

BAB II

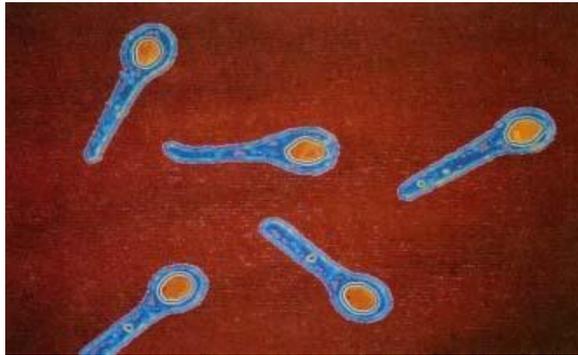
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Tetanus

Tetanus adalah suatu toksemia akut yang disebabkan oleh neurotoksin yang dihasilkan oleh *C. tetani* ditandai dengan kekakuan otot dan spasme yang periodik dan berat.^{1, 2, 6} Tetanus dapat didefinisikan sebagai keadaan hipertonia akut atau kontraksi otot yang mengakibatkan nyeri (biasanya pada rahang bawah dan leher) dan spasme otot menyeluruh tanpa penyebab lain, serta terdapat riwayat luka ataupun kecelakaan sebelumnya.⁴

2.2 Etiologi Tetanus

C. tetani adalah bakteri Gram positif anaerob yang ditemukan di tanah dan kotoran binatang.^{2, 6} Bakteri ini berbentuk batang dan memproduksi spora, memberikan gambaran klasik seperti stik drum, meski tidak selalu terlihat. Spora ini bisa tahan beberapa bulan bahkan beberapa tahun. *C. tetani* merupakan bakteri yang motil karena memiliki flagella, dimana menurut antigen flagellanya, dibagi menjadi 11 strain dan memproduksi neurotoksin yang sama. Spora yang diproduksi oleh bakteri ini tahan terhadap banyak agen desinfektan baik agen fisik maupun agen kimia. Spora *C. tetani* dapat bertahan dari air mendidih selama beberapa menit (meski hancur dengan *autoclave* pada suhu 121° C selama 15-20 menit). Jika bakteri ini menginfeksi luka seseorang atau bersamaan dengan benda lain, bakteri ini akan memasuki tubuh penderita tersebut, lalu mengeluarkan toksin yang bernama tetanospasmin.²



Gambar 1. *Clostridium tetani*, dengan bentukan khas “*drumstick*” pada bagian bakteri yang berbentuk bulat tersebut spora dari *Clostridium tetani* dibentuk. (dengan pembesaran mikroskop 3000x).²

Spora atau bakteri masuk ke dalam tubuh melalui luka terbuka. Ketika menempati tempat yang cocok (anaerob) bakteri akan berkembang dan melepaskan toksin tetanus. Dengan konsentrasi sangat rendah, toksin ini dapat mengakibatkan penyakit tetanus (dosis letal minimum adalah 2,5 ng/kg).²

2.3 Epidemiologi Tetanus

Pada negara berkembang, penyakit tetanus masih merupakan masalah kesehatan publik yang sangat besar.²¹ Dilaporkan terdapat 1 juta kasus per tahun di seluruh dunia, dengan angka kejadian 18/100.000 penduduk per tahun serta angka kematian 300.000-500.000 per tahun.²

Mortalitas dari penyakit tetanus melebihi 50 % di negara berkembang, dengan penyebab kematian terbanyak karena mengalami kegagalan pernapasan akut.⁴ Angka mortalitas menurun karena perbaikan sarana intensif (ICU dan ventilator), membuktikan

bahwa penelitian-penelitian yang dilakukan oleh ahli sangat berguna dalam efektivitas penanganan penyakit tetanus.^{4,5,9}

Penelitian oleh Thwaites *et al* pada tahun 2006 mengemukakan bahwa *Case Fatality Rate* (CFR) dari pasien tetanus berkisar antara 12-53%.⁵

Penyebab kematian pasien tetanus terbanyak adalah masalah semakin buruknya sistem kardiovaskuler paska tetanus (40%), pneumonia (15%), dan kegagalan pernapasan akut (45%).²⁰ *Health Care Associated Pneumonia* (HCAP) dalam beberapa penelitian dihubungkan dengan posisi saat berbaring. Tetapi, penelitian terbaru oleh Huynh *et al* (2011), posisi semi terlentang atau terlentang tidak memberi perbedaan yang bermakna terhadap terjadinya pneumonia pada pasien tetanus.²² Angka mortalitas penyakit tetanus di negara maju cukup tinggi bagi kelompok yang mempunyai risiko tinggi terhadap kematian akibat penyakit ini. Infark miokard menjadi konsekuensi dari disfungsi saraf otonom dan berperan besar terhadap angka mortalitas penyakit tetanus di populasi usia lanjut.^{4,20}

2.4 Patogenesis

Clostridium tetani dalam bentuk spora masuk ke tubuh melalui luka yang terkontaminasi dengan debu, tanah, tinja binatang, pupuk.² Cara masuknya spora ini melalui luka yang terkontaminasi antara lain luka tusuk oleh besi, luka bakar, luka lecet, otitis media, infeksi gigi, ulkus kulit yang kronis, abortus, tali pusat, kadang-kadang luka tersebut hampir tak terlihat.⁶

Bila keadaan menguntungkan di mana tempat luka tersebut menjadi hipaerob sampai anaerob disertai terdapatnya jaringan nekrotis, leukosit yang mati, benda-benda

asing maka spora berubah menjadi vegetatif yang kemudian berkembang.² Kuman ini tidak invasif. Bila dinding sel kuman lisis maka dilepaskan eksotoksin, yaitu tetanospasmin dan tetanolisin. Tetanolisin, tidak berhubungan dengan pathogenesis penyakit. Tetanospasmin, atau secara umum disebut toksin tetanus, adalah neurotoksin yang mengakibatkan manifestasi dari penyakit tersebut.^{2, 6}

Tetanospasmin masuk ke susunan saraf pusat melalui otot dimana terdapat suasana anaerobik yang memungkinkan *Clostridium tetani* untuk hidup dan memproduksi toksin. Lalu setelah masuk ke susunan saraf perifer, toksin akan ditransportasikan secara *retrograde* menuju saraf presinaptik, dimana toksin tersebut bekerja.²

Toksin tersebut akan menghambat pelepasan neurotransmitter inhibisi dan secara efektif menghambat inhibisi sinyal interneuron. Tetapi khususnya toksin tersebut menghambat pengeluaran *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA) yang spesifik menghambat neuron motorik. Hal tersebut akan mengakibatkan aktivitas tidak teregulasi dari sistem saraf motorik.²

Tetanospamin juga mempengaruhi sistem saraf simpatis pada kasus yang berat, sehingga terjadi overaktivitas simpatis berupa hipertensi yang labil, takikardi, keringat yang berlebihan dan meningkatnya ekskresi katekolamin dalam urin. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskuler. Tetanospamin yang terikat pada jaringan saraf sudah tidak dapat dinetralisir lagi oleh antitoksin tetanus.⁴

