

PERANAN PLASMAFARESIS PADA KERACUNAN BISA ULAR TIPE NEUROTOKSIK (STUDI KASUS DI RSCM JAKARTA)

Agus Sumedi

Universitas Islam Sumatera Utara
Jl. Sisingamangaraja-Teladan, Medan
agus.sumedi@fk.uisu.ac.id

Abstract

Female 19-year old with severe general neuromuscular, admitted in intensive care unit with respiratory failure. He suffer from snake bite during night sleeping 2 hours before arrived in emergency unit of RSCM hospital. In early after snake bite, patient complained nausea, dizziness, limb parasthesia then felt uncomfortable eyesight. During observation in emergency unit anti venom serum (AVS) was given immediately 2 vial (10 ml) in 250 ml normal saline for an hour and then 2 vials in 250 normal saline in 3 hours, but about 3 hours post bitten, patient suffer from ptosis, ophthalmoplegia and quadriplegia, respiratory shortness followed by respiratory arrest. We diagnosed it as respiratory failure and neuromuscular paralytic ec. snake venom intoxication. After intubation and second dose AVS, patient moved to ICU for mechanical ventilation support and further treatment. We did CVVHDF for three days, AVS scheduled 6 vials in 24 hours for 6 days. Until 7 days stay in ICU there were neuromuscular improvement but not progressively and patient still on ventilator. Plasmapheresis then performed at 8th and 12th day in ICU. Weaning process going on smoothly and patient extubated at 14th day. Patient discharged from ICU at 16th day with fully aware, normal heart rate and blood pressure and score muscle strength is 4 until 5. We concluded that the neurotoxin venom in this case destructed vesicles presynaptic of nerve terminal make resistant to AVS and neostigmin. We suspect this patient was exposed to high dose and more toxic venom where released continuously from bite site tissue or lymph circulation to blood and threaten recovery process. Plasmapheresis improve neuromuscular and sympathetic overactivity significantly and decrease length of stay in ICU.

Keywords: *Plasmapheresis, neuromuscular, snake bite*

1. PENDAHULUAN

Terdapat 300 spesies ular berbisa dari 3000 spesies ular di dunia dengan kasus 100.000 kematian pertahun. Ular berbisa dapat mematikan melalui venom (bisa) yang bersifat neurotoksik, hematotoksik, sitotoksik dan kardiotoxik.

Famili Elapidae yang meliputi ular Kobra, Krait memiliki venom yang bersifat neurotoksik sedangkan famili Viperidae meliputi bermacam-macam ular Viper memiliki venom yang bersifat hematotoksik (David, 2010; Tibbals, 2014; Yanuartono, 2008).

Di Indonesia beberapa ular yang terkenal berbahaya dari famil Elapidae adalah King Kobra (*Ophiopagus Hannah*), Kobra (*Naja sputatrik*), Weling (*Bungarus candidus*), Welang (*Bungarus fasciatus*) dan dari family Viperidae: Malayan Pit Viper (*Calloselasma rhodostoma*), Viper Ruselli

(*Daboia russelii siamensis*), Viper lainnya (Tibbals, 2014; Yanuartono, 2008).

Venom neurotoksin bekerja pada presinaps atau postsinaps motor end plate pada berbagai neuron termasuk yang mempersarafi system penglihatan, alat gerak dan otot pernafasan sedangkan venom hematotoksik bekerja dengan mempengaruhi sistem anitikoagulan dan prokoagulan dengan manifestasi klinik berupa perdarahan atau *disseminated intravascular coagulation* atau trombositopenia. Beta bungarotoksin, adalah suatu fosfolipase A2 dari venom ular Krait (>20%) dari protein yang terkandung dalam venom yang paling neurotoksik menyebabkan gagalnya neurotransmisi dalam dengan merusak vesikel pada presinaps, menimbulkan gejala klinis optalmoplegi, ptosis, dispagia, qudraplegi dan kelumpuhan otot

RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018

<http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM>

REVISED: 8 SEPTEMBER

ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

pernafasan. Kelumpuhan ini resisten terhadap terapi anti venom dan antikolinesterase dan pemulihan berlangsung lama (Nirthanan, 2003; Bawaskar, 2015).

Dengan cara yang berbeda alfa bungarotoksin umumnya berasal dari venom ular Kobra, menyebabkan kelumpuhan dengan berikatan pada reseptor asetikolin postsinaps *neuro-muscular junction* dan respon dengan terapi anti bisa ular dan antikolinesterase sehingga pemulihan lebih cepat (David, 2010; Tibbals, 2014; Bhattacharya, 2007).

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi beratnya intoksikasi, antara lain jenis ular, usia, ukuran, makanan, dosis dan venom, lokasi gigitan, immunitas korban, dan lamanya waktu mendapatkan intervensi medis. Pemulihan paralitik neurotoksin presinaps tergantung kepada regenerasi jaringan saraf dan dapat lebih lama dipengaruhi waktu, dosis, potensi terapi anti venom dan interaksi toksin dengan sistem limfa (David, 2010; Bawaskar, 2015; Ahmad, 2014; Helden, 2014).

2. KASUS

Seorang wanita umur 19 tahun digigit ular saat tidur malam hari di rumah kediamannya di Jakarta. Diketahui ular tersebut belang hitam-putih dengan panjang lebih kurang 1 meter dengan bekas gigitan pada jari tengah kaki kiri tanpa disertai nyeri dan pembengkakan yang bermakna. Satu jam kemudian pasien mengeluh pusing, mual dan kesemutan pada kedua kaki. Berikutnya mulai timbul rasa tidak nyaman pada kedua mata disertai gangguan penglihatan dan sulit menelan.

Dua jam setelah gigitan pasien mendapat pertolongan medis di unit gawat darurat RSCM berupa perawatan luka, anti tetanus toxoid, antibiotika dan pemberian SABU (serum anti bisa ular) 2 vial dalam 250 ml NaCl 0.9% dilanjutkan 2 vial dalam 250 ml NaCl 0.9% melalui infus per 3 jam. Dalam masa observasi mulai dirasakan kelemahan pada anggota gerak atas dan bawah, gangguan penglihatan dan menelan bertambah berat. Pada jam ke-2 masa observasi timbul *ptosis, ophthalmoplegi, kelumpuhan tungkai* disertai gerakan pernafasan yang semakin lemah

dan akhirnya pasien mengalami henti nafas. Tekanan darah 140/90 mmHg, denyut nadi 120x/menit, pupil dilatasi dengan refleks cahaya negatif.

