



KOMPLIKASI DAN TATALAKSANA SNAKEBITE

Cokorda Agung Paramadika¹, IB Aditya Nugraha², AA Yuli Gayatri²

¹Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

Corresponding Author: IB Aditya Nugraha, Universitas Udayana

Email : ibadityanugraha@gmail.com

Received 04 April 2022; **Accepted** 07 April 2022; **Online Published** 28 April 2022

Abstract

Indonesia as one of the largest tropical and agricultural countries in the world shared the particularly high burden cases of snakebite. The clinical manifestations of snakebite could vary according to the type of venoms. This case reported a 75 years old male patient with snakebite in Pedis Sinistra come with bleeding and anuria. Bleeding caused by snake venom is presenting with blood clotting disturbances as the result of venom-induced consumption coagulopathy (VICC). VICC, a disseminated intravascular coagulation (DIC)-like syndrome, is characterised by low levels or undetectable of fibrinogen, resulting in incoagulable blood. Renal manifestations vary from urinary sediment changes with mild proteinuria to renal failure. Nephropathy in snakebite is the result of several mechanisms including the inflammatory process, direct nephrotoxicity, and immunologic reaction. Appropriate first aid treatment and comprehensive management of snakebite cases are warranted to reduce mortality and morbidity rates. The patient was diagnosed with VICC and acute kidney injury (AKI) related snakebite. The patient was applied pressure immobilization bandage, given antivenom, fresh frozen plasma (FFP), thrombocyte concentrate (TC), antibiotic, and renal replacement therapy. After the treatment, bleeding was improved, but after iatrogenic pneumothorax and pneumonia occurred, the patient's condition deteriorated. Unfortunately, the patient has died on 13rd day of treatment with causa mortis multiple organ failure.

Keywords: Snakebite, venom-induced consumption coagulopathy, acute kidney injury

PENDAHULUAN

Gigitan ular mengakibatkan beban penyakit yang signifikan secara global, terutama di daerah tropis dan wilayah subtropis seperti Asia Selatan, Asia Tenggara dan Afrika Sub-Sahara. Diperkirakan setiap tahun ada lebih dari 400.000 kejadian gigitan ular dengan 20.000 kematian seluruh dunia. Salah satu komplikasi paling umum dan signifikan dari bisa ular adalah koagulopati, yang dapat menyebabkan perdarahan dan kematian.¹

Indonesia sebagai salah satu negara tropis terbesar di dunia mempunyai kasus gigitan ular yang sangat tinggi. Hal ini dikarenakan banyak orang Indonesia bekerja di bidang pertanian yang dianggap sebagai populasi berisiko tinggi terkena gigitan ular. Meskipun begitu, belum ada laporan mengenai epidemiologi nasional, kebijakan nasional tentang program pengendalian gigitan ular, dan pedoman nasional dalam pengelolaan gigitan ular terbaru sampai saat ini di Indonesia.²

Pada 2009, WHO memasukkan gigitan ular dalam daftar WHO sebagai *neglected tropical diseases* dan bahkan sampai sekarang tetap sebagai masalah kesehatan masyarakat global. Katsusirane dkk. pada tahun 2008 memperkirakan sekitar 1.200.000-5.500.000 kasus gigitan ular dengan 421.000-1.841.000 kasus ular berbisa, dan 20.000-94.000 kematian per

tahun secara global. Asia Selatan dan Asia Tenggara memiliki beban tertinggi. Di Indonesia ada 12.739–214.883 kasus gigitan ular dengan diperkirakan 20-11.581 kematian pada tahun 2007.^{2,3}

