

**EFEK SAMPING PEMBERIAN SERUM ANTI BISA UALAR PADA
KASUS GIGITAN UALAR**

**THE SIDE EFFECT OF ANTIVENIN ADMINISTRATION IN
ENVENOMATION CASES**

Yanuartono¹

'Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
Email : yanuark@yahoo.com.

ABSTRACT

Snake-bites are the common cause of morbidity and mortality in tropical countries, especially in South East Asian countries. The number cases of snake bites were approximately 2.5 million per year, resulting in 125,000 deaths. There are about 3000 species of snakes in the world known to date, out of which 300 species are poisonous. The specific treatment of envenoming is the administration of antivenin. Treatment in a hospital emergency department or intensive care unit involves the administration of antivenin. Antivenin, also known as antivenom, may be monovalent or polyvalent. However, there are often undesirable side effects to be considered. In this review, we evaluated the side effect administration of antivenin envenomation cases. Based on the study of research results can be concluded that the adverse reactions that may arise is acute allergic anaphylactic reaction and hives are usually mild. Until now, anti snake venom serum is the most effective therapy for poisonous snake bite cases because the use of anti snake venom serum can reduce the mortality rate snakebite victims. Further research is needed on the type, dosage, route of administration of anti snake venom serum and the appropriate use of premedication to minimize the risk of side effects the use of anti snake venom serum.

Key words : snake-bites, antivenin, monovalent, polyvalent.

ABSTRAK

Kasus gigitan ular merupakan penyebab umum morbiditas dan mortalitas di negara-negara tropis, terutama di Asia Tenggara. Jumlah kasus gigitan ular diperkirakan mencapai 2,5 juta kasus per tahun, dengan angka kematian mencapai sekitar 125.000 jiwa. Sampai saat ini, terdapat 3000 spesies ular di dunia, 300 spesies diantaranya adalah ular beracun. Pengobatan spesifik pada kasus gigitan ular adalah dengan pemberian serum anti bisa ular atau antivenin. Pengobatan di Rumah Sakit maupun Ruang Gawat Darurat selalu melibatkan penggunaan serum anti bisa ular. Serum anti bisa ular atau disebut juga antivenin/antivenom, mungkin monovalen atau polivalen. Namun demikian, harus dipertimbangkan bahwa terapi dengan serum anti bisa ular biasanya menimbulkan efek samping yang tidak dikehendaki. Tulisan ini bertujuan untuk mengevaluasi efek

samping yang timbul akibat pemberian serum anti bisa ular pada kasus gigitan ular. Berdasarkan kajian hasil-hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa reaksi efek samping yang mungkin timbul adalah reaksi anafilaksis alergi akut dan urtikaria yang biasanya bersifat ringan. Sampai saat ini serum anti bisa ular merupakan terapi yang paling efektif untuk kasus gigitan ular berbisa karena penggunaan serum anti bisa ular mampu menurunkan tingkat mortalitas korban gigitan ular. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai tipe, dosis, rute pemberian serum anti bisa ular dan penggunaan premedikasi yang tepat untuk memperkecil risiko efek samping penggunaan serum anti bisa ular.

Kata kunci : gigitan ular, antivenin, monovalen, polivalen

PENDAHULUAN

Kematian dan luka akibat gigitan ular berbisa, terjadi di hampir seluruh bagian dunia, terutama di bagian dunia yang beriklim tropis (Gutiérrez, dkk., 2006 ; Brunda dan Sashidhar, 2007). Kasus gigitan ular yang dilaporkan diseluruh dunia diperkirakan mencapai 300.000 orang per tahun, dengan angka kematian mencapai 50.000 sampai 100.000 orang. Menurut Mathew dan Gera (2004), jumlah kasus gigitan ular, baik yang terdata maupun tidak terdata diperkirakan mencapai 5 juta orang per tahun, dengan angka kematian mencapai 100.000 orang. Data –data morbiditas dan mortalitas tersebut diatas hanyalah merupakan perkiraan, hal tersebut disebabkan oleh sistem pelaporan yang kurang akurat (Simpson dan Norris, 2007). Sebagai contoh, 80% korban gigitan di Afrika memanfaatkan pengobatan secara tradisional sebelum dibawa ke rumah sakit (Anonim, 2005).