Dilakukan intubasi dan bantuan ventilasi mekanik, dan selanjutnya pindah ke ruang rawat ICU dengan diagnose *Gagal Nafas Akut dan Kelumpuhan neuromotorik ec. Intoksikasi Bisa Ular Suspect Tipe Neurotoksik*.

Perawatan ICU diawali dengan ventilasi mekanik mode SIMV 12 PC 15, PEEP +5, FiO₂ 40 %, infus SABU 2 vial/3 jam/hari dan stabilisasi hemodinamik dengan sedasi-analgetik, beta bloker (bisoprolol) dan antiaritmia amiodaron infus. Dilakukan CRRT (mode CVVHDF, blood flow 90-100 ml/menit, fluid replacement 500 ml/jam, dialisat 500 ml/jam, fluid remove 50 ml/jam) pada hari pertama selama 9 jam dan yang kedua selama 8 jam karena sistem mengalami clotting. CVVHDF dilanjutkan selama kurang lebih 24 jam pada hari ketiga.

Terdapat fluktuasi hipertensi dan takikardi sejak awal perawatan ICU dan dikendalikan dengan sedasi, analgetik, antihipertensi per drip dan beta bloker bisoprolol.

Amiodaron diberikan karena adanya paroksismal atrial fibrilasi pada 3 hari pertama perawatan ICU. Luka bekas gigitan berbentuk 2 titik yang disertai warna kehitaman pada kulit sekitarnya tanpa adanya pembengkakan, perdarahan dan tanda-tanda nekrosis (intoksikasi lokal).

Pemberian methyl prednisolone injeksi 4x250 mg dan antibiotik topikal mata ditujukan untuk optalmoplegi neurotoksik dan keratitis optalmikus. Pada hari perawatan -2, kesadaran pasien mulai pulih ditandai dengan adanya upaya menggerakkan kelopak mata menurut perintah, pupil masih dilatasi dengan refleks cahaya mulai positif.

Hasil laboratorium Hb, APTT, PTT, Fibrinogen dan D-dimer tidak menunjukkan tanda-tanda perdarahan atau gangguan koagulasi. Kekuatan otot motorik alat gerak atas : bawah mulai timbul pada hari perawatan ke-3 dengan skor 2-1-1-1 : 2-1-1-1, dan secara bertahap meningkat kemudian mengalami perlambatan dan

RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018
	REVISED: 8 SEPTEMBER	

sebahagian menurun menjadi 2-1-1-1 : 3-2-2-2 pada hari perawatan ke-7. Pemulihan kekuatan otot ini terkesan lambat sehingga dicoba diberikan antikolinesterase neostigmin drip selama 2 hari tetapi tidak ada respons.

Pada hari ke-8 dan 12 dilakukan tindakan plasmafairesis dengan menarik cairan plasma 2200 ml yang digantikan dengan 2000 ml albumin 5 %. Mode of ventilation yang dimulai dengan SIMV 12 PC 14, PEEP 5 FiO₂ 40% sempat dicoba untuk weaning pada awal minggu ke-2 dan tidak berhasil. Dua hari setelah plasmafairesis yang ke-

2, weaning ventilator berjalan lancar. Kekutan otot motorik meningkat bermakna. Refleks batuk dan menelan mulai optimal. Pada hari ke-14 perawatan ICU, setelah melewati tahapan *spontaneous breathing trial* (SBT) beberapa jam kemudian pasien berhasil di ekstubasi. Takkikardi dan hipertensi membaik menuju nilai normal, pasien bernafas spontan dengan oksigen 3-4 L/menit pace mask menghasilkan analisa gas darah relatif normal dan pasien dipindahkan ruang rawat biasa pada hari perawatan ICU ke-16.

Tabel 1. Follow up dan terapi penyokong hari ke-1 hingga hari ke-7

Aspek	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7
GCS	EpMpVett	EpMpVett	E3MpVe	E4MpVett	E4MpVe	E4NpVet	E4MpVe
Tek Darah	<u>130-180</u> 100-120	<u>120-185</u> 100-120	tt <u>140-180</u>	<u>130-180</u> 90-100	tt <u>140-180</u>	t <u>150-180</u>	tt <u>140-160</u>
HR	100-	95-120	90-	80-120	80-100	90-110	80-90
Mode of ventilaton	130 SIMV 12	SIMV12PC 14	110 80 -100	SIMV 12 PC 12	100-120 SIMV	90-110 SIMV12	80-110 SIMV
Volume tidal	PC 14	PEEP 5	SIMV12	PEEP5	12	PC14	12PC12
spont	PEEP 5	40%	PC14pee	-	PC12	PEEP5	PEEP5
Ptosis	40%	-	p5	-	PEEP5	< 50	40%
Pupil dilatasi	-	-	-	++/++	-	-	50- 100
Ref cahaya	-	+++ / ++	-	+	-	++ / ++	-
Gerakan bola mata	++++ / ++	+	+++ / +	+/+	+/+	-	+++ / ++
Babinski	+++	++	++	4 arah lemah	-	+/+	-
Kekuatan otot ektr. atas/bwh	- / fiksasi	lemah minimal	+/+ 2 arah	+/+ 2111 3332	+/+ belum optimal	N belum optimal	+/+ N
Hb	-	-	-	-	-	-	-
Leukosit	<u>0000</u>	<u>1000</u>	<u>2111</u>	-	<u>3111</u>	<u>2111</u>	<u>2111</u>
Trombosit	0000	1000	2111	10	4332	3332	3222
AGD	-	-	-	10.600 288.000	-	-	-
Na/K	10.6 17.000	-	10 11.700	7.43/29/2 26/	-	-	11.4 16.700
PTT/APTT	340.000	-	297.000	-	-	-	389.000
D-Dimer	7.25/51/1	7.38/39/1	-	0.7/21/98	7.46/30/	-	7.59/21/
Fibrinogen	45	73	-	-	198	-	209
U/Cr	-5/21/97	1/23/98	130/2.9	-	-	-	1.1/21/9
2v SABU dim	136/4.4	131/3.9	-	11.6/41.6	0.2/24/9	-	8
250 cc	-	-	11.5/40	0.2	8	-	-
NaCl 0.9 %	12/35	12/39	-	305	135/3.7	-	-
CVVHDF	-	0.6	-	-	-	-	10.6/26
CVVP	-	432	-	-	-	-	-
Balans cairan	13/0.3	-	-	2	0.5	-	31/0.5
Kumulatif	2 v/6jam(3x)	2 v/3jam(3x)	2v/6jam (3x) 24 jam	vial/6jam	185	2 vial/6jam	-
	9 jam 6	8 jam 6-12 +1130 cc	7-12 -570 cc	5-8 -637 cc	2 vial/6jam	-	-
	-	-	-	-	-	5-12 -5 cc	4-10 -1259 cc
	-	-	-	-	5-11 -550cc	-	-