Data epidemiologis kasus gigitan ular di Indonesia sangat sedikit dan berasal hanya dari laporan berbasis rumah sakit. Pada 1996-1998 ada 180 kasus gigitan ular di Rumah Sakit (RS) Hasan Sadikin, Bandung. Di RS Cipto Mangunkusumo hanya ada 42 kasus gigitan ular dengan 17 pasien diantaranya menunjukkan tanda-tanda envenomasi.² Ada tiga keluarga ular berbisa di Asia Tenggara, yaitu *Elapidae*, *Viperidae* dan *Colubridae*. Menurut WHO kasus gigitan ular di Indonesia terbanyak berasal dari jenis ular *Trimeresurus albolabris*, *Bungarus candidus*, *spitting cobras* (*Naja sumatrana* and *N. sputatrix*), *Calloselasma rhodostoma* (di Jawa, Madura), *Daboia siamensis* (di Jawa Timur, Komodo, Flores) dan *Acanthophis spp.*⁴

Komposisi racun ular menunjukkan kompleksitas dan diversitas tinggi, yang menghasilkan variabel biokimia dan profil toksikologi yang menghasilkan berbagai macam manifestasi klinis. Beberapa toksin dalam bisa ular memicu kerusakan jaringan lokal, sedangkan yang lain menyebabkan efek sistemik, seperti neurotoksisitas (paralisis pernapasan), perdarahan, *acute*

kidney injury (AKI), rhabdomyolisis (kerusakan serat otot), kardiotoxikitas, hiperaktif otonom, atau trombosis. Toksin dari ular *family Viperidae* (viperid) menyebabkan efek lokal dan manifestasi sistemik yang terkait dengan perdarahan, koagulopati dan syok hipovolemik. Toksin dari ular *family Elapidae* (elapid) terutama menginduksi manifestasi neurotoksik seperti paralisis neuromuskuler.⁵

Dalam penanganan gigitan ular diperlukan tatalaksana yang cepat dan dipastikan penyebab gigitan apakah disebabkan ular berbisa atau bukan. Identifikasi jenis gigitan dan gejala akibat gigitan berguna dalam penegakan diagnosis maupun terapi untuk menghindari kecacatan dan keadaan yang mengancam jiwa. Pada laporan kasus ini akan membahas seorang laki-laki yang terkena gigitan ular dengan manifestasi perdarahan dan *acute kidney injury*.

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, 75 tahun, datang ke unit gawat darurat (UGD) Bedah dengan keluhan utama digigit ular sejak kurang lebih 6 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien digigit ular sebanyak 2 kali di bagian kaki kiri saat pasien sedang berjalan di kebun (tegalan), namun pasien tidak tahu jenis dan warna ular. Saat itu pasien terkejut karena kesakitan dan

melihat 2 tanda bekas gigitan ular pada kaki kirinya. Keluhan nyeri dirasakan di kaki yang tergigit ular yang membaik dengan obat antinyeri (asam mefenamat). Keluhan nyeri disertai bengkak di kaki yang tergigit ular. Pasien juga mengeluh mata merah 2 jam setelah tergigit ular. Pasien juga mengalami muntah darah 3 jam setelah tergigit ular sebanyak ± 50 cc setiap kali muntah. Kencing pasien juga dirasakan berwarna seperti kemerahan. Pasien kemudian dibawa ke rumah sakit swasta di kota Denpasar, lalu dirujuk ke RSUP Sanglah.

Keluhan demam, sesak nafas, kejang disangkal. Riwayat penurunan berat badan tidak ada. BAB tidak ada keluhan, dikatakan masih dalam batas normal. Pasien mengatakan tidak pernah mengalami sakit kronis seperti DM, hipertensi, ginjal, dan jantung. Riwayat operasi usus buntu 2 tahun yang lalu. Pasien bekerja sebagai petani padi, riwayat konsumsi alkohol dan merokok disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dalam kesadaran *compos mentis*, dengan skala nyeri 4/10. Tekanan darah 110/70, nadi 86 kali/menit, frekuensi nafas 20 kali/menit dengan suhu 36⁰ C. Pada pemeriksaan mata didapatkan perdarahan subkonjungtiva pada kedua mata. Tidak ditemukan kelainan dari pemeriksaan fisik THT, jantung, maupun abdomen. Pada

ekstremitas inferior sinistra didapatkan luka bekas gigitan ular sebanyak 2 buah pada dorsum pedis, didapatkan darah pada luka

dan edema pedis sinistra. Ditemukan juga nyeri tekan pada regio pedis kiri.