2.5 Gambaran Klinis Tetanus

Masa inkubasi tetanus umumnya antara 7-10 hari, namun dapat lebih singkat atau dapat lebih lama.² Makin pendek masa inkubasi makin jelek prognosisnya.⁶ Terdapat hubungan antara jarak tempat invasi *C. tetani* dengan susunan saraf pusat dan interval antara luka dan permulaan penyakit, dimana makin jauh tempat invasi maka inkubasi makin panjang.⁴ Secara klinis tetanus ada 4 macam, yaitu tetanus umum, tetanus local, *cephalic tetanus*, dan tetanus neonatal

2.5.1 Tetanus Umum

Bentuk ini merupakan gambaran tetanus yang paling sering dijumpai.⁶ Terjadinya bentuk ini berhubungan dengan jalan masuk kuman.⁵ Biasanya dimulai dengan trismus dan risus sardonikus, lalu berproses ke spasme umum dan opistotonus.²³

Dalam 24 – 48 jam dari kekakuan otot menjadi menyeluruh sampai ke ekstremitas. Kekakuan otot rahang terutama masseter menyebabkan mulut sukar dibuka, sehingga penyakit ini juga disebut *lock jaw*.⁷ Selain kekakuan otot masseter, pada muka juga terjadi kekakuan otot muka sehingga muka menyerupai muka meringis kesakitan yang disebut risus sardonikus (alis tertarik ke atas, sudut mulut tertarik ke luar dan ke bawah, bibir tertekan kuat pada gigi), akibat kekakuan otot-otot leher bagian belakang menyebabkan nyeri waktu melakukan fleksi leher dan tubuh sehingga memberikan gejala kuduk kaku sampai opisthotonus.^{2, 19, 24}

Selain kekakuan otot yang luas biasanya diikuti kejang umum tonik baik secara spontan maupun hanya dengan rangsangan minimal (rabaan, sinar dan bunyi).²⁰ Kejang

menyebabkan lengan fleksi dan adduksi serta tangan mengepal kuat dan kaki dalam posisi ekstensi.⁴

Kesadaran penderita tetap baik walaupun nyeri yang hebat serta ketakutan yang menonjol sehingga penderita nampak gelisah dan mudah terangsang. Spasme otot–otot laring dan otot pernapasan dapat menyebabkan gangguan menelan, asfiksia dan sianosis.²⁵ Retensi urine sering terjadi karena spasme sfincter kandung kemih.⁴ Kenaikan temperatur badan umumnya tidak tinggi tetapi dapat disertai panas yang tinggi sehingga harus hati–hati terhadap komplikasi atau toksin menyebar luas dan mengganggu pusat pengatur suhu tubuh. Pada kasus yang berat mudah terjadi overaktivitas simpatis berupa takikardi, hipertensi yang labil, berkeringat banyak, panas yang tinggi dan aritmia jantung.²

2.5.2 Tetanus Lokal

Bentuk ini sebenarnya banyak akan tetapi kurang dipertimbangkan karena gambaran klinis tidak khas. Bentuk tetanus ini berupa nyeri, kekakuan otot–otot pada bagian proksimal dari tempat luka. Tetanus lokal adalah bentuk ringan dengan angka kematian 1%, kadang–kadang bentuk ini dapat berkembang menjadi tetanus umum.⁶

2.5.3 Cephalic Tetanus

Merupakan salah satu varian tetanus lokal. Terjadinya bentuk ini bila luka mengenai daerah mata, kulit kepala, muka, telinga, otitis media kronis dan jarang akibat tonsilektomi. Gejala berupa disfungsi saraf kranial antara lain n. III, IV, VII, IX, X, XI, dapat berupa gangguan sendiri–sendiri maupun kombinasi dan menetap dalam beberapa

hari bahkan berbulan-bulan. *Cephalic Tetanus* dapat berkembang menjadi tetanus umum. Pada umumnya prognosis bentuk *cephalic tetanus* jelek.^{2,6}

2.5.4 Tetanus Neonatal

Tetanus neonatal didefinisikan sebagai suatu penyakit yang terjadi pada anak yang memiliki kemampuan normal untuk menyusu dan menangis pada 2 hari pertama kehidupannya, tetapi kehilangan kemampuan ini antara hari ke-3 sampai hari ke-28 serta menjadi kaku dan spasme. Tetanus neonatal, biasa terjadi karena proses melahirkan yang tidak bersih. Gejala klinisnya biasa terjadi pada minggu kedua kehidupan, ditandai dengan kelemahan dan ketidakmampuan menyusu, kadang disertai opistotonus.²

2.6 Diagnosis Tetanus

Diagnosis tetanus sudah cukup kuat hanya dengan berdasarkan anamnesis serta pemeriksaan fisik. Pemeriksaan kultur *C. tetani* pada luka, hanya merupakan penunjang diagnosis. Adanya trismus, atau risus sardonikus atau spasme otot yang nyeri serta biasanya didahului oleh riwayat trauma sudah cukup untuk menegakkan diagnosis.²

Diagnosis tetanus dapat membingungkan, dan kelangsungan hidup tergantung pada kecepatan pengobatan dengan antitoksin dan perawatan suportif yang memadai.

2.7 Komplikasi Tetanus

Komplikasi yang berbahaya dari tetanus adalah hambatan pada jalan napas sehingga pada tetanus yang berat, terkadang memerlukan bantuan ventilator.² Sekitar kurang lebih 78% kematian tetanus disebabkan karena komplikasinya.²⁶ Kejang yang berlangsung terus menerus dapat mengakibatkan fraktur dari tulang spinal dan tulang panjang, serta rabdomiolisis yang sering diikuti oleh gagal ginjal akut.^{2,4}

Infeksi nosokomial umum sering terjadi karena rawat inap yang berkepanjangan. Infeksi sekunder termasuk sepsis dari kateter, pneumonia yang didapat di rumah sakit, dan ulkus dekubitus. Emboli paru sangat bermasalah pada pengguna narkoba dan pasien usia lanjut. Aspirasi pneumonia merupakan komplikasi akhir yang umum dari tetanus, ditemukan pada 50% -70% dari kasus diotopsi.²⁷⁻³⁰

Salah satu komplikasi yang sulit ditangani adalah gangguan otonom karena pelepasan katekolamin yang tidak terkontrol. Gangguan otonom ini meliputi hipertensi dan takikardi yang kadang berubah menjadi hipotensi dan bradikardi.² Walaupun demikian, pemberian magnesium sulfat saat gejala tersebut sangat bisa diandalkan.³¹ Magnesium sulfat dapat mengontrol gejala spasme otot dan disfungsi otonom.³²

2.8 Scoring System untuk Mengetahui Probabilitas Kematian pada Pasien Tetanus

Seiring dengan majunya ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, perhatian terhadap penyakit tropis dan infeksi semakin besar. Penyakit tetanus merupakan penyakit yang telah banyak diteliti oleh para ahli di dunia dan memunculkan hasil-hasil penelitian yang penting dalam membantu manajemen klinis. Salah satunya adalah *scoring system* yang digunakan untuk memprediksi kematian pada penderita tetanus.