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

Tabel 2. Follow up dan terapi penyokong hari ke-8 hingga hari ke-14

Aspek	H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13	H-14
Kes	CM	CM	CM	CM	CM	CM	CM
GCS	E4MpVe	E4MpVe	E4MpVe	E4MpVe	E4MpVe	E4MpVe	E4MpV
Tek Darah	tt	tt	tt	tt	tt	tt	5
	<u>110-140</u>	<u>110-180</u>	<u>110-140</u>	<u>110-150</u>	<u>100-140</u>	<u>110-140</u>	<u>100-</u>
HR	60-100	60-100	70-90	80-90	60-80	70-90	<u>130</u>
Mode of ventilatio	90-100	100-110	95-110	100-110	90-110	90-110	60-80
n	SIMV8	SIMV6	PS 8	SIMV10	SIMV8	PS 8	90-100
Volume tidal	PC12	PC12		PC 12	PC12	PEEP 5	<u>Ekstub</u>
N.Spont (ml)	PS 12	PS 12		PS 8	PS 8	40%	<u>asi</u>
			200-300				
Ptois	50-100	200-300	<u>-/-</u>	200-300	300-400	300-400	
Kekutan otot	<u>+/+</u>	<u>+/+</u>	<u>3322</u>	<u>-/-</u>	<u>-/-</u>	<u>-/-</u>	>400
	<u>3322</u>	<u>3322</u>	4432	<u>3322</u>	<u>3322</u>	<u>4433</u>	<u>-/-</u>
Hb	4322	4332	11	3332	4432	4433	<u>5444</u>
Leukosit	-	10	20.000	-	9.9	-	5444
PCT	18.000	32.000	-	27.000	20.000	17.500	9.6
Trombosit	-	0.74	395.000	-	-	-	17.000
AGD	-	300.000	7.45/32/				-
	7.49/25/	7.44/30/	181	7.49/33/	7.49/33/	7.41/31/	
Na/K	220	236	1/23/98	180	180	163	7.46/3
PTT/APTT	-	-		3/26/98	3/26/98	-	2/
D-Dimer	2.1/22/9	2.3/20/9			144/3.7	1.5/21/9	160/0.
Fibrinogen	8	8			12.7/84	6	4/
U/Cr	135/-				289		
Laktat	-		32/0.5		0.1		23/97
Plasmafaresis	-				38/0.3		
CVV	-						
Balans Kumulatif	29/0.4				Plasma		
	0.9		7-11		Faresis		
	Plasma		-2951cc	6-11	II		
	faresis I			-2302 cc	6-12		
	8-12	6-9			-1748 cc	5-10	6-8
	-1771cc	-2625 cc				-994 cc	-3 cc

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

Tabel 3. Efek simpatis venom dan terapi

Hari	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Perawat																
n																
Sistolik tertinggi	180	185	180	180	180	180	160	14	18	14	15	14	14	13	14	14
Diastolik tertinggi	120	120	100	120	120	120	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H R	2.5	5	5	5	5	5	5	10	11	0	0	0	0	0	0	0
tertinggi	-	-	1	1	1	3	5	0	0							
Terapi :	-	-	-	-	-	5	10			5	5	5	5	5	5	5
Bisoprolol								5	5	-	-	-	-	-	-	-
Perdipin								3	-	5	5	5	-	-	-	-
Amlodipin								10	5							

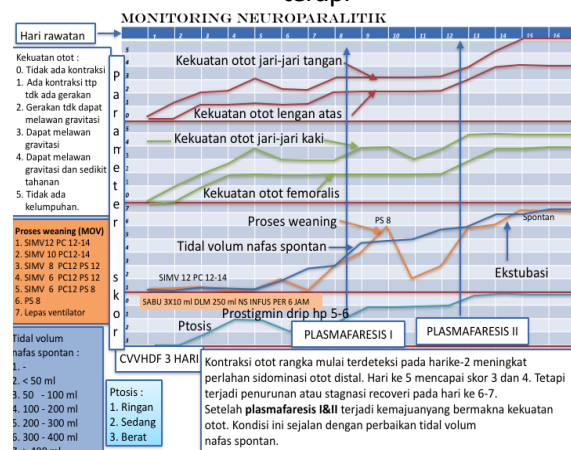
Post ekstubasi pasien bernafas spontan dengan oksigen pace mask 3- 6 L/menit dan menghasilkan AGD yang relative normal. Tekanan darah dan laju jantung secara bertahap menuju normal. Terdapat gangguan psikologis berupa cemas, mimpi buruk dan waham dan diatasi dengan terapi haloperidol dan membaik dalam 2 hari. Pasien dipindahkan keruang rawat biasa dengan kondisi sadar penuh, dapat beraktifitas dan berjalan kaki dengan bantuan. Setelah 3 hari perawatan diruang rawat bedah pasien dipulangkan untuk selanjutnya rawat jalan (Gambar 1.)