Tabel 1. Laboratorium awal pasien

Laboratorium	Hasil	Nilai Rujukan
WBC	20,70	4,1-11,0
Netrofil	17,71	2,5-7,5
Lymfosit	2,08	1,00-4,00
RBC	5,15	4,5-5,9
HGB	14,58	13,5-17,5
HCT	46,60	41,0-53,0
MCV	90,48	80,0-100,0
MCH	28,32	26,0-34,0
MCHC	31,30	31-36
RDW	13,29	11,6-14,8
PLT	14,96	150-440
BUN	19,90	8,00-23,00
Kreatinin	1,81	0,70-1,20
Kalium	3,65	3,50-5,10
Natrium	145	136-145
Klorida	108,1	94-110
PPT	>120	10,8-14,4
INR	>10,0	0,9-1,1
APTT	>180	24-36
Fibrinogen	<25	140-450
D-Dimer	>20	<0,5

Pemeriksaan laboratorium awal tanggal 8 Februari 2020 didapatkan leukositosis $20,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan dominan neutrofil (*absolut* $17,71 \times 10^3/\mu\text{L}$, 85,58%) dan trombositopenia $14,96 \times 10^3/\mu\text{L}$. Didapatkan juga peningkatan faal hemostasis, APTT $> 120,0$ detik, INR 10,0, dan PPT $> 180,0$ disertai dengan peningkatan D-Dimer sebesar >20 dan Fibrinogen yang rendah < 25 mg/dl. Kreatinin serum meningkat sebesar 1,81 mg/dl dan

International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) score 8 yang berarti sesuai dengan kondisi *Disseminated Intravascular Coagulopathy* (DIC). Laboratorium awal pasien dapat dilihat pada Tabel 1, hasil pemeriksaan analisis urine dapat dilihat pada tabel, dan hasil pemeriksaan Analisa gas darah (AGD) dapat dilihat pada tabel 3. Pasien didiagnosa dengan Snakebite Regio Pedis Sinistra dengan bleeding type DIC dan AKI stage I dd

acute on chronic kidney disease (ACKD) et causa renal dd prerenal on CKD et causa suspek Pyelonefritis Kronis.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan analisis urin

Laboratorium	12/2/2020	Nilai Rujukan
pH	6.0	5 – 8
Leuko	(2+)	Negatif
Nitrit	Negatif	Negatif
Protein	(2+)	Negatif
Glukosa	Negatif	Normal
Keton	Negatif	Negatif
Urobilinogen	31,30	1 mg/dl
Bilirubin	Negatif	Negatif
Eritrosit	(3+)	Negatif
Berat jenis	1.012	1.005 – 1.035
Colour	Reddish	Yellow
Sedimen	Negatif	
-Leuko	29	< 6
-Eritrosit	2847	< 3
-Epitel	0	
-gepeng	0	

Tabel 3. Hasil pemeriksaan analisa gas darah berkala

AGD	10/2	13/2	14/2	17/2	18/2	20/2	Nilai rujukan
pH	7,41	7,43	7,45	7,40	7,45	7,21	7,35-7,45
pCO2	41,5	34,6	40,4	50,5	41,0	54,8	35,00-45,00
pO2	116,1	172,3	78,5	44,4	57,2	33,7	80,00-100,00
BEecf	1,3	-1,7	3,0	5,8	3,9	-6,6	-2-2
HCO3-	25,9	22,6	27,1	30,6	27,9	21,3	22,00-26,00
SO2c	98,3	99,2	96,1	79,8	91,0	52,3	95%-100%
TCO2	27,2	23,6	28,4	32,2	29,1	23,0	24,00-30,00
Na	130	125	129	131	132	137	136-145
K	4,0	4,41	4,29	4,54	4,73	5,98	3,5-5,1
Cl	102	95	99	98	100	105	96-108

