
Penggunaan Anti Tetanus Serum dan Human Tetanus Immunoglobulin pada Tetanus Anak

Laporan Kasus

Martinus M. Leman, Alan R. Tumbelaka

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Salah satu pilar terapi kasus tetanus adalah netralisasi toksin tetanus dalam sirkulasi. Terdapat dua pilihan terapi netralisasi toksin, yaitu anti tetanus serum (ATS) yang berasal dari serum kuda dan *human tetanus immunoglobulin* (HTIG) dari manusia.

Tujuan. Membandingkan perbedaan dampak ATS dan HTIG dalam mortalitas dan efek samping pada tetanus anak.

Metode. Dilakukan penelusuran literatur secara *online* dan manual terhadap publikasi ilmiah berbahasa Indonesia atau Inggris, dengan kata kunci tetanus, anti tetanus serum, dan human anti tetanus immunoglobulin, dengan rentang waktu publikasi antara 1960-2010.

Hasil. Didapatkan sembilan publikasi ilmiah yang berkaitan. Tiga publikasi membahas efek samping ATS, dua membahas efek samping HTIG, dan empat membandingkan efektivitas ATS dan HTIG.

Kesimpulan. Data yang ada menunjukkan HTIG memberikan angka kematian sama atau lebih rendah dibanding ATS. Pemberian HTIG juga memberikan risiko efek samping reaksi hipersensitif sistemik dan reaksi lokal lebih kecil dibandingkan ATS. **Sari Pediatri** 2010;12(4):283-8.

Kata kunci: tetanus, anti tetanus serum, human tetanus immunoglobulin

Tetanus adalah penyakit yang disebabkan kuman *Clostridium tetani*, dengan gejala utama spasme otot tanpa gangguan kesadaran. Gejala terutama disebabkan oleh tetanospasmin yaitu eksotoksin yang dihasilkan oleh *Clostridium tetani*. Manifestasi klinis terjadi sebagai dampak eksotoksin pada sinaps ganglion spinal dan *neuromuscular junction*, serta saraf otonom. Terdapat 4

tipe tetanus, yaitu tetanus generalisata, lokal, neonatal, dan sefalik. Secara klinis tetanus dibagi menjadi 4 derajat, yaitu derajat I (ringan), derajat II (sedang), derajat III (berat), dan derajat IV (stadium terminal). Prinsip pengobatan tetanus adalah pemberian antibiotik, netralisasi toksin, antikonvulsan, perawatan luka atau *port d'entrée*, dan terapi suportif lainnya^{1,2}

Data rekam medik Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS Cipto Mangunkusumo, mencatat 99 kasus dalam 10 tahun terakhir, dengan kematian pada 8 pasien. Khusus pada tahun 2009 tercatat 9 kasus tetanus, dan pada tahun 2010 terdapat 6 kasus, tanpa ada kematian.

Alamat korespondensi:

Dr. Alan R. Tumbelaka, Sp.A(K), Divisi Infeksi dan Pediatri Tropis
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jl. Salemba no. 6,
Jakarta 10430. Telepon: 021-3914126. Fax.021-390 7743

Saat ini di Indonesia terdapat dua pilihan untuk terapi netralisasi toksin tetanus, yaitu anti-tetanus serum (ATS) yang berasal dari serum kuda (*equine*) atau *human tetanus immunoglobulin* (HTIG) yang berasal dari serum manusia. Makalah ini bertujuan membandingkan mortalitas dan efek samping penggunaan ATS dan HTIG pada kasus tetanus anak.

Kasus

Kasus pertama adalah anak laki-laki usia 3 tahun datang ke IGD RSCM dengan keluhan mulut tidak dapat dibuka dan badan kaku. Gejala mulai dirasakan satu minggu sebelum datang ke RSCM, dan makin memberat sehingga pasien akhirnya dibawa ke IGD RSCM. Dari anamnesis diketahui keluhan semula ringan namun lama kelamaan semakin berat. Pasien tidak mengalami luka dan tidak ada riwayat keluar cairan dari telinga, namun memiliki kebersihan mulut yang sangat kurang. Pada pemeriksaan klinis di IGD RSCM didapatkan hemodinamik stabil, namun terdapat trismus, risus sardonicus, dan perut papan. Pasien didiagnosis tetanus derajat II, caries dentis, dan gizi kurang. Terapi yang diberikan mencakup diet cair melalui sonde lambung, *human tetanus immunoglobulin* (Tetagam®) 3.000 IU intramuskular, metronidazole, dan diazepam. Pasien dirawat selama 7 hari sebelum dipulangkan dengan kondisi sudah membaik dan dapat diberikan obat secara oral.