Scoring system yang sudah mendunia dan sering digunakan oleh klinisi dalam penanganan tetanus adalah *Phillips score* (1967), *Ablett classification* (1967), *Dakar score* (1975).¹⁵⁻¹⁷ Tentunya masing-masing *scoring system* mempunyai variabel-variabel yang berbeda dalam penentuan *outcome* klinis. Variabel inilah yang dapat menjadi faktor-faktor risiko yang dapat berpengaruh pada kematian penderita tetanus.

Phillips score menggunakan variabel masa inkubasi, lokasi infeksi, riwayat proteksi, dan *complicating factors* menurut ASA 1963 sebagai faktor-faktor risiko yang dapat berpengaruh pada kematian penderita tetanus.¹⁵ *Phillips score* menghasilkan akumulasi nilai yang nantinya dapat diprediksi kematian pada penderita tetanus. Jika akumulasi nilai ≥ 14 , maka penderita tetanus mengarah ke *severe tetanus*.⁵ Jika sudah didapatkan fakta *severe tetanus*, maka semakin besar probabilitas kematiannya karena menggambarkan prognosis penyakit yang memburuk.

Maksud dari riwayat proteksi adalah status imunisasi penderita. Jika belum terproteksi, peluang terjadi kematian pada penderita tetanus semakin besar. *Complicating factors* menurut ASA 1963 mengindikasikan kejadian pasien sebelum terkena penyakit tetanus.³³ Penilaiannya dapat berupa baik-baik saja, sudah ada penyakit ringan sebelumnya, sudah ada penyakit sistemik, dan sudah ada penyakit yang mengancam sebelumnya. Penilaian lebih lengkapnya bisa dilihat di tabel 2

Tabel 2. *Phillips Score*¹⁵

Factors	Score
----------------	--------------

Incubation Time	
<48 hours	5
2 – 5 days	4
5 – 10 days	3
10 – 14 days	2
>14 days	1
Site of Infection	
Internal and umbilical	5
Head, neck, and body wall	4
Peripheral proximal	3
Peripheral distal	2
Unknown	1
State of Protection	
None	10
Possibly some or maternal immunization in neonatal patients	8
Protected >10 years ago	4
Protected <10 years ago	2
Complete protection	0
Complicating Factors	
Injury or life threatening illness	10
Severe injury or illness not immediately life threatening	8
Injury or non life threatening illness	4
Minor injury or illness	2
ASA Grade 1	0
Total Score	

Dakar score menggunakan variabel masa inkubasi, periode onset, jalan masuk kuman, adanya spasme, suhu badan, dan takikardia sebagai faktor-faktor risiko yang dapat berpengaruh pada kematian penderita tetanus.¹⁷ *Dakar score* menghasilkan akumulasi nilai yang nantinya dapat diprediksi kematian pada penderita tetanus. Jika akumulasi nilai ≥ 3 , maka penderita tetanus mengarah ke *severe tetanus*.⁵ Jika sudah didapatkan fakta *severe tetanus*, maka semakin besar probabilitas kematiannya karena menggambarkan prognosis penyakit yang memburuk.

Maksud dari masa inkubasi adalah waktu saat terjadi infeksi sampai terjadi gejala awal (trismus). Tentunya semakin pendek masa inkubasinya, semakin buruk prognosinya. Periode onset adalah waktu saat gejala awal (trismus) sampai terjadinya

kejang umum. Spasme artinya kejang, dapat berupa kejang umum maupun khusus. Jalan masuk kuman meliputi lokasi yang dinilai dapat menjadi tempat masuk kuman dapat berupa melewati suntikan atau injeksi dan lokasi lainnya. Tentunya interpretasi keparahan akan berbeda jika lokasi jalan kumannya berbeda. Penilaian lebih lengkapnya dapat dilihat di tabel 3.

Tabel 3. *Dakar Score*¹⁷

Prognostic Factor	Score 1	Score 0
Incubation Period	<7 days	≥7 days or unknown
Period of Onset	<2 days	≥2 days
Entry Site	Umbilicus, burn, uterine, open fractures, surgical wound, IM injection	All others plus unknown
Spasms	Present	Absent
Fever	>38,4°C	<38,4°C
Tachycardia	Adult >120 beats/min Neonate >150 beats/min	Adult <120 beats/min Neonate <150 beats/min
Total Score		

membagi tetanus menurut derajat keparahannya sehingga dapat diklasifikasikan menjadi 4, yaitu ringan (derajat 1), sedang (derajat 2), berat(derajat 3), dan sangat berat (derajat 4).¹⁶ Variabel yang digunakan merupakan gejala dan tanda klinis yang dialami pasien. Semakin berat trismusnya, semakin jelek prognosisnya. Kekakuan disertai spasme yang berlangsung terus menerus dan disfagia yang berat mengindikasikan tetanus berat. Selain itu, frekuensi napas >40 kali/menit dan frekuensi nadi > 120 kali/menit juga mengindikasikan ke arah tetanus yang berat. Semua gejala tetanus derajat 3 disertai gangguan otonom mengindikasikan tetanus sangat berat.^{2, 16} Penilaian lengkap kriteria Ablett bisa dilihat di tabel 4.

Tabel 4. Kriteria Ablett¹⁶

Grade	Clinical features
I (mild)	Mild trismus, general spasticity, no respiratory embarrassment, no spasms, no dysphagia
II (moderate)	Moderate trismus, rigidity, short spasms, mild dysphagia, moderate respiratory involvement, respiratory rate >30, mild dysphagia
III (severe)	Severe trismus, generalized spasticity, prolonged spasms, respiratory rate >40, severe dysphagia, apneic spells, pulse >30
IV (very severe)	Grade 3 plus severe autonomic disturbances involving the cardiovascular system

Kriteria Ablett menunjukkan kriteria kualitatif tanpa menggunakan akumulasi nilai yang bersifat kuantitatif. Kriteria ablett banyak dipakai oleh klinisi yang ingin menilai prognosis penyakit dari pasiennya karena variabel yang digunakan adalah gejala dan tanda klinis tanpa data demografik, seperti trismus, frekuensi napas, dll. Anggapan peneliti di penelitian ini, *scoring system* ini tidak cocok dijadikan dasar dalam penelitian prognosis kematian karena tidak menyertakan akumulasi nilai sebagai hasil dari penilaian. Di samping itu, *scoring system* lain sudah menyertakan akumulasi nilai dari masing-masing variabel disertai interpretasinya dan hal itu sangat memudahkan peneliti. *Dakar score* dan *Phillips score* lebih banyak digunakan untuk penelitian tentang tetanus.⁵