Pasien diberi terapi infus NaCl 0,9% 20 tpm, transfusi FFP 5 kantong intravena, omeprazole 40 mg tiap 12 jam intravena oleh Interna dan Ceftriaxon 1 gram tiap 12 jam

intravena, asam tranexamat 1 gram tiap 8 jam intravena, dexametason 10 mg tiap 12 jam intravena, Serum Anti Bisa Ular (SABU) 2 ampul dalam 500 ml D5% habis dalam 1 jam

intravena, parasetamol 500 mg tiap 6 jam intraoral, Anti Tetanus Serum dan Tetanus Toxoid serta *pressure immobilization bandage* oleh sejawat spesialis bedah. Pemeriksaan faal hemostatis dan fungsi ginjal dilakukan tiap 24 jam dapat dilihat pada Tabel 4. Pada tanggal 9 Februari 2020, pasien mendapat transfusi *thrombocyte concentrate* (TC) 5 kantong. Pada tanggal 10 Februari 2020, pada pasien masih didapatkan perdarahan subkonjungtiva dan hematuria. Pasien mendapat transfusi *fresh frozen plasma* (FFP) 5 kantong. Produksi urine pasien menurun menjadi 0,9cc/kgbb/jam dan pasien dikonsulkan ke divisi nefrologi. Karena banyaknya perdarahan, Hb pasien menurun menjadi 8,92 g/dl, dan direncanakan transfusi *packed red cell* (PRC) sampai HB > 10g/dl.

Pada tanggal 11 Februari 2020, perdarahan dan faal hemostasis membaik, namun produksi urine pasien menurun menjadi 0,8cc/kgbb/jam. Pasien dilakukan pemasangan double lumen oleh sejawat spesialis BTKV dan direncanakan untuk hemodialysis (HD). Pasien mendapat transfusi PRC 1 unit. Setelah pemasangan *catheter double lumen* pada vena jugularis dextra terjadi pneumothoraks iatrogenik dan dilakukan pemasangan *Water Sealed Drainage*

(WSD). Pada tanggal 12 Februari 2020, pasien anuria, dilakukan HD cito dan transfusi PRC 1 unit on HD, dan transfusi TC dan FFP stop. Saat itu tekanan darah pasien naik menjadi 172/78 dan diberi terapi captopril 50 mg tiap 12 jam intraoral. Pada tanggal 13 Februari 2020, pasien masih anuria dan dilakukan HD daily free heparin. Pada tanggal 14 Februari 2020, kontak pasien baik, tampak gelisah, masih anuria dan dilakukan HD daily free heparin dan tambahan terapi amlodipine 10 mg tiap 24 jam intraoral. Pasien didiagnosa dengan HAP late onset dan antibiotik diberikan Cefoperazon 1 gram tiap 12 jam intravena dan Levofloxacin 750 mg intravena selanjutnya 500 mg tiap 48 jam intravena. Pada tanggal 17 Februari 2020 post aff WSD, pasien bertambah sesak dan terjadi gagal nafas, terjadi pnemothoraks dextra kembali dan emfisema subkutis, lalu pasien dilakukan reinsertasi WSD kembali. Pasien direncanakan untuk HD elektif. Setelah itu, pasien mengalami delirium dan kondisi semakin memburuk. Pada tanggal 20 Februari 2020 pasien meninggal dunia akibat *multiple organ failure*. Selama perawatan pasien mendapat 2 kantong PRC, 6 kantong FFP dan 5 unit TC.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan laboratorium berkala

	8/2	9/2	10/2	11/2	12/2	13/2	Ref Range
WBC	20.70		15.84	14.12		10.11	4.1-11.0
NE	17.71		14.48	11.07		9.22	2.5-7.5
HGB	14.45		8.92	7.93		10.91	13.5-17.5
HCT	46.60		27.71	24.01		32.4	41.0-53.0
PLT	14.90		131.1	88.71		65.83	150-440
BUN	26.3	39	50.8	57.7	62.8	47.1	8.0-23.0
SC	1.81	2.92	3.24	3.77	5.20	4.87	0.70-1.20
PPT	>120	>120	79.5	21.5	17.8	15.8	10.8-14.4
INR	>10	>10	6.20	1.57	1.29	1.13	0.9-1.1
APTT	>180	>180	>180	31.5	30.3	27.8	24-36
FIBRIN	<25				68		140-450
DDIMER	>20				0		<0.5

