

TINJAUAN EPIDEMIOLOGI, PROFIL PROTEIN RACUN DAN PERBANDINGAN ANTIVENOM PADA KASUS GIGITAN ULAR BUSHMASTER (*LACHESIS MUTA*)

Yasmin Aisyah Raihana^{1*}, Mutimanda Dwisatyadini²

¹ Mahasiswa Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Terbuka

² Tutor Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Terbuka

*Penulis korespondensi: 042076983@ecampus.ut.ac.id

ABSTRAK

Kasus gigitan ular pada manusia merupakan permasalahan kesehatan yang serius di dunia. Gigitan ular berbisa (*pit viper snake*) dapat mengakibatkan luka fatal pada bagian tubuh pasien hingga berujung pada kematian. Tujuan penelitian ini adalah membahas epidemiologi ular *Lachesis muta* berdasarkan laporan kasus yang pernah terjadi di Brazil, profil proteomik, aktivitas biologis, patofisiologi racun ular *Lachesis muta* dan efektivitas anti venom. Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah tinjauan pustaka sistematis dengan metode SLR (*Systematic Lyterature Review*) yang terdiri dari dua tahap, yaitu *planning* dan *conducting*. Penilaian hasil temuan literatur dilakukan melalui Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, dan Mendeley berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan analisis PICOC. Berdasarkan literatur yang membahas epidemiologi ular *L. muta*, sebagian besar kasus gigitan ular terjadi di Brazil, dengan manifestasi klinis yang beragam seperti edema, koagulopati, pendarahan, dan sebagainya. Secara umum, racun ular *L. muta* mengandung tiga komponen protein, yaitu fosfolipase A2, metalloproteinase, dan protease serin. Antivenom yang dihasilkan dari penelitian terdahulu menunjukkan efektivitas yang baik terhadap efek racun *L. muta*. Tinjauan literatur ini masih memiliki keterbatasan, terutama mengenai epidemiologi, profil proteomik dan efektifitas antivenom untuk kasus gigitan ular *Lachesis muta*, sehingga akan dilakukan penelitian atau tinjauan literatur di masa depan. Penelitian literatur ini diharapkan dapat menjadi sumber rujukan bagi penelitian terkait ulasan kasus-kasus gigitan ular *Lachesis muta*.

Kata kunci: Epidemiologi, Profil Protein, Antivenom, *Lachesis muta*

1 PENDAHULUAN

Kasus gigitan ular pada manusia merupakan permasalahan kesehatan yang amat serius di dunia. Dampak yang ditimbulkan terhadap korban akibat gigitan ular berbisa (*pit viper snake*) dapat menyebabkan luka fatal pada bagian tubuh pasien hingga berujung pada kematian. Korban yang terkena gigitan ular berbisa dapat mengalami kelumpuhan, gangguan pernafasan, pendarahan serius, gagal ginjal permanen serta kerusakan jaringan tubuh yang berakibat pada cacat permanen dan amputasi anggota tubuh. Menurut data yang tercatat dalam *World Health Organization* (2023), jumlah orang yang terkena gigitan ular setiap tahunnya diperkirakan mencapai 5,4 juta; dengan kasus bisa ular sebanyak 1,8 hingga 2,7 juta. Kawasan Afrika, Asia, dan Amerika Latin adalah wilayah yang paling sering terjadi kasus gigitan ular. Selanjutnya, WHO juga menyatakan bahwa terdapat 2 juta orang yang tergigit ular di Asia, sementara di Afrika mencapai sekitar 435.000 sampai 580.000 setiap tahunnya (WHO, 2023). Gigitan ular terpenting pernah terjadi di Amerika Latin disebabkan oleh spesies ular famili Viperidae, yaitu *Bothrops*, *Crotalus*, dan *Lachesis* serta famili Elapidae genus *Micrurus* (Ceila dan Jose, 2016). Ceila (2016) menjelaskan bahwa venom

dari Viperidae menyebabkan patologi jaringan lokal yang signifikan, sehingga dapat mengarah pada kerusakan jaringan permanen dan gangguan sistemik yang terkait dengan koagulopati, pendarahan, perubahan hemodinamik, dan cedera ginjal akut. Berdasarkan data yang dilaporkan oleh Boyer LV *et al.*, terdapat sebanyak 38 korban akibat gigitan ular Viperidae, pasien yang mengalami koagulopati sebanyak 29 orang (76%), 20 orang lainnya (53%) memiliki kelainan komponen koagulopati seperti hipofibrinogenemia dan trombositopenia (Boyer LV *et al.* dalam Maula, 2021). Meskipun kasus envenomasi ular berbisa tidak berpotensi menjadi penyakit menular atau bersifat parasitik, angka kematian akibat envenomasi ular berbisa jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan angka kematian yang disebabkan oleh penyakit epidemi seperti demam berdarah, leishmania, kolera, penyakit Chagas, dan schistosomiasis (Jessyca *et al.*, 2020).

Di permukaan bumi ini, tercatat sebanyak 2500-2700 spesies ular dari 414 genus dan 13 famili selain wilayah Islandia, Selandia Baru, pulau kecil di lautan luas, dan wilayah Arktik (Obst *et al.*, 1988 dalam Fachrul, 2018). Viperidae merupakan satu dari 13 keluarga ular berbisa dengan ciri khas memiliki taring panjang berlubang untuk menyuntikkan racun (*venom*) yang dikeluarkan dari kelenjar di bagian belakang rahang atas (Ahmad, 2024). Secara umum, karakteristik famili Viperidae adalah memiliki tubuh pendek dan gemuk dengan sisik kasar, serta ekor pendek. Beberapa genus dari famili Viperidae meliputi *Crotalus*, *Lachesis* dan *Bothrops*. Umumnya, *Lachesis* sering dikenal sebagai ular *Bushmaster*. Di Amerika, genus *Lachesis* tergolong ke dalam ular berbisa terbesar yang tersebar di kawasan hutan tropis Amerika Selatan dan Amerika Tengah, serta hutan hujan tropis Amazon dan Atlantik di Brazil (Diniz *et al.*, 2020). Di antara ular berbisa lainnya di dunia, genus *Lachesis* merupakan satu-satunya spesies ular berbisa yang menelusur (Campbell dan Lamar, 2004; McDiarmid *et al.*, 1999 dalam Diniz, *et al.*, 2020). Lebih lanjut, spesies dari genus *Lachesis* yaitu *Lachesis stenophrys*, *L. melanocephala*, *L. acrochorda*, dan *L. muta* merupakan spesies ular Viperidae nokturnal yang hidup secara liar di sekitar kawasan hutan primer dan sekunder Amerika Tengah dan Selatan serta pulau Trinidad (Campbell *et al.*, 2004 dalam Diniz *et al.*, 2020).

Di Brazil, spesies *Lachesis muta* memiliki sebutan “pico-de-jaca” (Jacqueline, *et al.*, 2022) atau “*Surucucu pico-de-jaca*” (Eduardo, 2022). Spesies ini termasuk ular berbisa yang aktif di malam hari (nokturnal) dan dengan kebiasaan berlindung pada pohon tumbang atau lubang galian hewan pengerat yang jauh dari interaksi antar lingkungan dengan manusia (Souza, 2007 dalam Diniz, *et al.*, 2020). Spesies *Lachesis muta* terbagi menjadi dua subspecies, yakni *Lachesis muta muta* dan *Lachesis muta rhombeata*. Subspecies *Lachesis muta muta* dapat ditemukan pada hutan tropis Colombia, Venezuela, Suriname, Ekuador, Peru, Guyana, dan Brazil, sementara subspecies *Lachesis muta rhombeata* tersebar di area hutan hujan tropis wilayah Atlantik Brazil (Caroline *et al.*, 2016).