Kasus kedua adalah anak laki-laki usia 3 tahun, dengan keluhan tidak dapat buka mulut dan badan kaku sejak 1 hari sebelumnya. Dari anamnesis diketahui sejak 1 bulan sebelumnya sering keluar cairan dari kedua telinga, dan sering dikorek-korek. Pasien telah berobat ke RS B dan didiagnosis tetanus, lalu diberikan ATS 20.000IU intravena sebelum dirujuk ke RSCM. Saat tiba di RSCM didapatkan hemodinamik stabil, keluar cairan keruh pada kedua telinga, trismus, dan badan kaku. Pasien didiagnosis tetanus berat (derajat III), otitis media supuratif kronik tipe aman aktif, dan gizi kurang. Pasien diberikan diet cair melalui sonde lambung, ATS 80.000 IU (dosis total 100.000IU), dibagi menjadi 30.000 IU intravena dan 50.000 intramuskular. Pasien juga diberikan metronidazole, diazepam, tetes telinga ofloksasin, dan *ear toilet*. Pasien dirawat selama 9 hari dan diperbolehkan rawat jalan.

Formulasi pertanyaan klinis

Pilihan terapi netralisasi toksin tetanus yang ada adalah ATS yang berasal dari serum kuda dan HTIG yang berasal dari serum manusia. Panduan Pelayanan Medis di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Cipto Mangunkusumo menempatkan ATS sebagai pilihan pertama, dan HTIG sebagai pilihan alternatif.¹ Berbagai literatur, American Academy of Pediatrics, dan Philippine Pediatric Society telah menyatakan HTIG sebagai pilihan pertama, dan ATS diberikan bila tidak ada HTIG.³⁻⁶ Berdasarkan hal tersebut diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut :

1. Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG memberikan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan ATS?
2. Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG memberikan efek samping reaksi hipersensitif sistemik yang lebih sedikit dibandingkan ATS?
3. Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG memberikan efek samping reaksi lokal yang lebih sedikit dibandingkan ATS?

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab pertanyaan klinis dilakukan dengan penelusuran menggunakan pencarian *online* dengan instrumen *Pubmed*, *Highwire*, *Cochrane Systematic Database review*. Selain itu juga dengan instrumen pencari yang bersifat umum, yaitu *Google* dan *Yahoo*. Pencarian juga dilakukan pada karya ilmiah yang berada di perpustakaan. Kata kunci yang digunakan adalah *tetanus*, *anti tetanus serum*, dan *human tetanus immunoglobulin*. Dengan batasan publikasi bahasa Inggris atau Indonesia dalam 50 tahun terakhir. Pada awalnya didapatkan 25 publikasi, namun setelah ditelaah yang dapat dianggap relevan dan dapat dipercaya hanya terdapat 9 publikasi. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence*.⁷

Hasil penelusuran

Toogood JH⁸ pada tahun 1960 membuat perhitungan tentang besarnya efek samping pemberian ATS sebagai

pencegahan tetanus pada pasien luka. Perhitungan dibuat berdasarkan data dalam suatu badan asuransi dan menyimpulkan insiden reaksi pasca penyuntikan ATS dari serum kuda adalah 5,4% (*Level of Evidence 5*). Publikasi ini juga melaporkan 2 buah kasus kematian sebagai akibat pemberian ATS. Kasus pertama adalah kasus reaksi syok anafilaktik setelah pemberian uji kulit ATS, dan kasus kematian kedua adalah akibat terjadinya *acute hemorrhagic leukoencephalitis* pasca pemberian ATS sebanyak 1.500 IU (*level of evidence 4*).