	14/2	15/2	16/2	17/2	18/2	20/2	Ref Range
WBC	27.46						4.1-11.0
NE	25.48						2.5-7.5
HGB	9.96						13.5-17.5
HCT	28.75						41.0-53.0
PLT	74.91						150-440
BUN	57.6	49.6	49.2	51.1	81.6	160.6	8.0-23.0
SC	5.77		4.55	4.12	5.56	8.50	0.70-1.20
PPT	22	16.5	17				10.8-14.4
INR	1.61	1.19	1.23				0.9-1.1
APTT	27.8	26.7	27.9				24-36
FIBRIN							140-450
DDIMER							<0.5

DISKUSI

Kasus gigitan ular di Asia Tenggara biasanya terjadi pada petani padi, pekerja perkebunan karet, perkebunan kopi atau perkebunan

lainnya, nelayan, pemelihara ular ataupun pada saat pengambilan bisa ular. Namun demikian kebanyakan korban gigitan tidak tahu jenis ular yang menggigit sehingga

menimbulkan kesulitan dalam pemberian SABU.^{6,7} Dari Lebih dari 3000 spesies ular yang dikenal di seluruh dunia, sekitar 600 spesies berbisa.⁸ Diagnosis definitif gigitan ular berbisa ditegakkan berdasarkan identifikasi ular yang menggigit dan adanya manifestasi klinis. Ular yang menggigit sebaiknya dibawa dalam keadaan hidup atau mati, baik sebagian atau seluruh tubuh ular, namun pada kondisi tanpa bukti fisik ular, identifikasi secara tidak langsung dari deskripsi pasien, bentuk luka gigitan, foto ular, dan sindrom klinis gejala dan tanda dapat dilakukan. Perlu juga dibedakan apakah gigitan berasal dari ular yang tidak berbisa atau binatang lain dari pemeriksaan fisik pada luka gigitan yang ditinggalkan.^{4,9} Pada kasus, pasien adalah seorang petani dan didapatkan 2 tanda bekas gigitan ular pada pedis sinistra pasien, namun pasien tidak melihat ular yang mengigitnya.

Gejala dan tanda klinis pada gigitan ular dapat dibagi dua yaitu, lokal dan sistemik.⁴ Gejala dan tanda lokal yang didapatkan pada kasus adalah tanda bekas gigitan, nyeri, bengkak, dan perdarahan pada luka. Sedangkan gejala dan tanda sistemik adalah mual, perdarahan subkonjungtiva, hematemesis, hematuria, dan anuria. Pola klinis toksin ular dapat secara luas diklasifikasikan ke dalam lima kelompok, yaitu: neurotoksik, sitotoksik dan

hemotoksik, nefrotoksik dan myotoksik. Spesies ular tertentu mampu menyebabkan kombinasi toksisitas yang berbeda-beda.^{4,10} Pada kasus ditemukan pada pasien mengalami perdarahan akibat kondisi konsumtif koagulopati sebagai manifestasi hemotoksik dan *acute kidney injury* (AKI) sebagai manifestasi nefrotoksik.

Efek hemotoksik yang disebabkan oleh bisa ular ditandai dengan perdarahan lokal dan sistemik, seperti perdarahan pada gusi, luka yang baru sembuh, tempat gigitan ular, perdarahan saluran gastro-intestinal, genito-urin, hematemesis dan hemoptisis. Perdarahan yang disebabkan oleh bisa ular seringkali rumit dan diperburuk oleh gangguan pembekuan darah sebagai akibat dari *venom-induced consumption coagulopathy* (VICC).¹⁰ Berbagai istilah telah digunakan untuk merujuk pada kondisi konsumtif koagulopati akibat bisa ular, termasuk *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *defibrination syndrome*, dan *procoagulant coagulopathy*. Baru-baru ini, istilah *venom-induced consumption coagulopathy* (VICC) telah diperkenalkan.¹¹ VICC muncul akibat aktivasi kaskade koagulasi oleh bisa ular seperti *thrombin-like enzymes* (TLE), protrombin, dan aktivator faktor X, aktivator faktor V yang menghasilkan koagulopati konsumtif yang menyebabkan konsumsi faktor pembekuan