Hampir semua kasus gigitan berbahaya melibatkan famili *Elapidae* (kobra, *kraits*, *mamba* dan ular laut) dan famili *Viperidae* (*rattle*, *pit vipers*, *true vipers*). Spesies yang paling banyak menggigit

dan mengakibatkan kematian di Afrika Utara adalah *Echis* sp. (*saw-scaled vipers*) (Muguti dkk., 1994), di Amerika Tengah dan Selatan adalah spesies *Bothrops asper* dan *B. atrox* (*lance-headed pit vipers*), sedangkan di Asia adalah spesies *Naja* sp. (kobra) dan *Bungarus* sp. (*kraits*) (Seneviratne dan Dissanayake, 2002).

Angka kematian akibat gigitan ular sangat tinggi di Burma, India, Philipina, Sri Langka dan Thailand (Anonim, 2005). Kasus gigitan ular di Asia tenggara biasanya terjadi pada petani padi (Simpson dan Norris, 2007), pekerja perkebunan karet, perkebunan kopi dan perkebunan lainnya, nelayan, pemelihara ular ataupun pada saat pengambilan bisa (*milking*) (Anonim, 2005; Brunda dan Sashidhar, 2007). Namun demikian, kebanyakan korban gigitan ular tidak mengetahui jenis ular yang menggigit, sehingga menimbulkan kesulitan dalam pengobatan menggunakan serum anti bisa ular (Litovitz dkk., 2000 ; Sharma dkk., 2005).

Pengobatan korban gigitan ular di Rumah Sakit atau Ruang Gawat Darurat selalu melibatkan penggunaan serum anti bisa ular (Dart dan McNally, 2001 ; Satar dkk., 2005). serum anti bisa ular atau

disebut juga antivenin/antivenom, dapat bersifat monovalen (satu jenis ular spesifik) ataupun polivalen (antibodi berasal dari beberapa jenis ular) (Dart dan McNally, 2001). Penggunaan serum anti bisa ular monovalen lebih efektif dibandingkan dengan polivalen karena lebih sedikit menimbulkan efek samping. Namun demikian, penggunaan serum anti bisa ular monovalen memerlukan identifikasi tepat terhadap jenis ular yang menggigit. Identifikasi ular pada kebanyakan kasus gigitan ular tidaklah mudah, sehingga jika identifikasi tidak dapat dilakukan, akan lebih tepat jika digunakan serum anti bisa ular polivalen (Stagg dkk., 1994).

Serum anti bisa ular atau disebut juga *antivenin/antivenom/antivenom* adalah produk biologis yang digunakan sebagai pengobatan gigitan ular berbisa (Offerman dkk., 2002). Serum anti bisa ular untuk tujuan terapi pada manusia pertama kali dibuat lebih dari seabad yang lalu oleh Calmette pada tahun 1894 (Krifi dkk., 1999). Serum anti bisa ular diproduksi dengan cara menginjeksikan sejumlah kecil bisa ular pada hewan seperti kuda (Ertem, 2004), domba (Douglas, 2001), ayam dan kelinci untuk menghasilkan antibodi terhadap bisa ular tersebut (Anonim, 2005). Sampai saat ini, serum anti bisa ular merupakan terapi yang paling efektif untuk kasus gigitan ular berbisa (Krifi dkk., 1999). Namun demikian, penggunaan serum anti bisa ular biasanya akan menimbulkan efek samping yang merugikan bagi korban (Premawardhena dkk., 1999). Dengan demikian, menekan/memperkecil munculnya efek samping dari pemberian serum anti bisa ular terhadap korban gigitan ular merupakan hal yang perlu diperhatikan.