Ular *Bushmaster* memiliki sengatan yang sangat berbahaya bagi tubuh korban, yang menyebabkan gejala seperti rasa terbakar yang hebat, pusing, nyeri, kram perut, mual, muntah, diare, berkeringat, hipotensi, dan bradikardia atau penurunan detak jantung sebagai manifestasi dari sindrom otonom. Selain itu, korban juga dapat mengalami pembengkakan di area yang tergigit ular (edema), diikuti dengan peradangan yang parah, koagulopati atau gangguan pembekuan darah yang menyebabkan pendarahan yang berkelanjutan, serta melemahnya fungsi jaringan otot atau miotoksitas (Madrigal *et al.*, 2012; Cardoso *et al.*, 2003; Jorge *et al.*, 1997; Pardal *et al.*, 2004; Mellor *et al.*, 1996 dalam Caroline *et al.*, 2016). Bochner (2003) dan Mise (2007) menyampaikan bahwa

persentase kematian yang disebabkan oleh gigitan ular berbisa dapat bervariasi, seperti pada genus *Bothrops* dengan angka kematian sebesar 0,3%; ular genus *Micrurus* sebesar 0,5%; genus *Crotalus* sebesar 1,9%; dan genus *Lachesis* sebesar 0,9% (Jessyca, 2018). Berdasarkan data diatas, genus *Lachesis* menempati peringkat kedua setelah genus *Bothrops* sebagai ular yang mematikan di daerah Rondonia, Brazil. Envenomasi atau gigitan ular genus *Lachesis* mencapai 4,5% dari seluruh kasus yang tercatat di Brazil, sehingga dikenal dengan istilah “Sindrom Lachesis” (Carolin *et al.*, 2016).

Hasil analisis proteomik (Sanz *et al.*, 2008; Madrigal *et al.*, 2012; Pla *et al.*; 2013) dan transkriptomik (Janqueira de Azevedo *et al.*, 2006) menunjukkan adanya protein yang terkandung dalam racun *Lachesis spp*, yaitu metalloprotease (SVMPs), fosfolipase A2 (PLA2), peptida potensi bradykinin (BPP), protease serin (SVSPs), peptide natriuretic tipe- C (C-NP), sedikit komponen lektin tipe C spesifik galaktosa, protein sekretori kaya sistein (CRISPs), dan oksidasi asam L-amino (LAAO) (Nathalia *et al.*, 2024). Protein-protein dalam racun tersebut dimiliki oleh seluruh spesies dalam genus *Lachesis* dengan gejala klinis yang sama. walaupun demikian, protein yang dihasilkan setiap spesies dari genus *Lachesis* memiliki ciri khas sehingga terdapat sedikit perbedaan gejala yang dimiliki oleh masing-masing spesies *Lachesis spp*.

Antibisa (*anti venom*) merupakan salah satu penanganan medis yang digunakan untuk menghilangkan gejala klinis akibat gigitan ular berbisa. Sampai saat ini, anti bisa menjadi satu-satunya obat terapi yang bekerja spesifik terhadap envenomasi (Benard, 2015). Gutierrez, Leon, dan Lomonte (2003) menjelaskan *antivenom* yang baik harus memenuhi beberapa persyaratan, yaitu memiliki potensi netralisasi yang tinggi terhadap efek racun secara toksikologis, memiliki jumlah volume distribusi mencapai toksin yang terabsorpsi, dan memiliki kemampuan mendorong toksin dari ekstrasvaskuler ke aliran darah (Benard, 2015). Anti bisa secara aktif harus mampu menetralkan racun dari bisa ular dalam periode waktu yang lama setelah pemberian serum ke pasien. Para ahli hingga saat ini masih berusaha untuk menciptakan berbagai anti venom dengan efektifitas tinggi. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat anti bisa merupakan cara tradisional yang sangat populer di Brazil, bahkan menjadi alternatif utama untuk penyembuhan gejala klinis, seperti rasa nyeri, demam, dan sebagainya (de Moura *et al.*, 2013 dalam Eduardo, 2022).

Kajian literatur ini akan mengkaji berbagai *anti venom* apa saja yang telah diciptakan untuk mengurangi sekaligus menyembuhkan dampak gejala klinis akibat gigitan ular *Lachesis muta* serta efektifitas dari anti venom tersebut berdasarkan laporan yang tercatat dalam jurnal penelitian internasional, khususnya di Brazil. Penelitian ini bertujuan untuk membahas epidemiologi ular *Lachesis muta* berdasarkan laporan kasus yang pernah terjadi di Brazil, mengkaji profil proteomik dan aktivitas biologis serta patofisiologi racun ular *Lachesis muta*, dan membandingkan efektifitas antivenom yang tersedia untuk pasien gigitan ular *Lachesis muta* dari penelitian sebelumnya melalui pencarian literatur yang tersedia di berbagai sumber internet.

2 METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode SLR (*Systematic Lyterature Review*), dengan melakukan peninjauan pustaka sistematis menggunakan protokol yang telah ditetapkan. Tinjauan sistematis dilakukan untuk mengidentifikasi seluruh penelitian terkait dengan subjek tertentu (Allison, 2009). Metode SLR memberikan keuntungan adanya untuk ulasan (review) dari hasil penelitian terkait profil proteomik racun dan efektifitas anti venom yang telah dihasilkan dari

beberapa penelitian. Tujuan dari penelitian ini adalah mengumpulkan data dari berbagai bukti penelitian terdahulu tentang kajian racun ular *Lachesis muta* beserta epidemiologi dan komponen protein dalam bias ular *L. muta* serta pengaruh pengobatan anti venom terhadap efek toksisitas racun ular *L. muta*.. Beberapa literatur jurnal atau artikel yang menjadi bahan dalam penelitian ini diakses berbagai database, seperti Google Scholar, Science Direct, Mendeley dan PubMed.

Metode SLR terdiri dari 2 tahap, yaitu *planning* dan *conducting*. Tahap *planning* dimulai dengan perumusan masalah dan penyusunan pertanyaan penelitian/*Research Question* (RQ) berdasarkan analisis PICOC (*Population, Investigation, Comparison, Outcome, dan Context*). Terdapat tiga pertanyaan yang disusun oleh peneliti berdasarkan kebutuhan topik, yaitu:

1. RQ1 : Bagaimana profil proteomik dan karakteristik biokimia protein dalam racun ular Bushmaster *Lachesis muta*?
2. RQ2 : Bagaimana sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun ular *Lachesis muta*?
3. RQ3 : Bagaimana perbandingan efektifitas pengobatan antivenom dan ekstrak tumbuhan terhadap efek toksisitas racun ular *Lachesis muta*

Tahap kedua dari metode SLR adalah *Conducting*. Pada tahap ini, dilakukan pencarian kata kunci (*query*) dengan menggunakan Operator *Boolean* ke dalam database seperti Google Scholar, Scencedirect, Mendeley, dan PubMed. Contoh *query* yang dimasukkan ke dalam masing-masing database adalah:

1. (“Epidemiologi” OR “Disease Prevalence”) AND (“*Lachesis muta*” OR “Bushmaster Snake”) NOT (“Other snake species”)
2. (“Protein Profile” OR “Proteomic Analysis”) AND (“*Lachesis muta*” OR “Bushmaster Snake”) NOT (“Other snake species”)
3. (“Antivenom” OR “Antitoxin”) AND (“*Lachesis muta*” OR “Bushmaster Snake”) NOT (“*Other snake species*”)

Tabel 1. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penyaringan jurnal atau artikel dengan analisis PICOC.