Namun, *Phillips score* dan *Dakar score* memiliki kekurangan yang cukup masif. Keduanya mempunyai perbedaan yang mencolok dalam hal spesifisitas dan sensitivitas. Tentunya setiap metode mempunyai kelemahan dan kelebihan masing-masing. *Phillips score* mempunyai kelebihan dalam memprediksi kematian penderita tetanus dengan

tingginya sensitivitas *scoring system* tersebut, tetapi lemah dalam memprediksi *survivors* atau orang yang selamat dari penyakit tetanus. Sedangkan *Dakar score* mempunyai kelebihan dalam memprediksi *survivors* dengan tingginya spesifisitas *scoring system* tersebut, tetapi lemah dalam memprediksi kematian penderita tetanus. Penelitian yang dilakukan oleh Thwaites tahun 2006 di Vietnam mengemukakan hal tersebut. *Phillips score* mempunyai sensitivitas 89% dan spesifisitas hanya 20%, sedangkan *Dakar score* mempunyai sensitivitas hanya 13 % dan spesifisitas mencapai 98%.⁵

Pada penelitian studi prospektif yang dilakukan Thwaites tahun 2006, beliau menemukan *scoring system* baru yang mengevaluasi kedua *scoring system* tersebut. Hasilnya adalah penemuan *scoring system* yang dinamakan *Tetanus Severity Score* (TSS). Variabel yang ada di TSS terlihat menggabungkan variabel yang sudah tertera di *Dakar score* dan *Phillips score*, dan menambah beberapa variabel berdasarkan penelitian yang dilakukan timnya. Faktanya kedua *scoring system* tersebut telah digunakan oleh para ahli di dunia tanpa validasi data selama lebih dari 40 tahun.⁵ Akhirnya di tahun 2006, Thwaites dan timnya berhasil mengevaluasi *scoring system* tersebut lewat penelitian yang dilakukan oleh timnya bersama beberapa peneliti setempat di Vietnam.

Hasil analisis multivariat *Tetanus Severity Score*, didapatkan beberapa variabel yang menentukan probabilitas kematian pada penderita tetanus. Terdapat 9 variabel yang akan diuji berdasarkan studi yang sudah dilakukan selama bertahun-tahun. Variabel tersebut adalah usia, waktu dari gejala awal sampai masuk RS, kesulitan bernapas saat masuk RS, *co-existing medical conditions* (berdasarkan kriteria ASA 1963)³³, jalan masuk kuman, tekanan darah sistolik tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit, *heart*

rate tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit, *heart rate* terendah saat hari pertama di Rumah Sakit, dan suhu tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit. Penilaian *scoring system* tersebut dapat dilihat di tabel 5⁵

Hal yang menarik di TSS ini adalah penilaian tekanan darah sistolik yang tidak dinilai di *Dakar score* maupun *Phillips score*. Penilaian variabel ini begitu penting, mengingat pada tetanus yang sangat berat terjadi ketidakstabilan otonom dan ditandai dengan tekanan darah yang tinggi di waktu tertentu. Apabila tidak ditangani di Rumah Sakit berpotensi besar ke arah kematian penderita tetanus. Selain itu penilaian takikardia bisa dilihat di variabel *heart rate* tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit dan *heart rate* terendah saat hari pertama di Rumah Sakit. Hal itu menunjukkan bahwa manajemen takikardia harus diperhatikan.

Tabel 5. TetanusSeverity Score (TSS)⁵

Factors	Score
Age (year)	
≤70	0
71-80	5
>80	10
Time from first symptom to admission (days)	
≤2	0
3-5	-5
>5	-6
Difficulty breathing on admission	
No	0
Yes	4
Co-existing medical conditions	
Fit and well	0
Minor illness or injury	3
Moderately severe illness	5
Severe illness not immediately life threatening	5
Immediately life threatening illness	9
Entry Site	
Internal or injection	7
Other (including unknown)	0

Highest systolic blood pressure recorded during first day in hospital (mmHg)	
≤130	0
131-140	2
>140	4
Highest heart rate recorded during first day in hospital (bpm)	
≤100	0
101-110	1
111-120	2
>120	4
Lowest heart rate recorded during first day in hospital (bpm)	
≤110	0
>110	-2
Highest temperature recorded during first day in hospital (°C)	
≤38.5	0
38.6-39	4
39.1-40	6
>40	8

Sebagaimana *Phillips score*, TSS menyertakan derajat keparahan penyakit menurut ASA 1963.⁵ Selain itu suhu dan jalan masuk kuman juga masuk ke variabel *scoring system* tersebut. Adanya riwayat sesak napas saat masuk RS mungkin sangat berpengaruh karena rata-rata penderita tetanus yang meninggal karena komplikasi sistem pernapasan.

Hal yang patut dipertimbangkan untuk menggunakan *scoring system* ini adalah penilaian dari masing-masing kriteria dapat ditentukan pada hari pertama masuk RS.⁵ Artinya, *scoring system* ini sangat berguna dalam membantu manajemen klinis. Harapannya klinisi dengan memahami *scoring system* ini, dapat waspada dan cepat tanggap dengan tanda dan gejala klinis serta data demografi yang berpengaruh sehingga jumlah kematian penderita tetanus dapat diminimalisir dengan manajemen klinis yang tepat.

Interpretasi dari *scoring system* tersebut adalah jika ≥ 8 maka prognosis mortalitas dapat diprediksi, demikian pula dengan sebaliknya.⁵

Alasan peneliti memilih TSS disamping *Dakar score* dan *Phillips score* adalah spesifisitas dan sensitivitasnya. TSS memiliki sensitivitas 77%, spesifisitas 82%. Hal ini sangat penting mengingat TSS mampu memprediksi jumlah kematian penderita tetanus maupun pasien yang mampu hidup setelah terinfeksi tetanus sama baiknya dan tidak ada perbedaan yang mencolok antara spesifisitas dan sensitivitasnya. Indikasi ini yang dipilih oleh peneliti untuk meminimalisasi hasil yang bias terhadap hasil sebenarnya.

2.9 Faktor – Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kematian Pasien Tetanus

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Blegur *et al* (2012) pada kurun waktu Januari 2007 sampai April 2012 di RSUP Dr. Kariadi Semarang, ada korelasi signifikan antara sepsis, komplikasi pernapasan & kardiovaskuler dengan angka mortalitas. Kejadian kematian penderita tetanus pada waktu tersebut di RSUP dr. Kariadi Semarang adalah 38,1% dengan komplikasi sistem pernapasan dan kardiovaskuler sebagai faktor utama.¹²

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Thwaites *et al* (2006) di Vietnam, didapatkan faktor-faktor prognosis yang dijadikan variabel dalam memprediksi kematian pada penderita tetanus. Variabel tersebut adalah usia, jalan masuk kuman, kesulitan bernapas, waktu saat gejala awal sampai masuk RS, *co-existing medical conditions* ASA 1963, tekanan darah sistolik, *heart rate*, dan suhu badan.⁵

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Phillips pada tahun 1967, didapatkan faktor-faktor prognosis yang dijadikan variabel dalam memprediksi kematian pada

penderita tetanus. Variabel tersebut adalah masa inkubasi, lokasi infeksi, riwayat proteksi (imunisasi), dan *complicating factors* ASA 1963.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Vakil *et al* (1975) didapatkan faktor-faktor prognosis yang dijadikan variabel dalam memprediksi kematian pada penderita tetanus. Variabel tersebut adalah masa inkubasi, periode onset, jalan masuk kuman, spasme, adanya demam, dan takikardia.

