buruk dibandingkan dengan yang tidak.

Risiko kematian meningkat pada kelompok usia tua (Mahieu et al, 2017). Seperti penelitian Khan, dkk menemukan bahwa pasien berusia lebih dari 40 tahun menyebabkan banyak kematian di rumah sakit (Khan, et al, 2022). Ketiga pasien di kasus ini masuk dalam kategori usia tua yang menunjukkan risiko kematian yang tinggi. Kejadian tetanus lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Penelitian oleh Fan dkk tahun 2019 ditemukan persentase pasien laki-laki sebesar 70,6%. Laki-laki diketahui lebih banyak melakukan aktivitas di luar seperti berkebun sehingga lebih berisiko mengalami luka atau trauma (Fan, et al, 2019; Orimolade, et al 2009). Selain itu, program imunisasi tetanus difokuskan pada wanita usia subur dan anak-anak sehingga laki-laki ditemukan tidak memiliki kekebalan yang cukup. Pedoman *World Health Organization* (WHO) untuk vaksin tetanus toksoid merekomendasikan pemberian 3 dosis untuk efek proteksi pada anak-anak. Dosis booster diperlukan saat dewasa untuk mempertahankan imunitas terhadap tetanus setidaknya untuk 10

tahun (WHO, 2018). Pada ketiga kasus di serial ini, diketahui pasien tidak memiliki riwayat imunisasi tetanus dalam 10 tahun terakhir. Hal ini juga sesuai dengan serial kasus yang dilaporkan oleh Hassan dkk yang menyoroti bahwa semua kasus tetanus yang dilaporkan tidak memiliki riwayat vaksinasi tetanus sebelumnya (Hassan et al, 2020).

Penelitian yang dilakukan di Sanglah pada Januari 2018 – Oktober 2019 menemukan bahwa semakin berat derajat keparahan tetanus semakin buruk luaran klinis pasien dan terdapat hubungan antara faktor komplikasi dengan luaran klinis (Prawira et al, 2019). Klasifikasi Ablett digunakan untuk menilai derajat penyakit yang terdiri dari 4 derajat, yaitu ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Pada penilaian awal, kasus 1 dan 2 masuk dalam kategori Ablett derajat II (sedang), sedangkan kasus 3 kategori III (berat). Beberapa sistem skoring digunakan dalam menilai prognosis tetanus yaitu skor Dakar dan skor Phillips. Kedua sistem skoring ini memuat kriteria periode inkubasi dan onset. Lebih lanjut, skor Phillips memasukan status proteksi imunisasi serta faktor komplikasi (Surya, 2016). Pada kasus, skor Dakar pasien 1 dan 2 berturut-turut adalah 2, 3 yang masuk dalam kategori sedang (mortalitas 10-20%), sedangkan kasus 3 adalah 4 (kategori berat, mortalitas 20-40%). Berdasarkan skor Phillips, skala pasien dalam kasus ini berturut-turut adalah 16, 16, dan 17 yang menunjukkan severitas sedang.

KESIMPULAN

Angka mortalitas penyakit tetanus di negara berkembang termasuk Indonesia masih cukup tinggi. Pada kasus serial ini mengilustrasikan pentingnya pengenalan dini dari gejala tetanus dan meningkatkan kesadaran mengenai perlunya vaksinasi tetanus. Prognosis tetanus bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, derajat penyakit, periode inkubasi, progresifitas

penyakit, adanya penyakit penyerta, dan ketersediaan ruang intensif yang memadai.

DAFTAR PUSTAKA

- Budd A, Blanton L, Grohskopf L, et al. (2017). Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Centers for Disease Control and Prevention.
- Fan, et al. (2019). Clinical features and outcomes of tetanus: a retrospective study. *Infection and Drug Resistance*. 12 1289–1293.
- Global Burden Disease. (2016). Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388:1459–544.
- Hassan, Abdi & Ibrahim, Caqli & Mustafe, Mumin & Jama, Osman & Fricchione, Gregory & Zeina, Chemali. (2020). Case Series of Tetanus Diagnosis and Management in Hargeisa City. *Clinical Medical Reviews and Case Reports*. 7. 10.23937/2378-3656/1410312.
- Ingole KV, Mundhada SG, Powar RM. (2016). Tetanus in developing countries: A review and case series. *IJAR*. ;2(6):556-560.
- Khan M.AS, Hasan MJ, Rashid M.U, Kha Sagar S, Khan S, Zaman S, et al. (2022). Factors associated with in-hospital mortality of adult tetanus patients—a multicenter study from Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis* 16(3): e0010235.
- Li, J. et al. (2023). Global epidemiology and burden of tetanus from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 132. 118-126.
- Mahieu et al. (2017). Admission of tetanus patients to the ICU: a

- retrospective multicentre study. *Ann. Intensive Care* 7:112
- Megighian, A. et al. (2021). Tetanus and tetanus neurotoxin: From peripheral uptake to central nervous tissue targets. *Journal of Neurochemistry*. 158:1244–1253.
- MohammadShahi J, Habibzadeh S, Teimourpour R. (2020). Generalized Tetanus in an Adult Patient: A Case Report. *J Adv Med Biomed Res*; 28 (131) :346-349
- Orimolade A.E., Owotade F.J., Oluwadiya K.S., Ikem I.C., Oginni L.M., Akinyoola L.A. (2009). Prognostic factors in Adult Tetanus in a Tertiary referral Centre. *Nigerian Journal of Orthopaedics and Trauma*. 8 (2):56-59.
- Prawira, TBAA, Witari, NP, & Tini, K. (2019). Faktor–faktor yang berhubungan dengan luaran klinis pasien tetanus di RSUP Sanglah pada bulan Januari 2018–Oktober 2019.
- Rai S, Panesar P. (2020). Tetanus: symptoms, treatment and vaccination. *Pharm J*. 304(7936).
- Rhinesmith, E., Fu, L. (2018). Tetanus Disease, Treatment, Management. *Pediatrics in Review*. 39;430.
- Sah, S.P et al. (2022). Generalized tetanus in an elderly patient: A case report. *Annals of Medicine and Surgery*; 81 104465.
- Surya R. (2016). Skoring Prognosis Tetanus Generalisata pada Pasien Dewasa. *Cermin Dunia Kedokt*. 43(3):199-203.
- Sun C., et al. (2019). Prognostic factors for generalized tetanus in adults: A retrospective study in a Chinese hospital, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 37, Issue 2. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010235>.
- WHO. (2018). Tetanus vaccines: WHO position paper, February 2017 - Recommendations. *Vaccines*, 36: 3573-3575.
- Yen LM, Thwaites CL. (2019). Tetanus. *Lancet*. 20;393(10181):1657-1668. (Online Journal). Diunduh dari [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)33131-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)33131-3/fulltext)