| No. | Kriteria | Inklusi | Eksklusi |
|-----|---------------------|---|---|
| 1. | <i>Population</i> | Studi yang melaporkan epidemiologi ular <i>Lachesis muta</i> pada kisaran tahun 2016–2024 | Studi tidak melaporkan epidemiologi ular <i>Lachesis muta</i> pada kisaran tahun 2016–2024 |
| 2. | <i>Intervention</i> | Analisis profil proteomik dan karakteristik biokimia protein, kajian tentang sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun ular <i>Lachesis muta</i> , penggunaan homeopati <i>Lachesis</i> sebagai anti venom. | Studi yang memberikan informasi mengenai kajian proteomik dan karakteristik biokimia protein dalam racun ular selain jenis <i>Lachesis muta</i> |
| 3. | <i>Comparison</i> | Perbandingan racun, sistem patofisiologi dan aktivitas biologis | Studi tidak menunjukkan perbandingan racun, sistem |

| No. | Kriteria | Inklusi | Eksklusi |
|-----|-------------------|---|---|
| | | racun ular <i>Lachesis muta</i> dan spesies dari genus <i>Lachesis</i> lainnya. | patofisiologi dan aktivitas biologis racun ular <i>Lachesis muta</i> dan spesies dari genus <i>Lachesis</i> lainnya |
| 4. | <i>Outcome</i> | Profil proteomik dan karakterisasi biokimia protein, sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun ular <i>Lachesis muta</i> , perbandingan efektivitas pengobatan anti venom dan ekstrak tanaman dalam menetralsir efek toksisitas racun | - |
| 5. | <i>Context</i> | Penelitian laboratorium atau studi klinis medis, laboratorium toksikologi atau studi lapangan, laboratorium biokimia dan proteomik | Penelitian bukan hasil uji klinis dan uji laboratorium |
| 6. | Tahun Publikasi | 2016-2024 | Sebelum tahun 2016 |
| 7. | Akreditasi Jurnal | Internasional | Nasional |
| 8. | Bahasa | Bahasa Indonesia dan Inggris | Selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia |

Dari hasil pencarian kata kunci atau *Query* yang dimasukkan ke dalam berbagai database seperti Google Scholar, Science Direct, PubMed, dan Mendeley, total jurnal atau artikel yang dihasilkan sebanyak 207 jurnal dan artikel dari rentang tahun 2016 hingga 2024. Dari total jurnal tersebut, dilakukan penyaringan artikel atau jurnal yang termasuk ke dalam kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan analisis PICOC. Jurnal dan artikel yang memenuhi minimal 3 kriteria, yaitu populasi (*Population*), intervensi (*Intervention*), dan perbandingan (*Comparison*) akan dimasukkan ke dalam kategori jurnal inklusi, sementara yang memenuhi kriteria dibawahnya akan masuk dalam kategori jurnal eksklusi (tidak relevan). Dari 85 jurnal terdata, 20 jurnal terpilih berdasarkan kriteria relevansi dengan topik kajian literatur ini, untuk diberi penilaian berdasarkan pertanyaan yang telah disusun dalam daftar penilaian pertanyaan (*Quality Assessment/QA*) seperti berikut ini.

Tabel 2. Daftar penilaian pertanyaan (*Quality Assessment/QA*) yang digunakan untuk menilai relevansi jurnal dengan topik penelitian literatur ini.

| Question Assesment (QA) | Keterangan |
|-------------------------|---|
| Q1 | Apakah artikel tersebut melaporkan kasus gigitan ular <i>Lachesis muta</i> secara epidemiologi? |
| Q2 | Apakah artikel tersebut memberikan informasi profil proteomik racun ular <i>Lachesis muta</i> ? |
| Q3 | Apakah artikel tersebut menjelaskan karakteristik biokimia protein racun ular <i>Lachesis muta</i> ? |
| Q4 | Apakah artikel tersebut menjelaskan sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun <i>Lachesis muta</i> ? |
| Q5 | Apakah artikel tersebut memberikan hasil penelitian tentang efektifitas antivenom terhadap efek toksikologi ular <i>Lachesis muta</i> ? |

Dari kedua puluh jurnal yang diberi penilaian QA, didapatkan sebanyak 9 jurnal atau artikel yang akan diulas dalam penelitian literatur ini.

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Epidemiologi

Dalam studi epidemiologi yang dikaji oleh Katia Regina P.S.R, *et al.* (2017), ditemukan sebanyak 92 kasus dengan rincian 88% (81 orang) terjadi pada laki-laki dan 12% (11 orang) terjadi pada perempuan. Lebih lanjut, penelitian ini memberikan kemungkinan aktivitas yang dilakukan, seperti bekerja (63%) menjadi penyebab terbesar gigitan ular pada hutan hujan tropis Amazon (91,3%). Kasus gigitan ular terbanyak (sekitar 95%) dilakukan oleh ular dengan genus *Bothrops*, diikuti oleh genus *Lachesis* dan genus *Elapida*. Dalam penelitiannya, Katia *et al.* melakukan pembedahan terhadap 10 kasus pasien akibat gigitan ular, dengan rincian 9 kasus pasien mengalami fasciotomi dan 1 kasus mengalami amputasi. Studi pertama yang dilakukan di Rondonia menemukan 92 kasus gigitan ular dari tahun 2008 sampai tahun 2010. Hasil analisis Kernel menunjukkan bahwa tingkat keparahan tertinggi terjadi pada lokasi di sekitar sungai Madeira.

Subjek penelitian ini adalah pasien yang hadir pada CHEMETRON yang tergigit ular berbisa. Pasien yang termasuk kriteria inklusi adalah yang berusia 18-59 tahun. Pasien yang berusia lebih dari 60 tahun, ibu hamil, dan anak-anak serta yang memiliki penyakit hati (liver) termasuk ke dalam kriteria eksklusi. Protokol yang digunakan oleh tim peneliti adalah usia, pendidikan, pekerjaan, letak gigitan pada tubuh korban, hewan yang teridentifikasi, musim tahun, area kejadian, kota, aktivitas saat gigitan ular terjadi, prosedur bagaimana gigitan ular terjadi, pengobatannya seperti apa, gejala lokal dan sistemik, perawatan, waktu perawatan di rumah sakit, dan evolusi. Selain itu, dilakukan klasifikasi terhadap kriteria gigitan ular yang telah terstandarisasi oleh MH berdasarkan diagnostik manual dan perawatan envenomasi. Pengidentifikasian spesies

ular yang tertangkap dilakukan oleh ahli herpetologi dengan tujuan memberikan informasi tentang karakteristik famili dan genus ular. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Brazil merupakan contoh tren dalam kasus gigitan ular tertinggi. Hal ini terjadi akibat peningkatan populasi penduduk kota di wilayah Brazil, sehingga kegiatan pertanian juga meningkat, mengakibatkan jumlah kasus gigitan ular juga tinggi (Katia, *et al.*, 2018). Di Rondonia, jumlah envenomasi mengalami peningkatan sehingga berada di peringkat empat dari seluruh kasus gigitan ular di negara bagian Brazil (SINAN, September 2007 dalam Katia, *et al.* 2018).

Kasus gigitan ular di Brazil sebagian besar dialami oleh petani atau pekerja ekstra di Amazon (Silva *et al.*, 2020; Feitosa *et al.*, 2015; Pierini *et al.*, 2016; Waldez dan Vogt, 2009 dalam Diniz-Sousa, 2020). Penyakit akibat envenomasi ular berbisa paling sering menyerang penduduk yang hidup pada daerah pertanian (Ceila dan Jose, 2015). Bernard (2014) menyatakan bahwa terdapat 29.000 kasus gigitan ular yang dilaporkan setiap tahunnya dalam SINAN dengan rata-rata angka kematian 0,44% (Diniz, 2020). Harrison (2009) dan PM (2014) menjelaskan bahwa terdapat dua faktor utama yang memengaruhi tingginya kasus gigitan ular di Brazil, yaitu peningkatan jumlah kebakaran hutan dan adanya aktivitas pembangunan dua pembangkit listrik yaitu San Antonio dan Jirau yang berlokasi di ibukota Porto Velho (seperti dikutip dalam Katia, *et al.* 2018). Sebagai tambahan, penduduk yang berkontribusi, baik secara langsung dan tidak langsung dalam kegiatan pembangkit listrik tenaga air diduga melebihi 100.000 jiwa (PM, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian Katia *et al.* (2018), sebanyak 2,2% kasus envenomasi disebabkan oleh ular *Bushmaster*, *Lachesis* dan *Micrurus*. Penelitian ini melaporkan bahwa beberapa spesies ular Viperidae yang menyebabkan angka kematian akibat envenomasi berasal dari genus *Bothrops* (0,3%), *Crotalus* (1,9%), *Lachesis* (0,9%) dan *Microrus* (0,5%) (Milani, 1997 dan Bochner, 2003). Lebih lanjut, tingkat keparahan dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu kasus ringan (23,9%), kasus sedang (26,1%), dan kasus berat (50%). Berdasarkan hasil analisis terhadap pasien di rumah sakit, sebesar 95,7% pasien dapat sembuh total, namun meninggalkan catatan adanya efek samping pada 4,3% pasien, dengan kelainan bentuk ekstremitas bawah, amputasi, kehilangan kulit, memar (jaringan subkutan), serta otot. Selain itu, tidak ada angka kematian yang dilaporkan dari rumah sakit (Katia *et al.* 2018). Gigitan ular berbisa umumnya terjadi pada kaki sebanyak 50% kasus dan pada tangan sebanyak 30%. Oleh karena itu pencegahan dasar yang dapat dilakukan adalah memakai sepatu dan lebih berhati-hati saat tangan bersentuhan dengan tanah (Ceila dan Jose, 2015). Pengobatan yang diberikan pada pasien adalah terapi serum (Katia *et al.*, 2018). Serum anti venom yang sering diberikan kepada pasien dengan persentase kasus 90,2% adalah antibotropik (Katia *et al.*, 2018).