Serum anti bisa ular terdiri dari 2 macam, yaitu serum anti bisa ular monovalen atau monospesifik dan serum anti bisa ular polivalen (Dart dan McNally, 2001). Monovalen digunakan untuk menetralisir hanya satu spesies ular (Khandelwal, dkk., 07) sedangkan polivalen digunakan untuk menetralisir berbagai macam spesies ular (Dart dan McNally, 2001). Contoh dari serum anti bisa ular monovalen adalah *Polonga-Tab* yang diproduksi oleh Sri Lanka yang berasal dari spesies ular *Russell's viper* (*Daboia russelii russelii*) (Ariaratnam dkk., 2000) . Contoh dari serum anti bisa ular polivalen adalah *polyvalent anti-snake venom serum* produksi *Haffkine, Kasauli, Serum Institute of India and Bengal* yang berasal dari 4 spesies ular paling berbahaya di India yaitu *Naja naja*, *Bungarus caeruleus*, *Daboia russelii* dan *Echis carnavatus* (Vijeth dkk., 2000) dan *Crotaline Fab* yang berasal dari 4 spesies ular di Amerika yaitu *C atrox*, *Crotalus adamanteus*, *C scutulatus scutulatus*, dan *Agkistrodon piscivorus* (Behm dkk., 2003). Serum anti bisa ular monovalen lebih tepat untuk digunakan tetapi harga per vial terlalu mahal (Sharma dkk., 2005 ; Whitehall dkk., 2007). Selain hal tersebut diatas, identifikasi spesies ular yang menggigit sering sulit dilakukan sehingga lebih banyak digunakan Serum anti bisa ular polivalen (Premawardhena dkk., 1999).

Menurut Takeshita dkk. (2003), penggunaan Serum anti bisa ular antivenin untuk korban gigitan ular masih diperdebatkan karena antara risiko kerugian dan keuntungan dari penggunaan serum anti bisa ular masih belum jelas. Hal tersebut disebabkan karena banyak efek samping yang timbul

setelah pemberian serum anti bisa ular (Bentur dkk., 2004). Penggunaan serum anti bisa ular monovalen lebih aman dan efektif karena dengan cepat memperbaiki kondisi korban (Dart dan McNally, 2001), sedangkan menurut Oefferman dkk. (2002), keberhasilan penggunaan serum anti bisa ular polivalen lebih banyak ditunjukkan melalui penelitian pada hewan percobaan, sedangkan keberhasilan pada manusia masih belum pasti. Banyak publikasi merekomendasikan pemberian dosis serum anti bisa ular untuk terapi, akan tetapi banyak praktisi medis yang menunda pemberian atau menurunkan dosis yang dianjurkan (Satar dkk., 2005). Hal tersebut disebabkan oleh ketakutan akan bahaya efek samping yang ditimbulkan (Chippaux, dkk., 2002). Hasil – hasil penelitian yang lain juga banyak melaporkan efek samping yang ditimbulkan akibat pemberian serum anti bisa ular. Bahkan dalam penelitian Moran dkk. (1998), kematian dapat disebabkan oleh reaksi anafilaksis akibat pemberian serum anti bisa ular pada korban gigitan ular. Oleh sebab itu, menurut Isbister (2006), pada kasus gigitan ular yang menunjukkan gejala klinis ringan, tidak dianjurkan untuk menggunakan serum anti bisa ular untuk terapi. Meskipun banyak penelitian yang menuliskan efek samping yang merugikan, namun sampai saat ini, serum anti bisa ular merupakan terapi yang paling efektif untuk kasus gigitan ular berbisa, terutama pada kasus gigitan ular yang parah (Krifi dkk., 1999). Menurut Warrell (2005), pada kasus gigitan ular yang parah, bukti – bukti menunjukkan bahwa pemberian serum anti bisa ular lebih menguntungkan dibandingkan dengan efek samping yang ditimbulkannya. Bahkan

menurut penelitian Ariaratnam (2000), Shaw dan Hosalkar (2002), Chippaux dkk. (2002), Soh dan Rutherford (2006), penggunaan serum anti bisa ular mampu mengurangi risiko komplikasi dan menurunkan tingkat mortalitas korban gigitan ular. Tingkat penurunan mortalitas karena penggunaan serum anti bisa ular juga ditunjukkan oleh penelitian penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sri Lanka oleh Premawardhena dkk. (1999) dan Kularatne (2000).