Ellis⁹ pada tahun 1963, melaporkan pengamatannya pada pasiennya yang menderita tetanus. Tigapuluh satu pasien tetanus diberikan ATS dan diperoleh kematian pada 5 pasien (16,1%), sedangkan dari 25 pasien yang diberikan HTIG hanya terjadi 2 kasus kematian (8%) (*level of evidence 3b*).

Freeman¹⁰ pada tahun 1963 melaporkan kasus terjadinya serum neuritis yang berakibat kelumpuhan dan gangguan sensorik anggota tubuh setelah mendapatkan ATS sebagai terapi profilaksis. Efek samping terjadi setelah penyuntikan 175 IU ATS untuk tes kulit (*level of evidence 5*).

Nation dkk¹¹ pada tahun 1963 melaporkan 20 kasus tetanus yang diberikan terapi HTIG dengan dosis 3.000-6.000 IU. Dari 20 pasien yang diobati, 6 di antaranya meninggal. Meskipun demikian dari ke 6 pasien yang meninggal tidak ada yang diduga berkaitan dengan efek samping HTIG, melainkan karena infark miokard (4 pasien), pneumonia (1 pasien), dan aspirasi darah dari laserasi di mulut (1 pasien). Dalam laporan kasus tidak didapatkan adanya reaksi hipersensitif. Selain itu studi ini juga menunjukkan efektivitas yang setara pada pemberian dosis 3.000-6.000 IU secara intramuskular (*level of evidence 4*).

Studi Sinclair dkk¹² pada tahun 1970-an membandingkan antitetanus serum yang diproduksi dari hewan, yaitu ATS *equine*, *bovine*, dan *ovine*. Studi mendapatkan hanya ATS *equine* yang efektif memberikan kadar anti toksin yang memadai. Studi ini mendapatkan efek samping ATS *equine* pada 148 pasien berupa reaksi lokal pada 26 pasien (17,6%) dan reaksi sistemik pada 16 pasien (11%). Reaksi lokal yang dinilai adalah indurasi dan nyeri di lokasi penyuntikan. Reaksi sistemik yang didapatkan adalah munculnya adenitis, ruam, artritis, sakit kepala, dan menggigil (*level of evidence 2b*).

McCracken dkk¹³ tahun 1971, membandingkan antara ATS dan HTIG sebagai terapi pada tetanus neonatorum. Studi dilakukan secara acak,

membandingkan ATS 10.000 IU dan HTIG 500 IU pada 130 bayi dengan tetanus neonatorum. Angka kematian pada kelompok ATS 28 (43%) dan pada kelompok HTIG 27 (42%). Untuk lama perawatan, kelompok yang mendapat ATS dirawat selama (19,14±2,75) hari, sedangkan kelompok yang mendapat HTIG selama (17,24± 2,50) hari. Lama sedasi untuk kelompok ATS adalah (9,0±1,88) hari, dan pada kelompok HTI selama (9,11±1,71) hari. Studi menyimpulkan tidak ada perbedaan dalam hal luaran mortalitas, lama rawat, dan penggunaan sedasi. Studi ini juga tidak mendapatkan adanya efek samping berkaitan terapi ATS maupun HTIG (*level of evidence 1b*).

Blake dkk¹⁴ pada tahun 1976 mempublikasikan dari 545 kasus tetanus yang ada di Amerika Serikat pada tahun 1965-1971. Analisis menyimpulkan pasien yang mendapatkan ATS dan HTIG memiliki *case-fatality ratio* yang sebanding (61% vs 63,6% ; p=0,72). Selain itu juga disimpulkan bahwa pemberian HTIG dengan dosis 500IU memberikan efektivitas yang sama dengan pemberian dosis 3.000-10.000IU (*level of evidence 4*).