3. PEMBAHASAN

Berdasarkan riwayat gigitan yang terjadi malam hari oleh ular belang hitam putih dengan ukuran lebih kurang meter, bekas gigitan dan adanya tanda-tanda keracunan sistemik awal yaitu nausea, sakit kepala dan gangguan penglihatan ringan, dapat diduga ini adalah gigitan ular berbisa spesies Bungarus c, famili Elipidae. Dalam waktu 3jam sejak gigitan timbul ptosis, optalmoplegi, kudriplegi diikuti kelumpuhan otot pernafasan walaupun telah mendapat serum anti bisa ular (SABU) sehingga harus dilakukan intubasi dan bantuan ventilasi mekanik (ventilator). Berdasarkan gejala diatas ditambah dengan tidak adanya tanda-tanda perdarahan lokal maupun sistemik, pembengkakan, nyeri hebat, nekrosis pada luka bekas gigitan mengesankan keracunan yang terjadi pada kasus ini disebabkan venom tipe neurotoksik (David, 2010; Huang, 2013; Pillai, 2012; Berger, 1989; Azad, 2013; Vinod, 2013).

Ular Krait/Bungarus (Ular Welang, Weling). Ular jenis Bungarus berukuran 80-160 cm (Weling), 110-215 cm (Welang), biasanya menggigit malam hari saat korban tidur. Dari literature diketahui venom bersifat neurotoksik yang bekerja pada presinaps *motor end plate* dimana pada awalnya memacu pelepasan asetilkolin kemudian merusak vesikel presinaps sebagai tempat produksi asetilkolin sehingga tidak terjadi neurotransmisi. Ikatan toksin pada vesikel bersifat *irreversible* sehingga mengakibatkan paralisis yang lama karena pemulihan bergantung kepada regenerasi saraf (Ahmad, 2014; Huang, 2013; Berger, 1989; Prasarnpun, 2005).

Gambar 1. Grafik hubungan neuromparalitik dan terapi



Ular Krait mempunyai taring pendek yang panjangnya kira-kira 3 mm maka venom yang diinjeksikan hanya mencapai jaringan kulit atau

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

bawah kulit sehingga absorpsi dan manifestasi klinis lebih lambat.

Pada studi *klinik retrospektif* melibatkan 210 pasien yang digigit ular Krait spesies *Bungarus caeruleus* di Sri Lanka, memerlukan ventilator bervariasi antara *12 jam – 29 hari* (Prasarnpun, 2005).

Absorpsi venom dari intramuskular adalah proses yang lambat yang memerlukan waktu 72 jam, dilain pihak Riviere dkk menemukan dalam 1 jam venom tidak ditemukan lagi intramuscular, sementara yang berada didalam sirkulasi hanya 25%. Diduga sebahagian besar venom telah diabsorpsi ke dalam sirkulasi limfa atau jaringan interstisial. Hipotesa ini sejak lama telah diketahui oleh Barnest dan Trueta tetapi belum ada petunjuk yang menyatakan berapa lama toksin tersebut kembali kedalam sirkulasi darah (Bawaskar, 2015; Helden, 2014; Prasarnpun, 2005; Hung, 2010).

Seperti yang diketahui bahwa pembuluh limfa memiliki katup satu arah tidak memiliki sistem pompa sehingga alirannya lambat. Aliran limfa tergantung dari beberapa faktor yaitu : pulsasi arteri, fluktuasi tekanan vena sentral dan kontraksi otot rangka (Ahmad, 2014; Helden, 2014).

Faktor lain yang mungkin membuat adanya variasi gejala klinis (berat dan lamanya paralitik) variasi toksisitas venom antar spesies, geografi, makanan dan musim (Bhattacharya, 2007; Kuch, 2011). Pasien ini telah mendapat SABU antara 2-3 jam setelah gigitan sebelum timbul paralitik. Kemungkinan pertamakarena sebahagian toksin lebih dahulu mencapai presinaps neuron terminal sebelum berinteraksi dengan SABU, sedangkan telah diketahui SABU tidak dapat menetralsisir toksin yang telah berikatan dengan presinaps neuron. Kemungkinan kedua, imunoreaktif antibodi SABU lemah (protein Ab tidak identik dengan protein Ag) sehingga tidak dapat berikatan dengan baik dengan antigen toksin venom atau cenderung mengalami disosiasi setelah berikatan.

SABU buatan Biofarma Indonesia diproduksikan dari venom ular Krait yang diwakili spesies *Bungarus fasciatus*, sedangkan kasus ini disebabkan gigitan ular *Bungarus candidus* memperkuat kemungkinan berperannya faktor imuno-reaktif antibody SABU.

Sementara hampir semua literatur menyebutkan bahwa variasi komponen venom ular sangat tinggi antar spesies.

Spesies yang berbeda atau populasi yang berbeda dalam spesies yang sama selain menimbulkan neuroparalitik yang resisten, juga dapat menyebabkan hiponatremia, hiperkalemia, edem paru, gagal ginjal, hipertensi berat dan kerusakan otot jantung dan *aritmia yang mematikan* (mengandung komponen kardiotoxik, sitotoksik).

Kekuatan racun ular Krait/Bungarus 10 kali kekuatan racun ular Kobra. Efek neuro-paralitik dapat menyebabkan gagal nafas yang mematikan bila tidak mendapat bantuan ventilasi mekanik. Efek otonom dapat bermanifestasi takikardi dan hipertensi atau ventrikel takikardi karena kerusakan miokard (Bawaskar, 2015; Pillai, 2012; Vinod, 2013; Agarwal, 2006; Law, 2014).