Menurut Roberts dan Otten (2002), indikasi umum pemberian serum anti bisa ular tergantung pada progresi luka, derajad keparahan lokal dari luka gigitan dan abnormalitas koagulasi sistemik. Menurut Premawardhena dkk. (1999) dan Ariyaratnam dkk. (2000), serum anti bisa ular , baik monovalen maupun polivalen, keduanya dapat menimbulkan efek samping yang tidak dikehendaki. Efek samping yang sering timbul pada penggunaan serum anti bisa ular adalah reaksi hipersensitivitas (Jurkovich dkk., 1988), *serum sickness* yang ditandai dengan demam, *rash*, *arthralgia* dan *myalgia* (Jurkovich, dkk., 1988 ; Dart dan McNally, 2001; Fry, dkk., 2003; Isbister, 2006), urtikaria (Fan dkk., 1999; Dart, dkk., 2001), anafilaksis (Moran dkk., 1998; Fan dkk., 1999; Bentur dkk., 2004), hipotensi (Dart dan McNally, 2001; Warrel, 2005), reaksi alergi (Isbister, 2006), pruritis, dispns akut dan bronkospasmus (Blaylock, 2004). Namun demikian, efek samping yang timbul tersebut tergantung dari tipe serum anti bisa ular (Ariaratnam, 2000), dosis (Agarwal dkk., 2005; Isbister, 2006) rute dan waktu pemberian (Anonim, 2005).

Banyak metode telah digunakan untuk

mengurangi timbulnya efek samping penggunaan serum anti bisa ular seperti reaksi hipersensitivitas, *serum sickness* yang ditandai dengan demam, *rash*, *arthralgia* dan *myalgia*, urtikaria, anafilaksis, hipotensi, reaksi alergi, pruritis, dispnu akut dan bronkospasmus (Fan dkk., 1999; Dart dan McNally, 2001). Penggunaan premedikasi seperti adrenalin, anti histamin dan hidrokortison sering direkomendasikan untuk mengurangi efek samping penggunaan serum anti bisa ular, meskipun bukti – bukti secara ilmiah belum dapat dipastikan (Soh dan Rutherford, 2006). Menurut Premawardhena dkk. (1999), penggunaan histamin ditujukan untuk mencegah keluarnya histamin akibat penggunaan serum anti bisa ular. Namun demikian, menurut Fan dkk. (1999), penggunaan antihistamin untuk menekan reaksi efek samping yang timbul tidaklah efektif.

Demikian pula manfaat penggunaan hidrokortison untuk mengurangi efek samping penggunaan serum anti bisa ular masih menjadi perdebatan. Menurut Premawardhena dkk. (1999), hidrokortison kurang bermanfaat karena butuh waktu yang lama untuk menimbulkan reaksi, sedangkan kasus gigitan ular memerlukan reaksi pengobatan yang cepat. Isbister (2006) tidak merekomendasikan penggunaan premedikasi seperti adrenalin, anti histamin dan hidrokortison pada kasus gigitan ular kecuali jika muncul gejala *serum sickness* pada hari ke 5 sampai 10 setelah pemberian serum anti bisa ular. Pemberian hidrokortison oral juga direkomendasikan jika serum anti bisa ular yang diberikan lebih dari 25 ml. Penelitian yang dilakukan oleh Seneviratne and

Dissanayake (2002), sebagai profilaksis, histamin dan hidrokortison sama sekali tidak mengurangi efek samping yang muncul. Meskipun demikian, penggunaan adrenalin sebagai profilaksis sebelum pemberian serum anti bisa ular akan menekan efek samping (Sutherland, 1992; Premawardhena dkk., 1999).