Berdasarkan Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), faktor-faktor sebagai indikator prognosis mortalitas meliputi : Usia lebih dari 70 tahun; periode inkubasi <7 hari; waktu saat gejala awal muncul sampai penanganan di Rumah Sakit; adanya luka bakar, luka bekas operasi yang kotor; periode onset < 48 jam; frekuensi jantung > 140x/menit; tekanan darah sistolik > 140 mmHg; spasme yang berat; temperatur badan >38,5⁰ C.²

Pada penelitian studi retrospektif oleh Greco *et al* (2003), hasil analisis multivariat menunjukkan faktor-faktor risiko kematian penderita tetanus adalah usia > 51 tahun, *time of illness* < 48 jam, masa inkubasi < 168 jam, rigiditas leher, spasme, opistotonus, suhu badan > 37,7 C, denyut nadi >111 *bpm*, hiperaktivitas simpatis, dan pneumonia.¹⁹

Pada penelitian studi *case series* oleh Gibson *et al* (2009) menunjukkan kematian pasien tetanus disebabkan gagal napas, *Cardiovascular collapse*, dan ketidakstabilan otonom.²⁰

Pada penelitian studi retrospektif oleh Onwuchekwa *et al* (2009), hasil analisis multivariat menunjukkan faktor-faktor risiko kematian penderita tetanus adalah usia lebih dari 40 tahun, masa inkubasi < 7 hari, masa hospitalisasi yang singkat, dan dosis diazepam di atas rata-rata.⁹

Pada penelitian studi retrospektif oleh Patel *et al* (1999), hasil analisis multivariat menunjukkan faktor-faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah trismus, spasme, masa inkubasi <7 hari, interval antara trismus dan spasme <48 jam, suhu rektal > 38 C selama hari pertama di rumah sakit.³⁴

Pada penelitian studi retrospektif oleh Andrade *et al* (1979), hasil analisis multivariat menunjukkan faktor-faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah hipertonia umum.³⁵

Pada penelitian studi retrospektif oleh Miranda-Filho *et al* (2000), hasil analisis multivariat menunjukkan faktor-faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah rigiditas leher.¹⁹

Pada penelitian studi retrospektif oleh Hamarstrom *et al* (1998) di Swedia, hasil analisis multivariat menunjukkan salah satu faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah keberadaan penyakit hematologi. Hal ini dibuktikan dengan perbedaan yang signifikan pada tingkat seronegatif terhadap toksin tetanus pada pasien penyakit hematologi maligna. Hasilnya 36 % pasien *Acute Myelogenous Leukemia* (AML), 56% pasien *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), 54% pasien limfoma, 31%

pasien myeloma, 18% pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* (CML) tidak terimun dengan baik terhadap kuman penyebab tetanus.³⁶

Pada penelitian *case report* oleh Kasher *et al* (2007), menunjukkan salah satu faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah riwayat operasi gastrointestinal, salah satunya adalah tindakan *haemorrhoid banding*.³⁷ Praktisi kesehatan harus sadar manifestasi klinik dari penyakit ini.

Pada penelitian studi retrospektif oleh Parviz *et al* (1998), menunjukkan bahwa salah satu faktor risiko yang berpengaruh pada kematian penderita tetanus adalah usia yang semakin tua. Usia tua memperbesar kemungkinan terkena *severe tetanus* dan komplikasi tersering penyebab kematian adalah gagal napas akut. Selain itu, penyakit ini lebih sering mengenai kaum pria di segala umur, dengan hubungan umur dan jenis kelamin tidak mempunyai efek yang jelas terhadap kematian akibat tetanus.³⁸

Pada penelitian studi retrospektif oleh Bankole *et al* (2012), menunjukkan bahwa kejadian tetanus meningkat tiga kali lipat pada kaum pria dibanding kaum wanita. Periode masa inkubasi $11,4 \pm 4,8$ hari, dan durasi onset adalah $72 \pm 45,6$ jam. *Case Fatality Rate* adalah 16,3%. Sebesar 12% dari CFR tersebut meninggal dengan jangka waktu onset yang panjang, sedangkan sebesar 43% meninggal dengan jangka waktu onset yang singkat ($P = 0,002$). Pasien dengan komplikasi (78%) meninggal sementara hanya 8% meninggal dari mereka yang tidak komplikasi ($P < 0,0001$).²⁶

Pada penelitian studi retrospektif dan prospektif oleh Siddartha *et al* (2004) di India, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa terdapat korelasi linear antara masa

inkubasi, kekakuan umum, tanda disfungsi otonom, keperluan trakeostomi, keperluan ventilasi mekanis, keperluan pemberian diazepam (batas normal 1500 mg per 24 jam, diatas pemakaian 4000-5000 mg per 24 jam semakin buruk prognosisnya), dan durasi tinggal di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan kematian penderita tetanus. Hasil analisis regresi logistik multivariat menunjukkan pasien di atas usia 50 tahun ($P = 0,003$) dan keperluan ventilasi mekanik ($P = 0,009$) secara bermakna dikaitkan dengan kematian yang tinggi.³⁹