mengakibatkan defisiensi beberapa faktor. VICC menghasilkan peningkatan D-dimer, pemanjangan *prothrombin time* (PT), *international normalised ratio* (INR) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) serta rendahnya fibrinogen yang bertumpang tindih dengan DIC. Perbedaannya adalah pada *snakebite* aktivasi kaskade koagulasi melalui aksi toksin prokoagulan ular dibandingkan melalui *tissue factor* atau jalur faktor VIIa pada DIC, onset dan resolusi yang cepat dari koagulopati dalam 24-48 jam, dan tidak adanya kerusakan endorgan non-renal yang terlihat pada VICC menjadikannya sebagai entitas yang terpisah dari DIC.^{10,11,12,13}

Lebih dari 90% bisa ular adalah protein. Setiap bisa mengandung lebih dari seratus protein berbeda, yaitu: enzim (merupakan 80-90% dari bisa viperid dan 25-70% bisa elapid), toksin polipeptida non-enzimatik, dan protein tidak beracun seperti *nerve growth factor*. Enzim pada bisa ular meliputi hidrolase digestif, hialuronidase, dan aktivator atau inaktivator proses fisiologis, seperti *kininogenase*. Sebagian besar bisa mengandung *L-asam amino oksidase*, *fosfomono-* dan *diesterase*, *5'-nukleotidase*, *DNAase*, *NAD-nukleosidase*, *phospholipase A₂*, dan *peptidase*.⁴

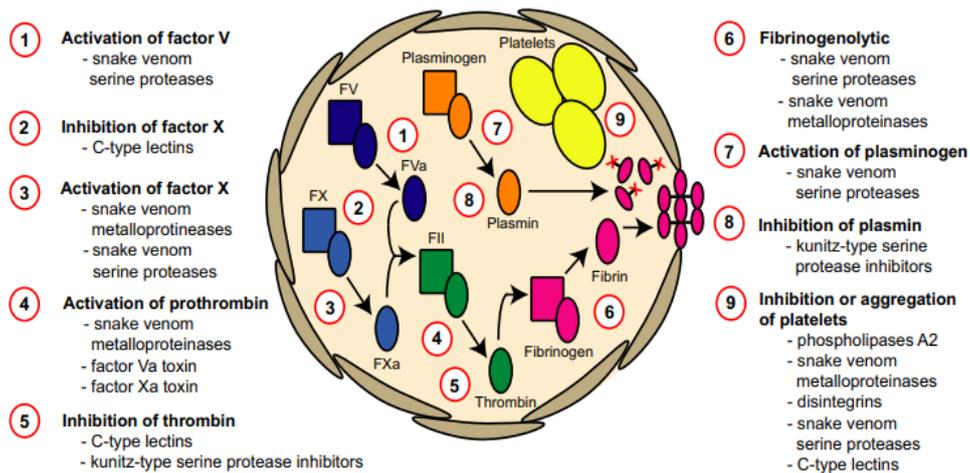
Enzim bisa ular seperti *zinc metalloproteinase* *haemorrhagins*