Banyak penelitian yang menuliskan efek samping yang ditimbulkan, seperti hipersensitivitas, *serum sickness* yang ditandai dengan demam, *rash*, *arthralgia* dan *myalgia*, urtikaria, anafilaksis, hipotensi, reaksi alergi, pruritis, dispnu akut dan bronkospasmus. Namun demikian sampai saat ini, serum anti bisa ular merupakan terapi yang paling efektif untuk kasus gigitan ular berbisa karena penggunaan serum anti bisa ular mampu menurunkan tingkat mortalitas korban gigitan ular. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai tipe, dosis, rute pemberian serum anti bisa ular dan penggunaan premedikasi yang tepat untuk memperkecil risiko efek samping penggunaan serum anti bisa ular.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, R., Aggarwal, A. N., Gupta, D., Behera, D., Jindal, S. K. 2005. Low dose of snake antivenom is as effective as high dose in patients with severe neurotoxic snake envenoming. *Emerg. Med. J.* 22:397-399
- Anonim. 2005. World Health Organization (WHO) : *Guidelines for the Clinical Management of Snake bite in the South-East Asia Region.* SEAMEOTROP MED –Regional Centre for Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand.

- Ariaratnam, C. A., Sjostrom, L., Raziek, Z., Kularatne, S. A. M., Arachchi, K. R. W. K., Sheriff, M. H. R., Theakston, R. D. G., Warrell, D. A. 2000. An open randomised comparative trial of two antivenoms for the treatment of envenoming by Sri Lankan Russell's viper (*Daboia russelii russelii*). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 95; 74-80.
- Behm, M. O., Kearns, G. L., Offerman, S. R., Bush, S. P., Clark, R. F. 2003. Crotaline Fab Antivenom for Treatment of Children With Rattlesnake Envenomation. *Pediatrics*, 2003; 112(6): 1458 - 1459.
- Bentur, Y., Raikhlin-Eisenkraft, B., Maya Galperin, M. 2004. Evaluation of antivenom therapy in *Vipera palaestinae* bites. *Toxicon*, July: 53-57.
- Blaylock, R. 2004. Epidemiology of snakebite in Eshowe, KwaZulu-Natal, South Africa. *Toxicon* 43 : 159–166.
- Brunda, G., Sashidhar, R. B. 2007. Epidemiological profile of snake-bite cases from Andhra Pradesh using immunoanalytical approach. *Indian J Med Res* 125, May, 661-668.
- Chippaux, J. P., Rage-Andrieux, V., Le Mener-Delore, V., Charrondiere, M., Sagot, P., Lang, J. 2002. Epidemiology of snake envenomations in northern Cameroon. *Bull Soc Pathol Exot*. 95 (3): 184-7.
- Dart, R. C., McNally, J. 2001. Efficacy, safety and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med*; 37: 181–188.
- Douglas, P. 2001. New Antivenin Safer, Fewer Adverse Effects. *Emergency Medicine News*: Volume 23 (3): 55
- Ertem, K. 2004. Venomous Snake Bite in Turkey : First Aid and Treatment *Eur J Gen Med*; 1(4): 1-6.
- Fan, H. W., Marcopito, L. F., Cardoso, J. L. C., França, F. O. S., Malaque, C. M. S., Ferrari, R. A., Theakston, R. D. G., Warrell D. A. 1999. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *B. M. J.* ; 318:1451-1452
- Isbister, G. K. 2006. Snake bite: a current approach to management. *Aust Prescr*; 29 :125–9.
- Jurkovich, G. J., Luterman, A., McCullar, K., Ramenofsky, M. L., and Curreri, P. W. 1988. Complications of Crotalidae antivenin therapy. *J Trauma* ; 28 (7):1032-7.
- Khandelwal, G., Katz, K. D., Brooks, D. E., Gonzalez, S.M., Ulishney, C. D. 2007. Naja Kaouthia: two cases of Asiatic cobra envenomations. *J Emerg Med*; 32 (2):171-4.
- Krifi, M. N., El Ayeb, M., Dellagi, K. 1999. The Improvement and Standardization of Antivenom Production in Developing Countries : Comparing Antivenom Quality, Therapeutical Efficiency, and Cost. *J. Venom. Anim. Toxins* vol.5 n. 2 Botucatu.
- Kularatne, S. A. M. 2000. Reactions to snake venom antisera: study of pattern, severity and management at General Hospital, Anuradhapura. *Sri Lanka Journal of Medicine*; 9 : 8-13.
- Litovitz, T. L., Klein-Schwartz, W., White, S., Cobaugh, D. J., Youniss, J., Omslaer, J. C. 2001. 2000 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med*;19 : 337 - 395.