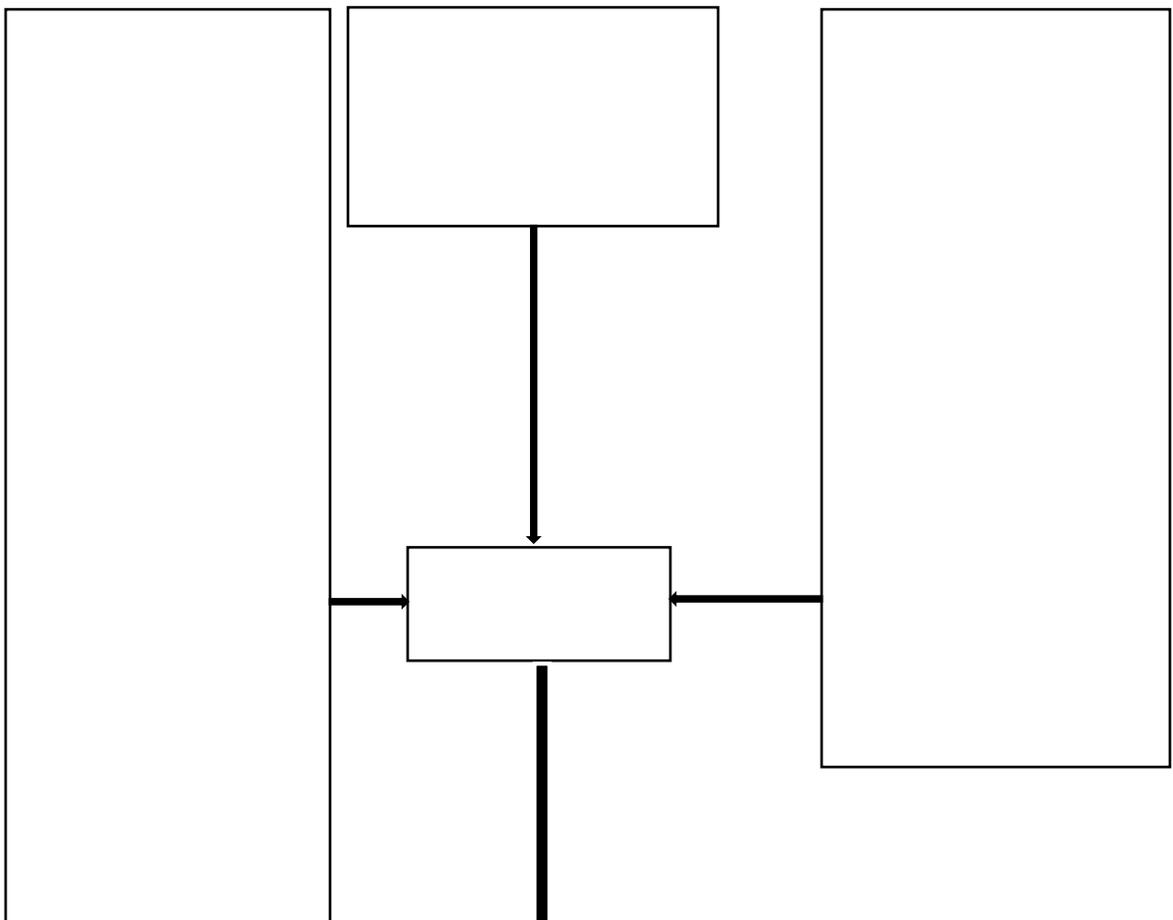
Pada penelitian studi retrospektif oleh Talan *et al* (2004) di Amerika Serikat, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa kelompok orang yang berusia diatas 70 tahun, manusia yang berpendidikan rendah, dan imigran dari luar Amerika Utara & Eropa Barat dan manusia dengan riwayat imunisasi tidak memadai mempunyai kadar *seroprotection* terhadap tetanus lebih rendah.⁴⁰ Fakta tersebut dapat menjawab pertanyaan mengapa orang dengan faktor risiko tertentu dapat menjadi perhatian khusus bagi insidensi penyakit tetanus.

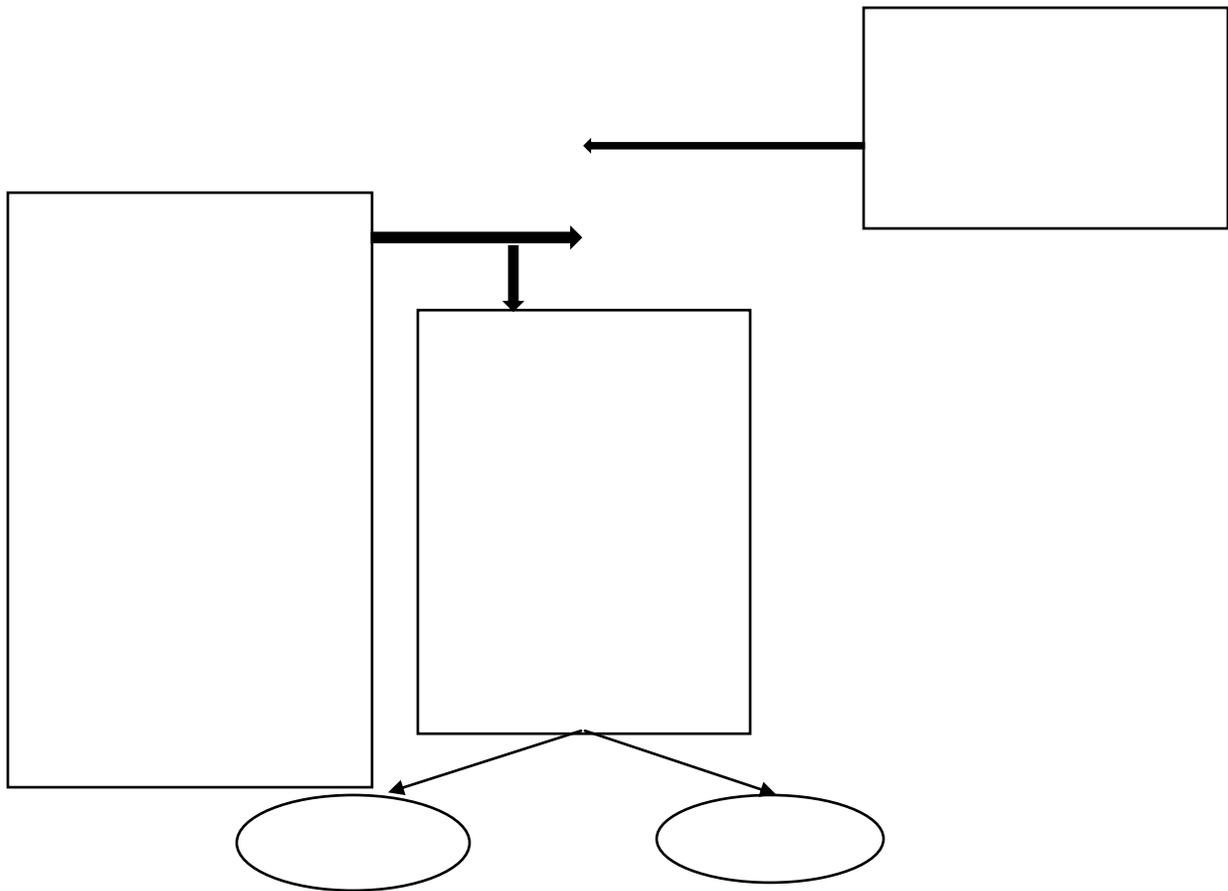
Pada penelitian studi retrospektif yang dilakukan Moura-Filho *et al* (2008), hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa terdapat peluang untuk mengalami komplikasi *Acute Renal Failure* (ARF) akibat tetanus. Walaupun demikian, hanya 11,8% pasien tetanus yang ditemukan ARF. Sekitar 8%-nya mengalami kematian ($P>0,5$). Oleh karena itu, ARF tidak berhubungan dengan kematian pada pasien tetanus. Selain itu, peneliti tersebut menemukan fakta bahwa hiperglikemia, hiperkalemia, dan trombositopenia terlihat dapat menambah angka kematian dari tetanus.⁴¹