3.2 Profil Proteomik, Sistem Patofisiologi, dan Aktivitas Biologis Racun Ular *Bushmaster* (*Lachesis muta*)

Kelima artikel yang menyediakan informasi tentang profil proteomik dalam bisa ular Viperidae, yaitu *Bothrops* sp., *Crotalus* sp., *Lachesis acrochorda.*, dan *Lachesis muta* dibahas dalam penelitian literatur ini. Objek penelitian dalam penelitian literatur ini adalah *Lachesis muta*, dengan kajian profil proteomik yang ada dalam racun bisa ular tersebut, baik pada subspecies *L. m. muta* maupun *L. m. rhombeatus*. Artikel pertama berjudul “*Preliminary Insights of Brazilian Snake Venom Metalloproteomics*” yang ditulis oleh Bruna Cavecci-Mendonca *et al.* (2023). Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari variasi racun ular berbisa yang ditemukan di Brazil. Racun ular tersebut menyebabkan bermacam-macam gejala klinis seperti kerusakan jaringan lokal sampai

efek sistemik yang cukup parah (Cavecci-Mendonca *et al.*, 2023). Keterbatasan dalam metode diagnosis dan prognosis spesifik di daerah Brazil membuat solusi yang inovatif dengan mengembangkan teknologi kesehatan untuk penduduk di wilayah tersebut. Dalam pengembangan biomarker potensial dan perangkat diagnosis yang cepat, pemahaman mengenai komposisi protein dan ion logam yang terkandung dalam racun ular sangat penting (Bruna *et al.*, 2023). Studi tersebut banyak mengkaji profil proteomik atau komposisi protein yang ada dalam racun ular, khususnya *Lachesis muta*.

Koleksi racun dikumpulkan, beberapa diantaranya berasal dari ular dengan spesies *Crotalus durissus terrificus*, *Bothrops jararaca*, *B. ernatus*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. pauloensis*, dan *Lachesis muta* yang didapat di penangkaran ilmiah Brazil. Terdapat dua analisis yang digunakan oleh tim peneliti, yaitu analisis proteomik senapan dengan spektrometri massa dan analisis ion logam dengan spektrometri atom. Hasil studi menunjukkan bahwa sebagian kelas toksin dalam racun ular Brazil dan kandungan ion logam saling berhubungan satu sama lain. Protein yang paling sering ditemukan dalam racun ular Brazil adalah Phospholipase A2 (PLA2), Protease serin, dan Metalloproteinase. Ketiga protein ini mendominasi protein racun ular dari genus *Bothrops*, yaitu sebesar 70%, dilanjutkan dengan spesies *Crotalus durissus*, yaitu sebesar 50,67% dan terakhir dari spesies *Lachesis muta* sebesar 37,09%. Berikut adalah daftar beberapa protein *Lachesis muta* beserta sistem patofisiologi dan aktivitas biologisnya yang mempengaruhi perubahan morfologi dan sistemik pada jaringan dan organ tubuh pasien (Bruna *et al.*, 2023).

Tabel 3. Profil proteomik racun ular *L. muta* beserta sistem patofisiologi dan aktivitas biologis yang ditemukan dalam penelitian Bruna Cavecci-Mendonca, dkk (2023).

| No. | Profil Proteomik | Sistem Patofisiologi | Aktivitas Biologis |
|-----|-------------------------|--|--|
| 1. | Phospholipase A2 (PLA2) | Neurotoksisitas, kerusakan jaringan | Hidrolisis fosfolipid membran sel |
| 2. | Protease serin | Koagulopati | Merombak protein sel saraf (neuromuskular) |
| 3. | Metalloproteinase | Nekrosis | Merusak struktur jaringan |
| 4. | Nukleotidase | Hidrolisis nukleotida | Mempengaruhi kerja sinyal |
| 5. | Fosfodiesterase | Modulasi kadar nukleotida siklik | Mengubah fungsi seluler |
| 6. | Fosfatase | Modulasi jalur sinyal dan fungsi seluler | Modulasi kerja seluler |

Artikel kedua berjudul “A brief review on the natural history, venomics, and the medical importance of bushmaster (*Lachesis pit viper snake*)” yang ditulis oleh Rafaela Diniz-Sousa *et al.*, (2020) berfokus pada sejarah alam, racun (*venomics*), dan kepentingan medis dari ular *Bushmaster*. Latar belakang yang mendasari penelitian ini adanya racun yang dihasilkan oleh ular *Bushmaster* dapat menyebabkan kerusakan permanen akibat besarnya jumlah racun yang diinokulasikan kepada korban atau pasien. Rafaela (2020) melakukan penelitian pada sejumlah literatur sehingga

menghasilkan banyak data yang terdiri dari sejarah evolusi, persebaran filogeografis, pola makan, epidemiologi, komposisi racun (*venom*), antibisa (*anti venom*), serta sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun dari seluruh spesies ular *Bushmaster* (genus *Lachesis*). Beberapa komponen senyawa bioaktif yang dimiliki genus *Lachesis* adalah Metalloproteinase, L-asam amino oksidase (LAAO), Disintegrin, Fosfolipase A2, Serine protease, Lektin, Hyaluronidase, Fosfolipase B, penghambat PLA2/BPP. Berikut data mengenai profil proteomik beserta sistem patofisiologi dan aktivitas biologis racun ular *Lachesis muta* dalam tabel berikut.

Tabel 4. Profil proteomik racun *L.m. muta* dan *L.m. rhombeata*

| No. | <i>L.m. muta</i> | | <i>L.m. rhombeata</i> | | | |
|-----|-------------------|-----------------------------------|--|------------------|---|--|
| | Protein | Sistem Patofisiologi | Aktivitas Biologis | Profil Proteomik | Sistem Patofisiologi | Aktivitas Biologis |
| 1 | PLA2 Lys-49 | Sitotoksisitas | merusak membrane sel, jaringan, dan aktivitas antibakteri. | BPP | penghambatan aktivitas ACE secara in vitro | Induksi efek hipotensif |
| 2 | BPP | Penurunan tekanan darah | Pemicu aktivitas bradikinin menjadi meningkat | Metalloprotease | Aktivitas proteolitik | berkontribusi pada proses enzimatik |
| 3 | Metalloproteinase | Nekrosis jaringan | Pemecah MES | Serine protease | Aktivitas proteolitik α -fibrinogenolitik | aktivitas proteolitik terhadap kelikrein manusia |
| 4 | Serine protease | Koagulasi darah, fibrinogenolitik | Pemecah fibrinogen | Lektin tipe-C | Tidak spesifik | proses pengikatan |
| 5 | Lektin tipe-C | Aglutinasi sel, koagulasi darah | Fiksasi karbohidrat spesifik | | | |

Berdasarkan hasil analisis transkriptomik (Junqueira-de-Azevedo *et al.*, 2006 dalam Diniz, *et al.*, 2020) dan proteomik dari seluruh racun ular genus *Lachesis*, beberapa tipe protein dalam bisa ular *Bushmaster* yaitu seperti yang telah disebutkan sebelumnya, dimana mereka memegang peranan penting dalam proses envenomasi. Tiap spesies dalam genus *Lachesis* tidak selalu menunjukkan protein yang telah disebutkan sebelumnya mulai dari Metalloproteinase hingga penghambat PLA2/BPP. Namun, protein dominan yang dimiliki oleh seluruh spesies *Lachesis sp.* metalloproteinase dan fosfolipase A2 (PLA2). Kedua protein ini masing-masing berperan pada

peristiwa nekrosis atau kerusakan jaringan tubuh serta pendarahan dan nefrotoksisitas atau gangguan sistem saraf.