menyebabkan kerusakan pembuluh darah endothelium dan menyebabkan pendarahan. Bisa ular *Viperidae*, *Elapidae* dan *Colubridae* mengandung *serine protease* dan enzim prokoagulan lain seperti trombin atau aktivator faktor X, protrombin dan faktor prokoagulan lainnya. Enzim ini merangsang pembekuan darah dengan pembentukan fibrin dalam aliran darah. Namun, proses ini menghasilkan darah yang tidak dapat dikoagulasi karena sebagian besar bekuan fibrin diuraikan segera oleh plasmin dan kadang-kadang dalam 30 menit setelah gigitan, kadar faktor pembekuan sangat terkuras (*consumption coagulopathy*) sehingga darah tidak membeku. Beberapa bisa ular mengandung banyak faktor anti-hemostatik. Misalnya, bisa ular viper Russell mengandung racun yang mengaktifkan faktor V, X, IX dan XIII, fibrinolisis, agregasi platelet, antikoagulasi dan pendarahan. Hampir semua toksin ini menyebabkan aktivasi satu atau lebih faktor pembekuan dan menyebabkan konsentrasi fibrinogen yang rendah atau tidak terdeteksi. Fibrigenolitik seperti *snake venom metalloproteinase* membelah rantai- α atau rantai- β fibrinogen untuk menghasilkan fibrinopeptide A atau B sehingga menyebabkan defibrinasi, yang berkontribusi terhadap koagulopati dan perdarahan. *Phospholipase A₂* (lesitinase) adalah enzim yang paling luas dipelajari.

Enzim ini merusak mitokondria, sel darah merah, leukosit, platelet, ujung saraf tepi, otot rangka, vascular endotelium, dan membran lainnya, menghasilkan aktivitas neurotoksik

presinaptik, pelepasan histamin dan anti-koagulasi.^{4,10,11,14} Gambar 1 menunjukkan interaksi antara protein pada bisa ular dengan sistem hemostasis.¹⁵

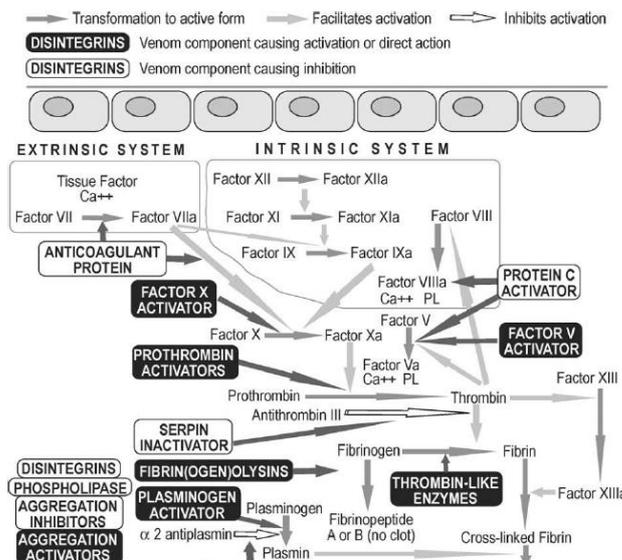
Gambar 1. Prinsip interaksi bisa ular dengan hemostasis manusia.¹⁵

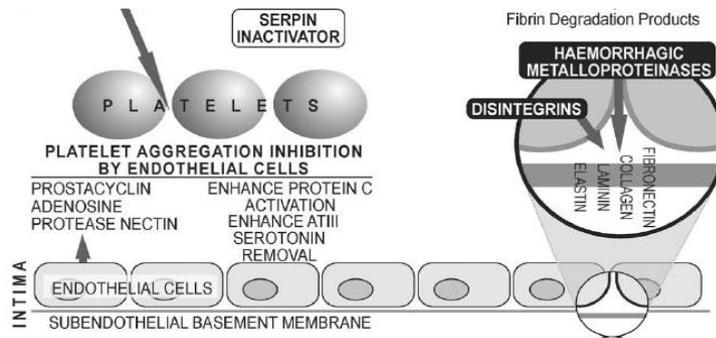


Bisa ular diketahui bekerja juga pada trombosit. *C-type lectins*, *disintegrin* dan *metalloproteinase* mampu menginduksi agregasi trombosit, misalnya dengan aktivasi faktor von Willebrand, atau menghambat agregasi platelet dengan menghambat reseptor integrin yang ditemukan pada

permukaan trombosit. Baik penghambatan dan aktivasi ini berkontribusi pada *venom-induced coagulopathy* dengan berkurangnya trombosit, dan ditandai dengan trombositopenia.¹⁰ Protein pada bisa ular yang mempengaruhi sistem hemostasis dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar 2. Protein pada bisa ular yang mempengaruhi sistem hemostasis.¹⁰