Pada penelitian studi prospektif yang dilakukan oleh Korber *et al* (2008) terhadap 100 pasien tetanus dengan riwayat ulserasi kaki (luka kronis). Hasilnya penderita tetanus yang berusia ≥ 70 tahun dengan riwayat ulserasi kaki hampir pasti menderita tetanus. Banyak hal yang terpengaruh, terutama status imun penderita terhadap toksin tetanus. Oleh karena itu, status imun pasien tersebut terhadap tetanus harus diperbaiki dengan vaksinasi kembali.⁴²

Pada penelitian studi retrospektif yang dilakukan oleh Weng *et al* (2010) di Taiwan menunjukkan bahwa Umur ≥ 65 tahun secara bermakna dikaitkan dengan trismus, disfagia, disarthria, dan pneumonia. *Generalized tetanus* dan pneumonia merupakan faktor risiko yang signifikan untuk kegagalan pernafasan.⁴³

2.10 Kerangka Teori





Gambar 2. Kerangka Teori

Peneliti mengumpulkan faktor-faktor risiko atau faktor prognosis yang dapat berpengaruh terhadap kematian penderita tetanus berdasarkan *textbook*, jurnal ilmiah dan sebagian artikel elektronik yang berlisensi. Sumber pustaka sebagian besar dari jurnal luar negeri yang dapat diakses.

Hasilnya penderita tetanus sebelum masuk rumah sakit atau sebelum terdiagnosis tetanus memiliki data demografik yang tidak dapat dianggap remeh. Masing-masing data demografik menjadi data pasien di Rumah Sakit.

Faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kematian pada tetanus ditinjau dari data pasien saat masuk Rumah Sakit adalah usia, jenis kelamin, pekerjaan,

tingkat pendidikan, jalan masuk kuman (saat terjadi trauma, karena sebagian besar tetanus terjadi karena infeksi luka), waktu saat gejala muncul sampai masuk RS, riwayat imunisasi tidak memadai, riwayat operasi gastrointestinal, penyakit hematologi, luka bakar/kotor/bekas operasi sebelum terjadinya penyakit tetanus, dan *co-existing medical conditions* (ASA 1963).

Sedangkan terdapat faktor-faktor manifestasi klinis (tanda dan gejala) tetanus yang dapat memunculkan keparahan suatu penyakit. Sebagai contoh trismus. Jika trismusnya semakin berat, tentu prognosinya semakin buruk. Tanda dan gejala klinis lainnya yang dapat menjadi faktor penentu prognosis tetanus adalah suhu, tekanan darah, spasme, kekakuan otot, disfagia, opistotonus, risus sardonikus, rigiditas leher, *heart rate*, suhu badan, frekuensi napas, dysarthria, dan adanya hipotonia umum.

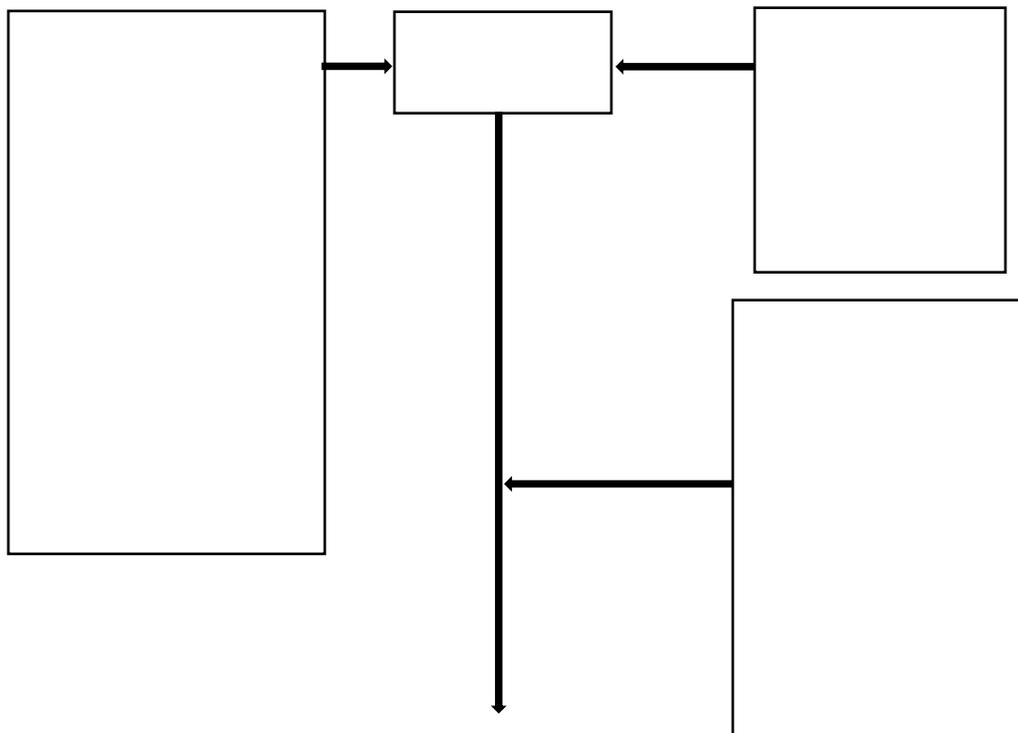
Peneliti tidak boleh melupakan faktor-faktor masa perawatan di RS, seperti perawatan di ICU, dosis diazepam (jika melebihi batas normal, maka prognosinya semakin buruk), trakeostomi (jika sudah memaksa klinisi melakukan trakeostomi, maka prognosinya semakin buruk). Karena rata-rata pasien tetanus berada di ruang ICU, peneliti akan meninjau perawatan di ICU dengan *APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score*.