Menurut guideline WHO 2010 tentang penatalaksanaan gigitan ular, keracunan berat bisa ular ditandai dengan: *teridentifikasi sebagai ular yang berbahaya, pembengkakan lokal meluas cepat, nodul limfa membesar lebih dini, gejala sistemik cepat muncul, perdarahan spontan dini, urine berwarna coklat tua/hitam* (David, 2010). Pasien ini mengalami henti nafas 3 jam sejak gigitan sehingga dilakukan intubasi dan dukungan ventilator sejak di unit emergensi sampai 14 hari perawatan ICU. SABU infus diberikan 3 x 2 vials per 24 jam dengan tujuan untuk menetralsisir toksin yang masih beredar dalam sirkulasi darah. Venom (bisa) ular Kobra walaupun bersifat neurotoksik tetapi bekerja pada *post sinaps motor endplate* dengan menduduki reseptor asetilkolin. Venom cepat diabsorpsi ke sirkulasi sehingga gejala klinis timbul lebih cepat dan kematian dapat terjadi dalam waktu 8 menit. Tetapi ikatan toksin dengan reseptor asetilkolin bersifat reversibel sehingga respons klinis sangat baik terhadap anti bisa ular dan antikolinesterase (David, 2010; Yanuartono, 2008).

Secara biokimia venom mengandung lebih 20 komponen termasuk protein (90%), enzim, toksin polipeptida nonenzim, factor growth, nontoksik, hialuronidase, metalase, lipid, asam amino bebas, nukletida, karbohidrat, amine biogenic, dan bermacam-macam aktifator

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

atau inaktifator fisiologi. Dari banyak enzim tersebut yang terpenting adalah enzim proteolitik, fosfolipase dan hialuronidase. Venom Krait dan Kobra mengandung asetilkolin esterase, fosfolipase B dan glikorofosfate. Yang telah banyak dipelajari secara luas adalah fosfolipase A2 yang mana dapat merusak mitokondria, sel darah merah, leukosit, platelet, ujung saraf tepi, otot, endotel pembuluh darah, neurotoksik presinaps, opiate-like sedative effect dan pelepasan histamine (Bawaskar, 2015; Berger, 1989).

Pemberian serum antivenom ular merupakan terapi utama, tetapi pada beberap kasus hasilnya tidak efektif (Hung, 2010). Efektifitasnya berkaitan dengan waktu pemberian, dosis, tempat kerja neurotoksin presinaps atau post sinaps *neuromuscular junction*, dan faktor imunoreaktif protein antibody. Imunoreaktif anti venom sehubungan dengan antibodi protein yang terbentuk saat produksi mungkin tidak identik dengan protein antigen venom dari ular yang menggigit.

Venom ular mengandung beraneka ragam protein dengan berat molekul yang berbeda. Variasi komponen venom antar populasi ular dalam spesies yang sama sering dilaporkan. Faktor-faktor tersebut menyebabkan terjadinya perbedaan *immune reactivity* venom untuk bereaksi dengan protein anti venom (IgG). Serum anti bisa ular diproduksi menggunakan venom dari populasi ular yang berbeda dengan ular yang menggigit sehingga mungkin tidak identik dengan antigen yang terkandung pada venom ular tersebut. Di Indonesia, serum anti bisa ular (SABU) trivalent (polyvalent) yang diproduksi BioFarma adalah berasal dari venom 3 ular yaitu: *ular Kobra*, *ular Welang*, dan *ular tanah* (David, 2010; Yanuartono, 2008; Kuch, 2011).

Protein serum anti bisa ular mempunyai berat molekul yang jauh lebih besar dari berat molekul venom dan volum distribusi yang lebih rendah dari venom. Perbedaan-perbedaan tersebut mempengaruhi potensi terapi dan efektifitas kerja serum anti bisa ular (Yanuartono, 2008). Pada kasus ini sulit untuk menyatakan apakah SABU efektif untuk menetralkan toksin yang diduga masih berada dalam sirkulasi karena konsentrasi toksin dalam plasma tidak diperiksa. Paralitik yang telah

terlanjur terjadi tidak memberi petunjuk tentang aktifitas toksin yang sedang berlangsung ataupun efektifitas SABU yang sedang diberikan. Adanya gejala takikardi dan hipertensi yang progresif, adanya periode kemunduran kekuatan otot motorik pada fase pemulihan, memperkuat dugaan terjadinya *latent toxin release phenomena* yang dalam literatur dapat terjadi sampai 2 minggu setelah peristiwa gigitan (Charles, 2015).

SABU juga memiliki efek samping anafilaksis, reaksi pirogen, dan reaksi lambat yang timbul 1–12 hari (David, 2010; Yanuartono, 2008). Beberapa faktor yang tidak menguntungkan pada kasus ini adalah jenis ular Bungarus candidus dikenal penghasil venom yang paling toksik, gigitan terjadi pada musim panas yang menurut literatur akan meningkatkan volume dan toksisitas toksin. Korban yang digigit saat tidur mempunyai refleks yang lebih lama untuk menghindari sehingga ular yang mengira sedang menggigit mangsa akan mempunyai waktu yang lebih lama untuk menginjeksikan venomnya dibanding ular yang karena terdesak dan menggigit korban yang sadar penuh.

Menurut WHO (2010) kematian karena gigitan ular yang tercatat di Indonesia sekitar 20 kasus/tahun terbanyak disebabkan oleh Bungarus candidus dan tidak ada laporan karena gigitan Bungarus fasciatus, tetapi kematian karena gigitan ular di Indonesia diduga ribuan pertahun (David, 2010). Disisi lain SABU yang ada di Indonesia diproduksi menggunakan venom ular *Bungarus Fasciatus*, *NajaSputatrix*, *Calloselasma rhodostoma*, bukan dari *B. candidus*, sehingga kemungkinan protein antibodi SABU tidak identik dengan protein venom yang akan mempengaruhi potensi terapi SABU.

Eliminasi obat dan toksin secara ekstra korporal pada kasus keracunan merupakan hal penting dalam tatalaksana keracunan dimana teknik dan indikasinya masih dalam perdebatan. Indikasi untuk kasus keracunan adalah adanya riwayat terpapar dengan toksin yang *dialisable*, konsentrasi dalam darah yang menetap, dan kurang efektifnya antidotum (Holubek, 2008; Monaghan, 2011).

Tipe terapi *extracorporeal* yang digunakan adalah CVVH (*continuous venovenous*

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

hemofiltration) menggunakan proses *konveksi*, CVVHD (*continuous venovenous hemodialysis*) menggunakan proses *difusi*, dan CVVHDF (*continuous venovenous hemodiafiltration*) menggunakan kombinasi *konveksi dan difusi* (Monaghan, 2011).