- Mathew, J.L., Gera, T. 2004. Ophitoxaemia (venomous snake bite). <http://www.priory.com/med/ophitoxaemia.htm>.
- Moran, N. F., Newman, W. J., Theakston, R. D. G., Warrell, D. A., Wilkinson, D. 1998. High incidence of early anaphylactoid reaction to SAIMR polyvalent snake antivenom. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* : 92, 69-70.
- Muguti, G. I., Maramba, A., Washaya, C. T. 1994. Snake bites in Zimbabwe: a clinical study with emphasis on the need for antivenom. *Cent Afr J Med.* Apr ; 40 (4) : 83-8.
- Offerman, S. R., Bush, S. P., Moynihan, J. A., Clark, R. F. 2002. Crotaline Fab Antivenom for the Treatment of Children With Rattlesnake Envenomation *Pediatrics* Vol. 110 No. 5, 968-971.
- Premawardhena, A. P., de Silva, C. E., Fonseka, M. M. D., Gunatilake, S. B., de Silva, H. J. 1999. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised placebo controlled trial. *British Medical Journal* ; 318: 730-3.
- Roberts, J. R., Otten, E. J. 2002. *Snakes and other reptiles*. In: Goldfrank's toxicologic emergencies. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, dkk., editors. 7th ed. US: McGraw Hill Professional: 1152 – 1572.
- Satar, S., Kacioglu, O., Sebe, A. 2005. An Unusual Localization of Snakebite Treated without Antivenin: Case Report. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, Vol. 72 No. 2 March.
- Seneviratne, U., and Dissanayake, S. 2002. Neurological Manifestations of Snake Bite in Sri Lanka. *Journal of Postgraduate Medicine*, Vol. 48, Issue 4, 2002 : 275-279.
- Sharma, N., Chauhan, S., Faruqi, S., Bhat, P., Varma, S. 2005. Snake envenomation in a north Indian hospital. *Emerg Med J*; 22 : 118-20.
- Shaw, B. A., Hosalkar, H. S. 2002. Rattlesnake Bites in Children: Antivenin Treatment and Surgical Indications. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 4 : 1624 -1629.
- Simpson, I. D., Norris, R. L. 2007. Snakes of medical importance in India: is the concept of the "Big 4" still relevant and useful?. *Wilderness Environ Med. Spring*; 18 (1) : 2-9.
- Soh, S.Y., Rutherford, G. 2006. Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: Should s/c Adrenaline, Hydrocortisone or Antihistamines be used as Premedication for Snake Antivenom?. *Journal of Tropical Pediatrics*. 52 (3):155-157.
- Stagg, S., Schweiss, D. A., Sy, G., Folger, H. S. 1994. Cobra problem: Pharmacokinetics of Snake Bites [On-line]. Available FTP: Hostname: www.engin.umich.edu Directory: /~cre/web_mod/cobra/avenom.htm
- Sutherland, S. K. 1992. Antivenom use in Australia: premedication, adverse reactions and the use of venom detection kits. *Med JAust*; 157 : 7345.
- Takeshita, T., Yamada, K., Hanada, M., Oda-Ueda, N. 2003. Case Report Extraocular Muscle Paresis Caused by Snakebite. *Kobe J. Med. Sci.*, Vol. 49, No. 1, 11-15.
- Vijeth, S. R., Dutta, T. K., Shahapurkar, J., Sahai, A. 2000. Dose and frequency of Anti Snake Venom Injection in treatment of *Echis Carinatus* (Saw scaled Viper) Bite. *J. Assoc Phy India*; Vol 48 No 2 : 187 – 191.

Warrell, D. A. 2005. Clinical review Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. *B.M.J.*; 331:1244-1247.

Whitehall, J. S., Yarlini, M., Arunthathy, M., Varan, M., Kaanthan, M., Isaivanan M., Vanprasath, M. 2007. Snake bites in north east Sri Lanka. *Rural and Remote Health* 7 (online) : 751.