Penelitian Forrat dkk¹⁵ yang dipublikasi tahun 1998, membandingkan 4 kelompok dengan jumlah sampel 12 pasien tiap kelompoknya. Kelompok A dan kelompok B berisi HTIG dari normal *batch* yang berbeda dan plasebo. Kelompok C dan D berisi HTIG dari *batch* yang berbeda dan vaksin Td. Dari kelompok A dan C didapatkan efek samping lokal berupa nyeri (17% dan 29%), indurasi atau bengkak (8% dan 0%), pruritus (4% dan 4%), dan gejala lokal lain (21% dan 33%). Gejala sistemik yang terjadi pada kelompok A dan B adalah nyeri kepala 17%, lemas 4%, dan gejala lain 21%. Untuk kelompok C dan D, gejala sistemik nyeri kepala 17%, pusing (*dizziness*) 4%, demam 4%, gejala gastrointestinal 12%, dan reaksi lain 20%. Studi menyimpulkan pemberian HTIG tidak menimbulkan efek samping yang berat, *serum sickness*, maupun reaksi anafilaksis (*level of evidence 1b*).

Widjaya¹⁶ pada tahun 2007 meneliti perbandingan hasil luaran pasien tetanus yang diberikan terapi ATS 10.000IU dengan yang diberikan HTIG 500 IU. Penelitian dilakukan terhadap 50 kasus tetanus dari berbagai derajat tetanus. Penelitian mendapatkan angka kematian pada kelompok HTIG secara signifikan lebih rendah (33,3% vs 67,7%; p=0,045; OR =3,273, CI =1,008-10,621). Rerata lamanya perawatan pada kelompok HTIG yang hidup adalah (18,2±11,7) hari, sedangkan kelompok ATS (19,1±8,4)

hari ($p=0,832$). Lama waktu hilangnya spasme pada kelompok HTIG adalah $14,9 \pm 7,7$ hari, sedangkan kelompok ATS ($16,6 \pm 7,1$) hari. ($p=0,548$; $OR=0,968$; $CI-4,153-7,7648$). Sebagai kesimpulannya dikatakan HTIG 500IU memiliki efektivitas sama dengan ATS 10.000IU dalam lama perawatan dan hilangnya spasme, namun HTIG memberikan angka mortalitas yang lebih rendah (*level of evidence 1b*)

Pembahasan

Prinsip pengobatan penyakit tetanus meliputi antibiotik, netralisasi toksin, antikonvulsan, perawatan luka/*port d'entrée*, dan terapi suportif.¹ Faktor yang berperan besar dalam menentukan keberhasilan terapi adalah kecepatan pemberian terapi netralisasi toksin.¹⁷ Penggunaan antitoksin pada kasus tetanus telah dimulai di tahun 1890, oleh Behring dan Kitasato dengan dosis yang bervariasi. Beberapa studi yang pernah dilakukan bahkan menyebutkan tidak adanya perbedaan mortalitas pada pemberian ATS dosis 10.000 IU hingga 500.000 IU, karena kadar yang adekuat dalam darah telah dicapai pada pemberian dengan dosis 10.000 IU. Dalam literatur yang ada saat ini disebutkan, meskipun efektif, penggunaan ATS yang berasal dari serum kuda mengalami kendala tingginya insiden efek samping *serum sickness*, yaitu hingga 10% (6-14%), dan reaksi anafilaksis yang fatal pada 0,001% (1 per 100.000). Tersedianya antitoksin yang berasal dari manusia, sejak tahun 1960-an para ahli merekomendasikan sedapat mungkin menggunakan HTIG, dan hanya menggunakan ATS apabila tidak ada persediaan HTIG. Dosis HTIG yang direkomendasikan untuk terapi tetanus 3.000 IU hingga 6.000 IU yang diberikan secara intramuskular, meskipun disebutkan pula pemberian 500 IU memiliki efektivitas yang sama.^{3,6,18} Penelusuran rekam medik pasien tetanus di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM selama tahun 2009-2010 didapatkan 15 kasus tetanus anak, dan 3 kasus di antaranya mendapatkan HTIG, 11 pasien mendapatkan ATS, dan 1 pasien mendapatkan ATS dan HTIG.