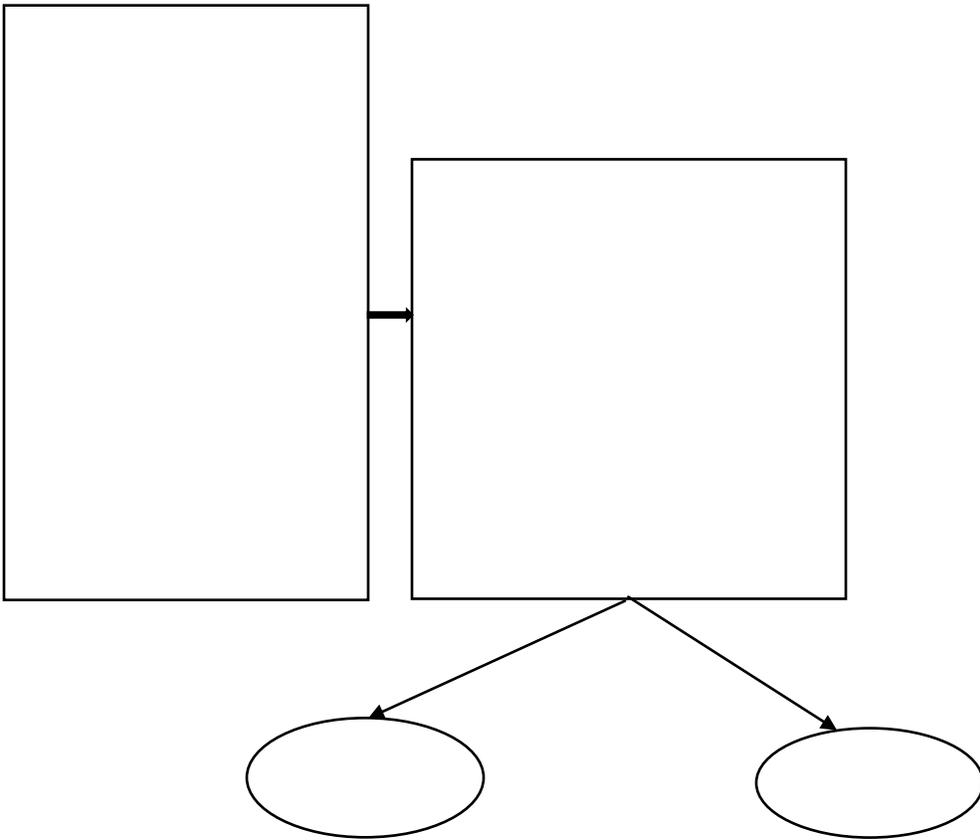
Berdasarkan banyak penelitian yang dilakukan peneliti di dunia, kematian penderita tetanus disebabkan karena komplikasinya. Derajat baik atau buruk respons seseorang terhadap neurotoksin tetanus akan terlihat di komplikasinya. Karena jika sudah sampai komplikasi, maka prognosinya semakin buruk.

Adapun komplikasi yang dimaksud adalah gangguan sistem kardiovaskuler, kegagalan napas, infeksi nosokomial, disfungsi otonom, dan pneumonia.

Dari komplikasi kemudian dilihat apakah penderita tetanus dapat meninggal dunia atau tidak. Masa-masa saat komplikasi ini tentunya harus menerapkan prosedur secara tepat dan cepat. Kemudian peneliti mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang dinilai dapat berpengaruh pada kematian penderita tetanus berdasarkan *outcome* yang dialami oleh penderita, yaitu hidup atau mati

2.11 Kerangka Konsep





Gambar 3. Kerangka Konsep

Peneliti mengumpulkan semua faktor risiko yang dapat berpengaruh pada kematian pasien tetanus berdasarkan jurnal-jurnal ilmiah hasil penelitian peneliti sebelumnya. Peneliti melakukan penelitian ini bertujuan untuk melihat faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan penyakit tetanus dengan *outcome* hidup atau mati. Peneliti menyertakan semua faktor risiko yang berhubungan dengan penyakit tetanus di kerangka teori.

Lalu, peneliti memilah variabel-variabel tersebut untuk diteliti lebih lanjut. Peneliti menentukan variabel-variabel yang akan diteliti adalah variabel yang tertera dalam *scoring system* yang dipilih peneliti, yaitu *Tetanus Severity Score* (TSS).

Kemudian, peneliti menentukan faktor-faktor risiko mana yang mungkin akan mempengaruhi *outcome* dan mempengaruhi kematian penderita tetanus. Faktor-faktor tersebut harus dalam kontrol peneliti agar tidak menimbulkan bias hasil penelitian ini. Karena faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi *outcome* dan tidak ada dalam variabel TSS, peneliti bisa menyebut faktor-faktor tersebut sebagai variabel perancu.

Variabel perancu penelitian ini adalah jenis kelamin, pekerjaan, riwayat luka kotor/luka bakar, spasme, trismus, periode onset, dan masa inkubasi. Jenis kelamin berdasarkan beberapa penelitian, sebagian besar penderita tetanus merupakan seorang pria. Tetapi, sumber lain mengatakan bahwa tidak ada korelasi antara jenis kelamin dengan insidensi penyakit tetanus. Penderita tetanus sebagian besar pria karena pekerjaan pria yang relatif berisiko terhadap terjadinya luka. Lalu luka tersebut tidak ditangani sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, jenis kelamin dan pekerjaan harus dikontrol.

Riwayat luka kotor/bekas operasi dapat menjadi faktor risiko kematian tetanus. Penting bagi peneliti membedakan luka injeksi/internal (faktor risiko menurut TSS) dengan luka kotor/luka bakar. Selain itu, trismus dan spasme yang berat dapat menjadi variabel perancu karena dua gejala tersebut jika tidak dikontrol akan mempengaruhi hasil akhir penelitian.

Banyak penelitian yang menyertakan masa inkubasi dan periode onset sangat berpengaruh kepada kematian penderita tetanus. Peneliti sebenarnya belum sepenuhnya mengerti mengapa Thwaites dan timnya tidak menyertakan variabel ini di TSS. Asumsi peneliti faktor yang sangat berpengaruh pada kematian tetanus adalah pertolongan rumah sakit berdasarkan gejala dan tanda klinisnya yang sudah ada dalam makna variabel yang lain, yaitu waktu yang dibutuhkan saat terjadi gejala pertama sampai pertolongan di rumah sakit. Dengan memperhatikan hal ini, dua variabel perancu ini terkontrol dengan baik. Namun, peneliti tetap memasukkan periode onset dan masa inkubasi sebagai variabel penelitian.

Variabel bebas yang akan diteliti adalah usia, waktu dari gejala awal sampai masuk RS, kesulitan bernapas saat masuk RS, *co-existing medical conditions* (berdasarkan ASA 1963), jalan masuk kuman, tekanan darah sistolik tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit, *heart rate* tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit, *heart rate* terendah saat hari pertama di Rumah Sakit, suhu tertinggi saat hari pertama di Rumah Sakit.

Alasan peneliti tidak menyertakan faktor-faktor risiko lainnya yang ada dalam kerangka teori, tetapi tidak ada di variabel perancu adalah faktor-faktor tersebut sulit untuk diobservasi dan membutuhkan perlakuan khusus. Selain itu, variabel tersebut tidak ada dalam variabel yang ada dalam TSS. Peneliti akan memasukkan variabel selain yang terdapat dalam TSS yang mungkin berpengaruh pada kematian penderita tetanus berdasarkan jurnal ilmiah lainnya jika memenuhi syarat dan peneliti mampu menilainya dari catatan medik.

Faktor-faktor yang termasuk variabel bebas akan dihubungkan dengan variabel terikat dari penelitian ini, yaitu kematian penderita tetanus.

Setelah variabel-variabel dari catatan medik diidentifikasi, datanya disesuaikan dengan TSS. Lalu, diharapkan akan diketahui faktor-faktor risiko yang berperan paling besar pada kematian pasien tetanus.

2.12 Hipotesis

1. Usia, waktu dari gejala awal sampai masuk RS, kesulitan bernapas saat masuk RS, *co-existing medical conditions* (berdasarkan kriteria ASA 1963), jalan masuk kuman, tekanan darah sistolik, *heart rate*, dan suhu tubuh berpengaruh terhadap kejadian kematian pada penderita tetanus di RSUP dr. Kariadi Semarang.