CRRT dapat mengeluarkan molekul yang lebih besar (20.000 - 30.000 Da) dibanding high flux HD (haemodialysis) yang terbatas pada molekul ukuran sampai 1000 Da, tetapi high flux HD lebih efektif karena *bloodflow* dan *dialysate flow* lebih besar. Efektivitas CRRT ditentukan juga oleh *blood flow rate*, *protein binding*, sifat membran, dan volum distribusi.

Kebanyakan obat mempunyai berat molekul ≤ 500 Da, ada beberapa mempunyai berat molekul yang lebih besar seperti vancomycin sampai 1485 Da. CRRT telah digunakan sebagai terapi keracunan litium, carbamazepin, asam valproic, metformin, salisilat, teopilin, metotreksat dan racun-racun lainnya (Graffit, 1011; Chih, 2015; Goodman, 2006; Dargon, 2003). Data-data klinis tentang eliminasi mediator inflamasi dan manfaat hemofiltrasi dan hasilnya masih terbatas. Braun dkk, Wakabayashietal, Kellum dkk menemukan menurunnya konsentrasi TNF, IL6, IL8 dalam darah selama proses hemofiltrasi. Liu Zh dkk melaporkan kasus keracunan methanol dan Na Ferrosianida yang dieliminasi dengan CRRT dan plasmaforesis dengan hasil yang memuaskan.³⁰ Karena keterbatasan studi klinis, maka sampai saat ini dasar untuk melakukan tindakan CRRT tergantung kepada kondisi klinis pasien, kasus keracunan berat dan sifat biokimia dari toksin tersebut. Solut dengan berat molekul yang lebih kecil, volume distribusi ≤ 0.71 L/kg, protein binding $< 80\%$ akan lebih mudah dikeluarkan oleh HD dan CRRT (Chih, 2015).

Berdasarkan jenis ular yang menggigit pasien ini berat molekul enzim bisa ular diketahui dari literatur bervariasi antara 13.000 – 150.000 Da, fosfolipase dan *three-finger toxin*: 10.000-15.000 Da, sedangkan venom neurotoksin dan kardiotoxin mempunyai berat molekul 5000-14.000 Da. Volum distribusi venom (Viper) 0.4 ± 0.3 sampai 0.7 ± 0.5 L/kg (Liu, 2015)

Tabel 4. Extracorporeal properties

	Hemo-dialysis	Hemo-filtration	Hemo-perfusion
Solubility	Water	Water	Water or lipid
Molecular weight	< 500 Da	< 40.000 Da	< 40.000 Da
Protein binding	Low ($<80\%$)	Low	Low or high
Volume Of distribution (Vd)	< 1 L/kg	<1 L/kg	< 1 L/kg
Endogenous clearance	<4 ml/min/kg	< 4 ml/min/kg	< 4 ml/min/kg
Distribution time	Short	Longer	Short

Dikutip dari Chih, 2015

Eliminasi molekul sampai 30.000 dalton terjadi melalui proses *difusi* dan *konveksi* melalui membrane *high flux* sedangkan molekul-molekul yang lebih besar sampai 54.000 dalton dan mediator yang berikatan dengan sel/protein, eliminasi dapat terjadi melalui proses *adsorpsi* pada membrane (Monaghan, 2011).

Pasien ini telah mengalami optalmoplegia, ptosis, kuadriplegi dan paralisis otot pernafasan sebelumnya, sehingga CVVHDF tidak mungkin menetralkan interaksi toksin pada target presinaps ujung saraf yang telah terjadi dan bersifat irreversibel. CVVHDF ditujukan untuk mengeluarkan toksin yang mungkin masih berada dalam sirkulasi darah yang berasal dari *slow release venom* dari *softtissue* dan pembuluh limpa superficial sekitar lokasi (ular Krait Bungarus sp yang bertaring ± 3 mm cenderung mendeposit venom). Penyerapan toksin pertama kali oleh pembuluh limfa superficial yang berada tepat dibawah kulit yang beranastomosis dengan pembuluh limfa dalam. Dari saluran limfa ini sebahagian toksin dialirkan masuk sirkulasi darah dan sebahagian menuju sirkulasi limfa sentral untuk suatu saat kembali masuk ke vena subclavia. Sistem limfa mempunyai katup aliran satu arah, cairan limfa bergerak karena perbedaan konsentrasi, pengaruh denyut arteri, kontraksi otot dan fluktuasi tekanan vena sentral. Hal inilah yang mendasari hipotesa *slow release* dan *rebound phenomena* pada berbagai kasus keracunan. Untuk mencegah

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

jumlah dan kerusakan vesikel presinaps lebih lanjut dan mengurangi efek otonom yang menimbulkan takikardi dan hipertensi toksin *release* ini harus dikeluarkan dari sirkulasi (Law, 2014).

Paralisis otot pernafasan didukung ventilasi mekanik menggunakan mode SIMV 12 PC14 PEEP 5 FiO₂40 % terlihat cukup efektif ditandai dengan hasil analisa gas darah yang relatif normal. Pada kasus ini adanya infeksi paru (VAP) berdasarkan gambaran infiltrat pada pemeriksaan radiologi, sputum yang purulen leukositosis, dan demam yang fluktuatif. Untuk itu diberikan antibiotika empiris Piperasilin tazobactam 4x4.5 gr dan Amikasin 1x1 gr mulai hari ke-7 sebagai terapi empiris VAP. Selanjutnya pada hari ke-12 antibiotika diganti dengan Imepenem 3x1gr sebagai terapi definitive untuk Klebsiela Pneumoni sesuai kultur sputum. Pada foto toraks hari ke-9 infiltrat berkurang dan pada hari perawatan ke-11 gambaran paru tidak tampak infiltrat.

Menurut literatur fase pemulihan neuromuscular dimulai setelah melewati 3 hari fase deep paralitik (studi pada hewan) dan berlangsung 2-3 minggu. Prasarnpun (2005) telah melakukan studi pada binatang yang diinjeksi dengan dosis tunggal

venom, diketahui kelumpuhan mulai terjadi dalam waktu 30–60 menit diikuti fase *deep paralytic* 2-3 jam dan fase *recovery* 7 hari. Pada pasien ini respons motorik mulai terlihat pada hari ke-2 post CVVHDF, tetapi perkembangan selanjutnya berlangsung lambat.