Kontroversi penggunaan ATS dan HTIG

Panduan terapi yang ditetapkan oleh *American Academy of Pediatric, Philippine Pediatric Society*, dan beberapa literatur lain menyebutkan kasus tetanus anak

diberikan terapi spesifik berupa HTIG 3.000-6.000 IU intramuskular. Dicantumkan pula bahwa terdapat literatur mengenai pemberian dosis 500 IU dengan hasil yang sama efektifnya, sedangkan pemberian ATS hanya dilakukan pada keadaan HTIG tidak dapat diberikan.^{3,5,6}

Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis yang dikeluarkan oleh IDAI tahun 2008, dan Panduan Pelayanan Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Cipto Mangunkusumo tahun 2007 menyebutkan untuk terapi netralisasi toksin diberikan ATS 50.000–100.000 IU, setengah dosis diberikan intramuskular dan setengahnya intravena, dengan dilakukan uji kulit lebih dulu. Bila tersedia, dapat diberikan *human tetanus immunoglobulin* (HTIG) 3.000-6.000 IU intramuskular.^{1,2}

Dampak pada angka kematian

Pertanyaan yang pertama adalah “Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG dibandingkan ATS memberikan angka kematian yang lebih rendah?” Penelusuran mendapatkan 5 studi yang berkaitan yaitu, Ellis⁹ melaporkan kematian pada kasus tetanus yang diberikan ATS adalah 16,1%, sedangkan pada pemberian HTIG hanya 8%. Nation dkk¹¹ melaporkan 20 kasus tetanus yang diberi terapi HTIG, dan didapatkan 6 kematian (3%). McCracken dkk¹³ menyimpulkan ATS dan HTIG memiliki efektivitas yang sama dalam aspek mortalitas (43% vs 42%). Blake dkk¹⁴ menyimpulkan kelompok ATS dan HTIG memiliki *case fatality ratio* yang sebanding (61% vs 63,6% ; $p=0,72$). Widjaya¹⁶ mendapatkan kematian pada kelompok HTIG lebih rendah dibandingkan ATS (33,3% vs 67,7%; $p=0,045$; $OR = 3,273$, $CI = 1,008-10,621$). Dari data yang diperoleh disimpulkan bahwa HTIG memberikan angka kematian yang sama atau lebih rendah dibandingkan ATS.

Efek samping hipersensitif sistemik

Pertanyaan yang kedua adalah “Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG dibandingkan ATS memberikan reaksi hipersensitif sistemik yang lebih sedikit?” Penelusuran mendapatkan 6 studi yang berkaitan yaitu, Toogood⁸ menyimpulkan insiden reaksi sistemik pasca penyuntikan ATS 5,4%. Selain itu

juga dilaporkan dua kematian akibat reaksi hipersensitif terhadap ATS, yaitu akibat syok anafilaktik dan *acute hemorrhagic leukoencephalitis*. Freeman¹⁰ melaporkan terjadinya serum neuritis yang berakibat kelumpuhan dan gangguan sensorik anggota tubuh setelah uji kulit ATS. Sinclair dkk¹² mendapatkan pemberian ATS menyebabkan reaksi sistemik pada 11% pasien berupa adenitis, ruam, artritis, nyeri kepala, dan meringis. Nation dkk¹¹ melaporkan 20 kasus tetanus yang diberikan HTIG tidak ada yang mengalami efek samping hipersensitif sistemik. McCracken dkk¹³ tidak mendapatkan adanya efek samping pada kelompok yang mendapatkan ATS maupun HTIG pada kasus tetanus neonatorum. Forrat dkk¹⁵ menunjukkan efek samping sistemik HTIG berupa nyeri kepala 17%, lemas 4%, demam 4%, gejala gastrointestinal 12% dan gejala lain yang tidak spesifik 21%. Tidak ditemukan terjadinya reaksi anafilaksis. Dari data tersebut disimpulkan HTIG memiliki efek samping hipersensitif sistemik yang lebih ringan dibandingkan dengan ATS.