Artikel ketiga yang berjudul “*In vitro assessment of cytotoxic activities of Lachesis muta snake venom*” merupakan hasil penelitian Stephany Stransky *et al.*, pada tahun 2018 dengan bertujuan untuk menguji efek sitotoksik oleh *Lachesis muta muta* pada keratinosit manusia serta untuk melakukan identifikasi terhadap proses seluler selama envenomasi. Metode yang digunakan oleh Stephany (2018) adalah uji Alamar Blue, untuk mengukur tingkat metabolisme sel. Metabolisme sel diukur sebagai indikator variabilitas sel. Dalam melakukan evaluasi proses kematian sel seperti apoptosis, nekrosis dan juga perubahan potensial membran mitokondria digunakan flow simetri. Ekspresi GFP-LC3 digunakan untuk menilai dan menganalisis induksi autofagi melalui mikroskopi fluoresensi. Apabila nilai viabilitas selnya menurun, ini menunjukkan gejala sitotoksik racun atau kerusakan sel. Kerusakan sel dapat diamati secara morfologis, dimana pada sel yang diinkubasi racun *L. m. muta* akan mengalami perubahan bentuk yang menonjol serta menyusut atau tertarik ke dalam dari bentuk aslinya. Kemudian, sel juga akan berkumpul dan menggumpal sehingga terbentuk gumpalan sel yang dinamakan agregat seluler. Selain itu, penelitian ini juga memberikan informasi mengenai tipe protein yang terdapat pada racun *L. m. muta*, yaitu PLA2, Hyaluronidase, dan molekul toksin lainnya seperti metalloproteinase, serin protease, dan lainnya.

Artikel keempat berjudul “*Neutralization of hemostatic disorders induced by Lachesis muta venom using Brazilian antivenoms*” adalah hasil penelitian yang dilakukan oleh Emiro G. Muniz *et al.* (2021) yang bertujuan untuk mengetahui karakteristik dari aktivitas hemoragik, koagulan, dan fibrinogen racun *Lachesis muta* serta menilai efektifitas beberapa antivenom Brazil dalam menekan aktivitas racun dalam tubuh. Protein yang dideskripsikan dalam penelitian yaitu enzim mirip trombin dan metalloproteinase. Mekanisme kerja enzim mirip trombin ini mirip dengan enzim trombin. Trombin adalah enzim yang berperan penting dalam proses pembekuan darah. Dalam racun ular *L. muta*, terdapat enzim yang mirip dengan trombin dan beraktifitas pada sel-sel darah. Namun, enzim mirip trombin ini bukannya menginduksi proses pembekuan darah, melainkan menghambat pembekuan darah sehingga darah terus mengalir sehingga terjadi pendarahan. Pada penjelasan sebelumnya, telah dijelaskan bahwa beberapa protein racun ular *Lachesis sp.* saling berkaitan satu sama lain. Metalloproteinase dan PLA2 adalah enzim yang memerlukan ion logam untuk menjadi aktif. Contohnya dalam mekanisme neurotoksin dalam racun ular, enzim PLA2 bergantung pada ion Ca^{2+} (Anjana, 2017). Enzim ini bertanggung jawab atas kerusakan jaringan pembuluh darah dan penghambatan koagulan.

Secara keseluruhan, dalam racun genus *Lachesis* mengandung enzim Phospholipase A2 (PLA2), proteinase serine, dan metalloproteinase (Cardeiro *et al.*, 2018 dalam Diniz, 2020) dengan PLA2 sebagai enzim terbesar yang dimiliki racun ular *Lachesis* (Sainz *et al.*, 2008 dalam Diniz, 2020). Manifestasi klinis yang ditimbulkan dari enzim PLA2 adalah kerusakan otot yang disebabkan oleh sitotoksisitas pada mikrotubul serta kerusakan jaringan pada lokasi gigitan. Proteinase serine memiliki aktivitas fibrinolitik yang dapat mengganggu proses pembekuan darah sehingga memicu terjadinya koagulopati dan gejala hemoragik. Memiliki struktur menyerupai proteinase serin, metalloproteinase juga bertanggung jawab pada aktivitas hemoragik yang tinggi, sehingga memicu kerusakan jaringan lokal dan pendarahan. Secara spesifik, gejala klinis ini dipegang oleh Mutalisin I (LHF-I).

3.3 Anti Venom

Dari hasil penelusuran terhadap berbagai artikel yang tersedia dalam database pencarian literatur, 5 artikel mengenai anti venom terpilih untuk menjadi bahasan dalam penelitian ini. Anti venom yang dimaksud bukan hanya serum terapi anti bisa yang dijual secara komersial, namun ada beberapa yang diproduksi dari kandungan zat dalam spesies tanaman. Penelitian ini membahas anti venom secara khusus untuk penanganan kasus gigitan ular *Lachesis muta*. Racun dalam *Lachesis muta* bersifat hemoragik sehingga merusak sistem peredaran darah, menimbulkan gangguan proses pembekuan darah (koagulopati) sehingga korban mengalami pendarahan yang hebat. Ada beberapa hal yang perlu diketahui dalam pembuatan anti venom, seperti komponen atau zat yang terkandung dalam suatu bahan alam, serta pengaruhnya terhadap protein racun ular, baik pada spesies *Lachesis muta* maupun spesies ular berbisa lainnya. Kelima artikel yang menguji efektifitas antivenom, antiserum, dan spesies tumbuhan (tabel 5) terbukti efektif dalam menghambat aktivitas protein racun dalam sel dan jaringan tubuh korban pada kasus gigitan ular *Lachesis muta*. Berikut adalah hasil pengujian anti venom dan ekstrak tanaman yang dirangkum dalam tabel 5 dibawah.

Tabel 5. Hasil pengujian antivenom dan ekstrak tanaman terhadap efek toksisitas racun *L. muta* dari lima penelitian tahun 2014 – 2021

| No. | Judul Penelitian | Nama penulis (tahun terbit) | Pengobatan (Spesies Tanaman/Anti venom) | Sumber/bahan yang dijadikan antivenom | Hasil pengujian |
|-----|--|---|---|--|---|
| 1. | Experimental <i>Lachesis muta rhombeata</i> enenomination and effects of soursop (<i>Annona muricata</i>) as natural antivenom | Caroline Marroni Cremone z, et al. (2016) | Sirsak (<i>Annona muricata</i>) | alkaloid, minyak atsiri | Menurunkan tekanan darah melalui pemeliharaan glukosa darah dan miotoksik dari racun. |
| 2. | <i>Protective action of N-acetyl-L-cysteine associated with a polyvalent antivenom on the envenomation induced by Lachesis muta (South merican Bushmaster) in rats</i> | Aline G. Leao-Torres, et al. (2021) | - Antiserum Bothrops/Lachesis - Antioksidan N-asetil-L-sistein | Racun <i>Bothrops</i> <i>Lachesis</i> N-asetil-L-istein | N-asetil-L-sistein mampu mencegah kerusakan otot (miotoksisitas) lokal maupun sistemik, mampu melemahkan respons inflamasi, mencegah kerusakan otot rangka, hati, ginjal. Berpotensi terapeutik sebagai alternatif antivenom. |