Kemungkinan terjadi karena sirkulasi limfa yang telah menyerap dan membawa toksin masuk sirkulasi sentral sistem limfa, kemudian mengeluarkan toksin kembali kedalam sirkulasi darah (*rebound phenomena*). Fungsi motorik dan pernafasan yang masih belum optimal, takikardi dan hipertensi yang fluktuatif merupakan tanda kemungkinan toksin masih aktif pada system saraf otonom (Agarwal, 2006).

Total pemakaian SABU selama di ICU adalah 30 vial dan pada hari ke- 7 dan seterusnya SABU tidak diberikan lagi sehingga kemungkinan toksin tersebut menduduki kembali vesikel presinaps *neuromuscular junction* yang sedang mengalami proses regenerasi atau sebahagian yang telah pulih.

Table 5.
Farmakokinetik anti Venom oleh Riviere

Pharmacokinetic parameters of specific immunoglobulin fragments complexed with *Vipera aspis* venom
Results are expressed as mean ± S.E.M. of five independent experiments.

	$t_{1/2\beta}$ hr	Cl _r ml · hr ⁻¹ · kg ⁻¹	MRT hr	Vd _{ss} ml · kg ⁻¹
F(ab') ₂ (Rivière <i>et al.</i> , 1997)	55 ± 9	2.1 ± 0.01		130 ± 5
Fab (Rivière <i>et al.</i> , 1997)	8 ± 0.3	53 ± 0.5		230 ± 2
F(ab') ₂ venom complex	31.5 ± 2.9 ^b	4.8 ± 0.3 ^b	45.9 ± 3.8	220 ± 21 ^b
Fab venom complex	25.6 ± 1.5 ^b	3.9 ± 0.1 ^b	31.7 ± 1.0 ^a	125 ± 5 ^{ab}

Analysis were performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's test.

^a P < .05 compared with F(ab')₂.

^b P < .05 compared with uncomplexed fragments.

Dengan pertimbangan tersebut pada hari ke-8 dan hari ke-10 diputuskan dilakukan plasmaforesis dengan menarik cairan 2200 ml yang diganti dengan albumin 5% 1500 ml. Plasmaforesis adalah metode pemurnian darah yang dirancang untuk membuang substrat dengan berat molekul tinggi meliputi toksin, antibody, kompleks imun dan lain-lain. Ada dua tipe plasmaforesis yaitu sentrifugal dan filtrasi. Mesin

sentrifugal dapat mengumpulkan eritrosit mencapai hematocrit 80% atau lebih, *low blood flow* melalui vena sentral atau perifer, memproses 1.5 kali volume darah untuk mengeluarkan 1.2 kali volum plasma.

Larutan pengganti dapat menggunakan albumin 5% atau plasma darah. Larutan ini dapat dilengkapi dengan NaCl 0.9% atau cairan kristaloid lainnya. Plasmaforesis telah digunakan sebagai

	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPKM	
RECEIVED: 06 AGUSTUS 2018	REVISED: 8 SEPTEMBER	ACCEPTED: 09 OKTOBER 2018

terapi utama beberapa penyakit autoimun seperti Guillian Barre Syndrome dan Myastenia Gravis. Indikasi plasmaforesis berkembang kepada kasus-kasus neurologi, hematologi, metabolik, gangguan ginjal, sepsis, gagal hati, snake bite dan berbagai kasus keracunan (Vinov, 2013; Ward, 2011; Grace, 2015; Nguyen, 2013; Yildirim, 2006).

Setelah plasmaforesis 2 kali, terlihat perbaikan gejala-gejala neuroparalitik secara bertahap. Gerakan kelopak dan bola mata mendekati normal, kekuatan otot motorik tungkai atas dan bawah meningkat bertahap namun kelihatan tungkai bawah lebih dominan.

Pasien diekstubasi 2 hari setelah plasmaforesis yang terakhir. Pasien mengalami gangguan psikologis berupa cemas, mimpi buruk dan waham. Hal ini mungkin disebabkan *critical illness* atau dampak psikologis dimana terror serangan ular menimbulkan trauma psikologis. Kemungkinan lain adalah efek toksin pada sel otak. Bungarotoxin mungkin melewati *blood brain barrier* pada dosis rendah (Huang, 2013), namun belum jelas apakah berkaitan dengan gejala psikologis.

Gangguan psikologis ini tidak terlalu sulit diatasi dengan memberikan terapi farmakologi dan psikoterapi. Selama lebih kurang 3 hari perawatan kondisi mental pasien kembali pulih bersamaan normalnya fungsi motorik dan hemodinamik.

4. KESIMPULAN

Gigitan ular Weling (*Bungarus candidus*) pada kasus ini telah menimbulkan paralitik otot rangka termasuk otot pernafasan yang relatif lama dan tidak respons dengan terapi serum anti bisa ular dan antikolinesterase sehingga memerlukan bantuan ventilasi mekanik sebagai *lifesaving* dan plasmaforesis untuk mengurangi *length of stay* di ICU. Tidak respons terhadap antikolinesterase (prostigmin) mengesankan paralitik yang terjadi karena toksin bekerja pada presinaps motor neuron.

Paralitik yang lama pada kasus ini mengesankan toksin ular Weling bekerja dengan merusak vesikel neuron terminal sehingga pemulihan bergantung pada proses regenerasi neuron.

Pada kasus ini serum anti bisa ular diduga tidak efektif karena dosis awal yang tidak tepat atau karena imunoreaktif antibodi yang lemah dari anti venom (SABU).

Venom ular Weling (*B. Candidus*) pada kasus ini juga memiliki komponen yang bersifat menghambat sistem saraf otonom sehingga menimbulkan efek *sympathetic overshoot* berupa takikardi dan hipertensi.