Efek samping reaksi lokal

Pertanyaan yang ketiga adalah “Pada kasus tetanus, apakah pemberian HTIG dibandingkan ATS memberikan efek samping reaksi lokal yang lebih sedikit?” Penelusuran mendapatkan 4 studi yang berkaitan yaitu, Sinclair dkk¹² mendapatkan pemberian ATS dari serum kuda menyebabkan efek samping reaksi lokal berupa indurasi dan nyeri pada 17,6% pasien. Nation dkk¹¹ melaporkan 20 kasus tetanus yang diberikan HTIG tidak ada yang mengalami efek samping reaksi lokal. McCracken dkk¹³ tidak mendapatkan adanya efek samping reaksi lokal pada kelompok yang mendapatkan ATS maupun HTIG pada kasus tetanus neonatorum. Forrat dkk¹⁵ menemukan efek samping reaksi lokal HTIG adalah nyeri 17-29%, indurasi 0-8%, pruritus 4%, dan gejala lain 33%. Dari data tersebut disimpulkan HTIG memiliki efek samping reaksi lokal yang lebih ringan dibandingkan dengan ATS.

Kesimpulan

Tidak banyak didapatkan studi yang membahas perbandingan ATS dan HTIG, namun data yang

dilaporkan telah memberi gambaran bahwa angka kematian pada penggunaan HTIG sama atau lebih rendah dibandingkan ATS. Pemberian HTIG juga memberikan risiko efek samping reaksi hipersensitif sistemik dan reaksi lokal yang lebih kecil dibandingkan ATS.

Maka pada kasus tetanus disarankan untuk memberikan HTIG sebagai pilihan utama terapi netralisasi toksin pada kasus tetanus. Pemberian ATS dilakukan hanya apabila HTIG tidak dapat diberikan pada pasien tersebut.

Daftar pustaka

1. Panduan Pelayanan Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo, 2007.
2. Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SRS, Satari HI, penyunting. Buku ajar infeksi dan pediatri tropis. Edisi ke-2. Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2008. h.322-30.
3. Cherry JD, Harisson RE. Tetanus. Dalam: Feigin RD, Demmler-Harrison GJ, Cherry JD, Kaplan SL, penyunting. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. h.1870-80.
4. Arnon SS. Tetanus. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HD, Stanton BF, penyunting. Nelson Textbook of Pediatric. Edisi ke -18. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. h.1228-30.
5. American Academy of Pediatrics. Tetanus. Dalam: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, penyunting. Red book 2006 : report on the committee on infectious diseases. Edisi ke-27. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics; 2006: h.648-53.
6. Philippine Pediatric Society. Committee on Infectious Diseases, 2002-2204. Handbook on Infectious Diseases. Edisi ke-10 Philippine Pediatric Society, Inc; 2004. h.407-14.
7. Oxford Centre of Evidence-based Medicine. Oxford Centre of Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Diunduh dari: <http://www.ebcm.net/index.aspx?0=1025> pada tanggal 10 November 2010.
8. Toogood JH. Allergic reactions to antitetanus serum. The Canad MAJ 1960; 82:907-12.
9. Ellis M. Human Antitetanus serum in the treatment of tetanus. BMJ 1963;1:1123-6.
10. Freeman AG. Human tetanus antitoxin. Brit Med J 1963;1:1738-9.
11. Nation NS, Pierce NF, Adler SJ. Tetanus: the use of

- human hyperimmune globulin in treatment. *Calif Med* 1963; 98:305-7.
12. Sinclair ISR, McCormick JSG, Clark JG. Comparative trial of three heterologous anti-tetanus sera. *J. Hyg. Camb* 1971;69:201-7.
 13. McCracken GH, Dowell DL, Marshall FH. Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globulin in tetanus neonatorum. *Lancet* 1971;1:1146-9.
 14. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM. Serologic Therapy of Tetanus in the United States 1965-1971. *JAMA* 1976;235:42-44.
 15. Forrat R, Dumas R, Seiberling M. Evaluation of the safety and pharmacokinetic profile of a new, pasteurized, human tetanus immunoglobulin administered as sham, postexposure prophylaxis of tetanus. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:298-305.
 16. Widjaya RK. Perbandingan penggunaan HTIG 500 IU dengan ATS equine 10.000 IU terhadap keluaran pasien tetanus. Tesis. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, 2007.
 17. Gibson K, Uwineza JB, Kiviri W. Tetanus in developing countries: a case series and review. *Can J Anesth* 2009;56:307-15.
 18. Stiehm ER. Standar and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatric* 1979; 63:301-19.