| No. | Judul Penelitian | Nama penulis (tahun terbit) | Pengobatan (Spesies Tanaman/Anti venom) | Sumber/bahan yang dijadikan antivenom | Hasil pengujian |
|-----|--|--|--|---|---|
| 3. | Counterating Action of <i>Coutera hexandra</i> (Rubiaceae) Stem bark Extract on the Systemic Toxicity Induced by <i>Lachesis muta muta</i> (Viperidae: Crotalinae) venom in Rats | Leaao Torres AG, et al. (2021) | - Antivenom polivalen (1:3) - Ekstrak <i>Coutarea hexandra</i> (Ch- E) - Campuran antivenom dan Ch-E | Ekstrak kulit batang <i>Coutarea hexandra</i> (Ch-E) | Ch-E + Antivenom mampu mencegah pendarahan subkutan (memar), mencegah peningkatan CK dan, Menekan laju retikulosit, mampu melindungi morfologi hati dan ginjal secara efektif. |
| 4. | Inhibitory Effect of Plant <i>Manilkara subsericea</i> against Biological Activities of <i>Lachesis muta</i> Snake Venom | Eduardo Coriolano De Oliveira, et al. (2014) | <i>Manilkara subsericea</i> | Ekstrak batang (ETS) dan daun (ETL) <i>Manilkara subsericea</i> | ETS dan ETL M. subserice a mampu menekan aktivitas proteolitik racun L. muta secara efektif, ETS dan ETL yang larut dalam larutan etil asetat lebih efektif dibandingkan yang terlarut dalam heksana. |
| 5. | Protective Effect of the Plant Extracts of <i>Erythroxylum sp.</i> against Toxic | Eduardo Coriolano de Oliveira, et | <i>Erythroxylum ovalifolium</i> | Ekstrak atau fraksi dan isolate <i>Erythroxylum ovalifolium</i> | Fraksi <i>Erythroxylum ovalifolium</i> mampu mengha mbat efek racun sebesar 20%- |

| No. | Judul Penelitian | Nama penulis (tahun terbit) | Pengobatan (Spesies Tanaman/Anti venom) | Sumber/bahan yang dijadikan antivenom | Hasil pengujian |
|-----|--|-----------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | Effects Induced by the Venom of <i>Lachesis muta</i> Snake | al. (2016) | | | 100%, isolat (produk isolasi) <i>E. ovalifolium</i> mencapai 4%-30%. Sumber molekul dalam produk tanaman ini dapat mengobatk efek lokal dari racun <i>L. muta</i> . |

Pada penelitian yang dilakukan Caroline *et al.*, (2016), anti venom yang dibuat dari senyawa alkaloid dan minyak atsiri dalam ekstrak daun tanaman Sirsak (*Annona muricata*) dapat digunakan untuk pasien dengan gigitan ular *Lachesis muta*. Pemilihan daun sirsak disasari oleh pemanfaatan jus daun sirsak untuk penanganan envenomasi ular *Lachesis muta rhombeata* oleh penduduk lokal di hutan Atlantik wilayah Utara dan Timur Laut Brazil. Peneliti menguji efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) untuk melawan racun *L. muta*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental, dengan parameter biokimia, hematologi, dan hemostatik. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus Wistar jantan (209 ± 12 g) yang disuplai dari Central Biotherium (University of Sao Paulo, Campus of Ribeirao Preto). Pada parameter biokimia, dilakukan evaluasi terhadap perubahan konsentrasi albumin, total protein, kadar urea, glukosa dalam darah, enzim Aspartat Aminotransferase (AST) dan Kreatin Kinase (CK) yang terdapat dalam serum hewan dengan berbagai macam perlakuan, yaitu menggunakan mikrohematokrit untuk pengukuran volume eritrosit dalam darah, menggunakan metode sianmethemoglobin untuk mengukur konsentrasi Hemoglobin (Hb), dan menggunakan *Hemocytometer Neubauer* melalui cairan pengencer Hayem untuk menghitung jumlah kadar eritrosit. Dalam parameter hemostatik, digunakan kit komersial Wiener Lab (Argentina) dalam pengukuran waktu protrombin dan tromboplastin parsial.

Hasil penelitian menunjukkan adanya beberapa perubahan protein total dan albumin secara biokimia dan fisiologis. Setelah hewan diinokulasi dengan racun ular *Lachesis muta rhombeata* (LmrV), total protein dan albumin mengalami penurunan yang signifikan. Hal ini dikarenakan oleh faktor protein PLA2, serine protease mirip trombin, serta metalloproteinase. Ketiga protein racun ini merupakan faktor utama pada peristiwa inflamasi dan mio toksik atau kerusakan pada jaringan otot. Pemberian kadar urea yang meningkat pada beberapa jam pertama setelah inokulasi racun, baik dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak daun dan jus buah sirsak (*Annona muricata*). Hasilnya, kelompok kontrol atau yang tidak diberi pengobatan dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*), kadar ureanya masih tinggi, sementara pada kelompok yang diberi pengobatan, terjadi penurunan kadar urea. Aksi gabungan alkaloid dan minyak esensial tanaman *Annona muricata* dapat menyebabkan efek hipotensifnya. Alkaloid seperti *isoquinoline*, *coreximine*, dan *anomurine* memiliki efek depresan sementara pada tekanan darah, sedangkan

minyak esensial *beta-caryophyllene* memiliki efek vasodilator dan hipotensif. *Reticuline*, alkaloid lain yang ditemukan dalam daun *Annona muricata*, juga dapat menyebabkan hipotensi melalui blokade saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan atau penghambatan pelepasan Ca^{2+} dari penyimpanan intraseluler yang sensitif terhadap norepinefrin. Pengobatan dengan ekstrak daun sirsak (*A. muricata*) secara umum tidak menurunkan tingkat kematian dari racun secara total, namun dapat memelihara glukosa darah dan melindungi dari miotoksik dari racun.

Penelitian yang dilakukan Aline *et al.*, (2021) menguji efektivitas dari *N-asetil-L-sistein* dengan antivenom polivalen yang dicampur dengan *Bothrops-Lachesis*. Menurut Briguori *et al.*, (2011) *N-asetil-L-sistein* memiliki kemampuan spesies oksigen reaktif dan juga dapat meningkatkan kadar *glutation* intraseluler. Hewan percobaan dalam penelitian tersebut adalah tikus Wistar berumur 2–3 bulan. Sebelum percobaan dimulai, tikus Wistar dibiarkan selama 2 minggu di Bioterium Eksperimen Universitas Sao Paulo Barat, Brazil untuk masa adaptasi. Selanjutnya, tikus dibagi secara acak dan dimasukkan ke dalam enam kelompok. Berikut pembagian kelompok hewan disajikan dalam tabel 6 berikut. Langkah selanjutnya adalah pemantauan hewan dalam selang waktu 30, 60, 90, dan 120 menit (Aline *et al.*, 2021).

Tabel 6. Pembagian kelompok hewan yang diberi perlakuan berbeda pada metode penelitian yang dilakukan oleh Aline, *et al.* 2021.

| Kelompok | Perlakuan |
|---|--|
| G1 (kontrol) | Injeksi saline 0,9% |
| G2 (N-asetil-L-sistein) | Injeksi N-asetil-L-sistein (150 mg/kg) |
| G3 (Racun <i>L. m. muta</i>) | Injeksi bisa ular <i>L. m. muta</i> |
| G4 (Racun <i>L. m. muta</i> + Antivenom) | Injeksi bisa ular <i>L.</i> <i>m.</i> <i>muta</i> dan Antivenom (1,5 mg/kg) Suntik antivenom intraperitoneal:venom (1:3) |
| G5 (Racun <i>L. m. muta</i> + N-asetil-L-sistein) | Injeksi campuran bisa ular <i>L. m. muta</i> dengan N-asetil-L-sistein (1,5 mg/kg) + (150 mg/kg). |
| G6 (Racun <i>L. m. muta</i> + N-asetil-L-sistein + antivenom) | Injeksi campuran racun (1,5 mg/kg), N-asetil-L-sistein (150 mg/kg), dan antivenom (1:3). |

Pada kelompok G3 yang diinjeksi dengan bisa ular *L. m. muta*, tikus mengalami edema yang sangat jelas pada otot kaki bagian kanan belakang diikuti dengan pendarahan subkutan, dengan ciri pembengkakan dan memar pada otot. Pada kelompok G4, edema berkurang karena penggunaan antivenom. Penggabungan antara *N-asetil-L-sistein* dengan anti venom dapat menghilangkan gejala klinis pendarahan subkutan. Penurunan tingkat keparahan akibat racun ular paling baik terjadi pada kelompok G6. Setelah tikus Wistar terpapar racun ular *L. m. muta*, terjadi perubahan morfologi yang menunjukkan gejala klinis seperti pendarahan, edema, degenerasi, dan *mionecrosis*. Pemberian anti venom yang terbuat dari *N-asetil-L-sistein* pada kelompok G4 dan G5 secara terpisah mampu menurunkan tingkat keparahan menjadi 2, dengan cara menghambat aktivitas racun dalam tubuh. Hasil yang lebih baik dan efektif ditunjukkan pada kelompok G6 penurunan tingkat keparahan menjadi 1.