Sulit untuk menyimpulkan sejauh mana manfaat CVVHDF pada kasus ini, tetapi kemungkinan bermanfaat mengeluarkan mediator-mediator tertentu dan neurotoksin yang diduga berasal dari efek *slow* dan *latent toxin release*. Pada kasus ini terjadi penurunan kembali fungsi motorik setelah mengalami tahapan pemulihan dan juga terjadi *sympathetic hyperactivity* yang progresif dalam bentuk takikardi dan hipertensi yang diduga karena adanya efek *latent toxin release* yang berkaitan *soft tissue toxin deposit*. Plasmaforesis menunjukkan efek perbaikan klinis yang nyata terhadap kondisi tersebut sehingga mengurangi *length of stay* di ICU.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal R et al. 2006. Elapid snakebite as a cause of hypertension. *J Emerg Med.* Vol 30 (3), pp. 319-20.
- Ahmad Rusmili MR. et al. 2014. In-vitro Neurotoxicity of Two Malaysian Krait Species (*Bungarus candidus* and *Bungarus fasciatus*) Venom: Neutralization by Monovalent and Polyvalent Antivenoms from Thailand. *Toxins* Vol 6, pp. 1036-1048; doi:10.3390/toxins6031036
- Azad Ch. Et al. 2013. Locked-in Syndrome as a Presentation of Snakebite. *Indian Pediatr* Vol 50, pp. 695-696
- Bawaskar HS. 2015. Snake bite poisoning. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of medical Sciences*, Vol 20 (1).
- Berger B.J. 1989. Snake venom component and their cross-reactivity: a review. *BIOCHEM. CELL BIOL.* Vol 67.
- Bhattacharya P. 2007. Neurotoxic snake bite with respiratory failure. *Indian J Crit Care Med*, Vol 11 (2).
- Charles W.H. dan Eike F.F. 2015. Recurrent Coagulopathy after Rattlesnake Bite Requiring Continuous Intravenous Dosing Antivenom.

- Emergency Medicine.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/19302>.
- Chih Wu Ch. 2015. Successful Elimination of Methotrexate by Continuous Venovenous Haemofiltration in a Psoriatic Patient with Methotrexate Intoxication. *Acta Derm Venereol*, Vol 95, pp. 626-627
- Dargon P.I. et al. 2003. Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. *Critical Care*, Vol 7 (3).
- David A Wrrrel. 2010. Guidelines for the management of snake bite. WHO Regional Office for South-East Asia.
- Goodman JW, Goldfarb DS. 2006. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial*, Vol 19 (5), pp. 402-7
- Grace M et al. 2015. Secondary capillary leak syndrome- Plasmapheresis: Is it the answer? *International Arcives of Integrated Medicine*, Vol 2, (4).
- Graffit C. 2011. High-dose continuous venovenous hemofiltration combined with charcoal hemoperfusion for methotrexate removal. *NDT Plus*, Vol 4, pp. 87-89
- Helden D.F. et al. 2014. Pharmacological Approaches That Slow Lymphatic Flow As a Snakebite First Aid. *PLOS Neglected Tropical Disease*. www.plosntds.org. Vol 8 (2).
- Holubek W.J. et al. 2008. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney International* Vol 74, pp. 1327-1334.
- Huang. Y.P et.al. 2013. A Young Girl Presenting with Acute Respiratory Failure and Paralysis Due to a Suspected Taiwan Banded Krait Bite. *Journal complication, Taiwan Society of Pediatric Pulmonology*.
- Hung H.T. et al. 2010. A Controlled Clinical Trial of A Novel Antivenom in Patients Envenomed by *Bungarus multicinctus*. *J.Med.Toxicol* Vol 6, pp. 393-397.
- Kuch K. et al. 2011. *Fatal Neurotoxic Envenomation from the bite of a lesser black Krait (Bungarus lividus) In Nepal*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, Vol 42 (4).
- Law A.D et al. 2014. Indian common krait envenomation presenting as coma and hypertension: A case report and literature review. *J Emerg Trauma Shock*, Vol 7 (2), pp. 126-128
- Liu Zh et al. 2015. Acute Self Induced Poisoning With Sodium Ferrocyanide and Methanol Treated with Plasmapheresis and Continuous Renal Replacement Therapy Succesfully. *Medicine*, Vol 94 (21).
- Monaghan. K.N. 2011. Extracorporeal Removal of Drugs and Toxins. *Vet Clin Small Anim* Vol 41, pp. 227-238.
- Nguyen. TC. Et al. 2013. The Role of Plasmapheresis in critical Illness. *Critical Care Clin*. Vol 28 (3), pp. 453-468
- Nirathanan. S and Gwee Matthew C.E. 2003. Three-Finger α -Neurotoxins and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Forty years On. *Journal of Pharmacological Sciences The Japanese Pharmacological Society*.
- Pillai LV et al. 2012. Severe Neurotoxic Envenoming and Cardiac Complication after the Bite of a 'Sind Krait' (*Bungarus cf. sindanus*) in Maharashtra, India. *Tropical Medicine and Health*, Vol 40 (3).
- Prasarnpun S. 2005. Envenoming bites by kraits: the biological basis of Treatment-resistant neuromuscular paralysis. *Brain*, Vol 128, pp. 2987-2996.
- Riviere G et al. Absorbtion and Elimination of Viper Venom after Antivenom Administration. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 285 (2).
- Tibbals. J. Envenomation . 2014. *OH'S Intensive Care Manual*. 7th Ed. Elsevier. Butterworth Heinemann, pp. 851 – 860
- Vinod K.V. 2013. Snakebite, dysautonomia and central nervous system signs. *Q J* Vol 106, pp. 865-86
- Vinov V.A. 2013. *Plasmapheresis for critically ill patients*. Saint-Petersburg. ISBN 5-9900263-4-X.
- Ward D.M. 2011. Conventional Apheresis Therapies: A Review. *Journal of Clinical Apheresis*, Vol 26, pp. 230-238.
- Yanuartono. 2008. Efek samping pemberian anti bisa ular pada kasus gigitan ular. *Review artikel. J. Sain Vet*. Vol 26 (1).
- Yildirim C et al. 2006. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of Poisoned and snake bite victim: an academic emergency department experinces. *Journal of Clinical apheris*, Vol 21 (4), pp. 219-23