Dalam penelitian yang dilakukan Leao Torres AG *et al.*, (2021), digunakan ekstrak kulit batang *Coutarea hexandra* (Ch-E) untuk menguji efek toksisitas dari bisa ular *L. muta*. Pemberian anti venom kepada tikus percobaan dilakukan secara intraperitoneal dengan perbandingan 1:3 antara anti venom dengan venom. Pengujian dilakukan dengan metode analisis hematologi dan biokimia, serta histopatologi pada beberapa jaringan untuk mendapatkan nilai efek antibisa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Fraksi *Erythroxylum ovalifolium* mampu menghambat efek racun sebesar 20-100%, isolat (produk isolasi) *E. ovalifolium* mencapai 4--30%. Sumber molekul dalam produk tanaman ini terbukti dapat mengobati efek lokal dari racun *L. muta*. Penggunaan kombinasi dari anti venom *Bothrops/Lachesis* dan Ch-E ini mampu menahan enzim kreatin kinase (CK) dan CKMB sehingga mencegah terjadinya mikotoksin atau peradangan otot dan kardiotoxik. Selain enzim CK, enzim yang bertanggung jawab terhadap gejala hepatotoksik juga terbukti terhambat oleh kombinasi antivenom dan Ch-E sehingga menghilangkan gejala klinis hepatotoksik atau peradangan hati. Ekstrak batang tanaman *Cautarea hexandra* (Ch-E) memiliki kandungan senyawa fitokimia (flavonoid, tannin, steroid, kumarin, alkaloid) yang dapat menghambat aktivitas enzim toksik dalam bisa ular *L. muta*.

Penelitian Eduardo Coriolano De Oliveira *et al.*, (2014) yang berjudul “*Inhibitory Effect of Plant Manilkara subsericea against Biological Activities of Lachesis muta Snake Venom*” melakukan pengujian ekstrak batang (ETS) dan daun (ETL) *Manilkara subsericea* terhadap aktivitas proteolitik racun ular *Lachesis muta*. Peneliti menguji efektivitas ekstrak daun dan batang *M. subsericea* untuk menghambat aktivitas racun yang memicu gejala klinis berupa pendarahan. Pembuatan ekstrak daun dan batang *M. subsericea* dilakukan dengan cara maserasi dengan larutan etanol, dilanjutkan dengan proses pencucian menggunakan pelarut dengan polaritas tinggi. Setelah fraksi berhasil didapatkan, dilakukan pengujian biologis dengan pelarutan fraksi ke dalam DMSO. Uji aktivitas proteolitik racun *L. muta* dilakukan dengan melakukan pengukuran hasil inkubasi ekstrak yang memiliki racun. Hasil percobaan menunjukkan ETS *M. subsericea* mampu menekan aktivitas proteolitik racun *L. muta* sebesar 96%, sedangkan ETL *M. subsericea* sebesar 93%. Ternyata, fraksi batang *M. subsericea* yang dicampur dengan larutan etil asetat mampu menghambat aktivitas proteolitik racun *L. muta* sebesar 99%. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak tanaman *M. subsericea* terbukti efektif dalam menetralkan efek racun *L. muta* yang berbahaya dan mematikan terlebih ditambah dengan larutan etil asetat hingga mampu menghambat racun sebesar 99%.

Eduardo Coriolano de Oliveira *et al.* (2016) melakukan penelitian yang sama dengan dua tahun sebelumnya (2014) yaitu pengujian ekstrak tanaman terhadap penetralan racun yang dihasilkan oleh *L. muta*. Dalam penelitian ini, isolat tanaman yang digunakan adalah *Erythroxylum ovalifolium* dengan tujuan menetralkan efek racun *Lachesis muta*. Pada penelitiannya, hewan percobaan yang digunakan yaitu tikus Swiss jantan dari Pusat Hewan Laboratorium (NAL) Universitas Federal Fluminense (UFF). Produk utama seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan terpenoid diidentifikasi dengan KLT, yang dipisahkan dengan gel kromatografi. Untuk mengidentifikasi struktur molekul, digunakan NMR (¹H dan ¹³C). Analisis lebih lanjut dan identitas molekul dilakukan menggunakan teknik LC-MS/MS dan GC-MS. Berdasarkan pola fragmentasinya, identitas molekul dapat dianalisis dengan MS melalui spektrum massa NIST. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak batang *Erythroxylum ovalifolium* mampu menghambat koagulasi, hemolisis, protelisis, pendarahan dan edema. Enzim PLA2 merupakan enzim yang berperan dalam pemberian efek neurotoksik dan miotoksik yang menjadikan sistem syaraf dan otot sebagai sistem target. Tanaman *Erythroxylum ovalifolium* mengandung senyawa fitokimia, salah satunya yaitu flavonoid. Zat fitokimia ini yang terkandung dalam tanaman *E. ovalifolium* diduga mampu menghambat kerja enzim PLA2.

Semua gejala klinis yang dimanifestasikan akibat gigitan ular berbisa memerlukan penanganan serta perawatan medis yang tepat, seperti pemberian anti venom atau anti bisa yang secara efektif mampu menekan aktivitas racun ular dalam tubuh korban. Pembuatan anti venom menjadi tantangan global karena keterbatasannya, sehingga pengobatan alternatif harus selalu tersedia (Eduardo, 2014). Meskipun anti venom bekerja efektif terhadap efek sistemik, namun tetap memiliki kelemahan yang tidak dapat menghambat efek lokal dari racun ular. Selain itu, disamping memiliki efek samping terhadap organ tubuh lainnya, anti venom yang dijual secara komersial juga memiliki biaya yang cukup tinggi (Eduardo, 2014).

Dari kelima penelitian yang telah diulas secara singkat, secara umum ekstrak tanaman dan anti venom terbukti mampu menghambat berbagai aktivitas kerja enzim dalam racun yang menyerang sistem regulasi dan metabolisme tubuh pasien. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dalam penelitian Caroline *et al.* tidak dapat menurunkan tingkat kematian racun secara total, namun dapat memelihara glukosa darah sehingga meminimalisir efek mikotoksin dalam racun. *N-asetil-L-sistein* yang dicampur dengan anti venom *Bothrops-Lachesis* dalam penelitian Aline *et al.* (2021) terbukti mampu menurunkan tingkat keparahan dari gigitan ular *L. muta*. Perlakuan kombinasi ini menunjukkan hasil yang paling efektif dalam penelitiannya di antara enam kelompok sampel. Ekstrak kulit batang *Coutarea hexandra* (Ch-E) yang dicampur dengan antivenom *Bothrops/Lachesis*, menunjukkan hasil mampu menghambat aktivitas enzim kreatin kinase (CK), CK-MB, dan ALT sehingga menurunkan gejala radang otot, kerusakan jantung, dan peradangan hati. Kadar ALT yang meningkat dapat mengakibatkan peradangan hati (Katia, 2018). Ekstrak tanaman *Manilkara subsericea* mampu menghambat aktivitas proteome dalam racun ular *L. muta*. ETS dan ETL memiliki kemampuan dalam netralisasi efek racun masing-masing sebesar 96% dan 93%. Ekstrak *M. subsericea* yang dilarutkan dalam etil asetat terbukti efektif dalam penetralan racun *L. muta* yang lebih tinggi dibanding ETS dan ETL. Ekstrak batang tanaman *Erythroxylum ovalifolium* dalam penelitian Eduardo (2016) terbukti mampu menghambat koagulasi, hemolisis, protelisis, pendarahan dan edem. Secara umum, tidak ada hasil percobaan yang dapat menghilangkan seluruh gejala klinis akibat gigitan ular secara langsung, namun perbaikan bertahap dalam sistem tubuh akibat pengobatan yang dilakukan secara terkontrol dan rutin dapat

membantu menyembuhkan beberapa efek lokal maupun sistemik yang disebabkan oleh injeksi racun dalam tubuh.

4 KESIMPULAN

Dari sembilan artikel yang diulas dalam artikel literatur ini, kasus gigitan ular *Bushmaster* yang terjadi, terutama disebabkan oleh peningkatan jumlah penduduk di kota-kota Brazil yang diikuti dengan meningkatnya aktivitas pertanian. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh beberapa ahli, sebagian besar korban tidak mengikuti protokol keselamatan saat beraktivitas di perkebunan, serta pengetahuan masyarakat tentang penanganan pertama saat tergigit ular sangat terbatas.

Beberapa gejala yang timbul akibat racun ular *L. muta* antara lain edema, pusing, koagulopati, miotoksisitas, dan nekrosis. Protein yang paling banyak ditemukan dalam racun ular *L. muta* adalah LPA2, yang bertanggung jawab atas efek toksisitas pada jaringan lokal maupun sistemik. Secara umum, meskipun tidak ada percobaan yang dapat menghilangkan seluruh gejala klinis akibat gigitan ular secara langsung, peningkatan dalam perbaikan sistem tubuh akibat pengobatan yang dilakukan secara berangsur-angsur dapat menyembuhkan beberapa efek lokal maupun sistemik akibat racun dalam tubuh jika pengobatan dilakukan secara terkontrol dan rutin.

Keterbatasan dalam tinjauan literatur mengenai epidemiologi, profil proteomik, dan efektivitas antivenom untuk kasus gigitan ular *Lachesis muta* diharapkan dapat diperbaiki dalam penelitian atau tinjauan literatur di masa depan. Penelitian literatur ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi bagi penelitian terkait ulasan kasus gigitan ular *Lachesis muta*.

DAFTAR PUSTAKA

- Bénard-Valle, M., Neri-Castro, E. E., Fry, B. G., Boyer, L., Cochran, C., Alam, M., ... & Alagón, A. (2015). Antivenom research and development. *Venomous Reptiles and Their Toxins: Evolution, Pathophysiology and Biodiscovery*; Fry, BG, Ed, 61-72.
- Cavecci-Mendonça, B., Luciano, K. M., Vaccas, T., de Oliveira, L. A., Clemente, E. F., Rossini, B. C., ... & Santos, L. D. D. (2023). Preliminary Insights of Brazilian Snake Venom Metalloproteomics. *Toxins*, 15(11), 648.
- Cremonez, C. M., Leite, F. P., Bordon, K. D. C. F., Cerni, F. A., Cardoso, L. A., Gregório, Z. M. D. O., ... & Arantes, E. C. (2016). Experimental *Lachesis muta* rhombeata envenomation and effects of soursop (*Annona muricata*) as natural antivenom. *Journal of Venomous Anim*
- Dafa, M. H., & Suyanto, S. (2021). Kasus gigitan ular berbisa di Indonesia. *Jurnal Pengabdian Masyarakat MIPA Dan Pendidikan MIPA*, 5(1), 47-52.
- De Oliveira, E. C., Fernandes, C. P., Sanchez, E. F., Rocha, L., & Fuly, A. L. (2014). Inhibitory effect of plant *Manilkara subsericea* against biological activities of *Lachesis muta* snake venom. *BioMed research international*, 2014.
- Diniz-Sousa, R., Moraes, J. D. N., Rodrigues-da-Silva, T. M., Oliveira, C. S., & Caldeira, C. A. D. S. (2020). A brief review on the natural history, venomics and the medical importance of bushmaster (*Lachesis*) pit viper snakes. *Toxicon*: X, 7, 100053.
- Floriano, R. S. (2021). Counteracting Action of *Coutarea hexandra* (Rubiaceae) Stem Bark Extract on the Systemic Toxicity Induced by *Lachesis Muta Muta* (Viperidae: Crotalinae) Venom in Rats.
- Fuly, A. L., de Miranda, A. L. P., Zingali, R. B., & Guimarães, J. A. (2002). Purification and

- characterization of a phospholipase A2 isoenzyme isolated from *Lachesis muta* snake venom. *Biochemical pharmacology*, 63(9), 1589-1597.
- Galizio, N. C., Moraes-Santos, L. S., Yabunaka, A. C., Demico, P. J., Torres-Bonilla, K. A., Varón, J. C., ... & de Moraes-Zani, K. (2024). Biochemical and toxicological profiles of venoms from an adult female South American bushmaster (*Lachesis muta rhombeata*) and her offspring. *Toxicon*, 241, 107680.
- Konrath, E. L., Strauch, I., Boeff, D. D., & Arbo, M. D. (2022). The potential of Brazilian native plant species used in the therapy for snakebites: A literature review. *Toxicon*, 217, 17- 40.
- Leão-Torres, A. G., Pires, C. V., Ribelato, A. C., Zerbinatti, M. C., Santarém, C. L., Nogueira, R. M., ... & Floriano, R. S. (2021). Protective action of N-acetyl-L-cysteine associated with a polyvalent antivenom on the envenomation induced by *Lachesis muta muta* (South American bushmaster) in rats. *Toxicon*, 198, 36-47.
- Malague, C. M. S., & Gutiérrez, J. M. (2015). Snakebite envenomation in central and South America. *Critical Care Toxicology*, 1-22.
- Nightingale, A. (2009). A guide to systematic literature reviews. *Surgery (Oxford)*, 27(9), 381-384.
- Omara, T. (2020). Plants used in antivenom therapy in rural Kenya: ethnobotany and future perspectives. *Journal of Toxicology*, 2020.
- Pilon, G. D., & Oshima-Franco, Y. (2021). *Lachesis Muta Muta*: State of the Art. *Journal of Life Sciences*, 15, 1-10.
- Puzari, U., Fernandes, P. A., & Mukherjee, A. K. (2022). Pharmacological re-assessment of traditional medicinal plants-derived inhibitors as antidotes against snakebite envenoming: A critical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 292, 115208.
- Roriz, K. R. P. S., Zaqueo, K. D., Setubal, S. S., Katsuragawa, T. H., Silva, R. R. D., Fernandes, C. F. C., ... & Zuliani, J. P. (2018). Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51, 338-346.
- Sachett, J. D. A. G., Marinho, A. P. S., Santos, M. M. D. O., Fan, H. W., Bernarde, P. S., & Monteiro, W. M. (2022). When to think about a *Lachesis muta* envenomation in the Western Brazilian Amazon: Lessons from a case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 55, e0027-2022.
- Silva, A., Hodgson, W. C., & Isbister, G. K. (2017). Antivenom for neuromuscular paralysis resulting from snake envenoming. *Toxins*, 9(4), 143.
- Silva, J. L. D., Siva, A. M. D., Amaral, G. L. G. D., Ortega, G. P., Monteiro, W. M., & Bernarde, P. S. (2019). The deadliest snake according to ethnobiological perception of the population of the Alto Juruá region, western Brazilian Amazonia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53, e20190305.
- Stransky, S., Costal-Oliveira, F., Lopes-de-Souza, L., Guerra-Duarte, C., Chavez-Olortegui, C., & Braga, V. M. M. (2018). In vitro assessment of cytotoxic activities of *Lachesis muta muta* snake venom. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(4), e0006427.