Acute kidney injury (AKI) adalah komplikasi penting pada gigitan ular dan penyebab utama kematian. *Snakebite related AKI* adalah jenis AKI yang dilaporkan terjadi pada 8,0-43,0% pasien dengan gigitan ular, di antaranya 15,0-55,0% memerlukan *renal replacement therapy* (RRT) dengan tingkat kematian 8,0-39,0%. Gangguan ginjal termasuk hematuria, pigmenturia, dan AKI biasanya terjadi pada gigitan ular *family Viperidae*.¹⁶ AKI umumnya terjadi setelah gigitan dari ular *myotoxic* atau *hemotoxic* (Tabel 5). Ular-ular ini adalah *Russell's viper*, *saw-scaled viper*, *humpnosed pit viper*, *green pit viper* (ular hijau), dan ular laut. Bisa ular *Russell's viper*, *saw-scaled viper*, *humpnosed pit viper*, *green pit viper* bersifat hemotoxic. Ular laut dan *Russell's viper*

bersifat miotoksik. Perubahan patologis pada ginjal termasuk nekrosis tubular, nekrosis kortikal, nefritis interstitial, glomerulonefritis, dan vaskulitis.^{8,17} Penelitian Sanjay dkk. tahun 2017 mendapatkan hasil hemolisis intravascular dan rhabdomyolysis merupakan penyebab utama AKI akibat gigitan ular. Komplikasi pneumonia/ARDS, kejang/ensefalopati, kegagalan multi-organ, kebutuhan akan dukungan perawatan intensif adalah faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian. *Acute tubular necrosis* (ATN) dan *acute interstitial nephritis* (AIN) merupakan temuan umum pada histologi ginjal, sedangkan *renal cortical necrosis* (RCN) lebih sedikit.⁸

Tabel 5. Ular di Asia yang bersifat hemotoksik dan nefrotoksik.¹⁷

Jenis Ular	Toksisitas	Mekanisme	Nefropati
Russell's viper (<i>Daboia russellii</i>)	Koagulopati Trombositopenia Hemolisis Occasional rhabdomyolysis	Aktivasi Faktor V dan X Phospholipase A2	Tubular necrosis Cortical necrosis Interstitial nephritis Glomerulonephritis Mesangiolisis Vaskulitis
Saw-scaled viper			

<i>(Echis carinatus)</i>	Koagulopati Trombositopenia Hemolisis	Aktivasi protrombin dan faktor X	Tubular necrosis Cortical necrosis Glomerulonephritis
Hump-nosed pit viper <i>(Hypnale hypnale)</i>		Aksi prokoagulan Fibrinolisis	Tubular necrosis Cortical necrosis
Green pit viper <i>(Cryptelytrops,</i> <i>Trimeresurus,</i> <i>Protobothrops)</i>	Koagulopati Trombositopenia Hemolisis		
Sea snake <i>(Hydrophinae)</i>	Koagulopati Trombositopenia	Thrombin-like action Fibrinolisis	Mesangiolisis Glomerulonephritis
		Phospholipase A2	
	Rhabdomyolisis		Tubular necrosis

Kejadian AKI yang disebabkan oleh ular ini bervariasi dari 5-29% tergantung pada spesies ular dan keparahan envenomasi. Pada gigitan ular viper, gagal ginjal menyertai hemolisis intravaskular atau koagulasi intravaskular dengan hemoglobinuria dan hematuria. Pada gigitan ular laut, gagal ginjal dikaitkan dengan Rhabdomyolysis yang dimanifestasikan oleh nyeri otot, kelemahan, kelumpuhan, myoglobinuria, dan Serum kreatin fosfokinase meningkat. AKI dapat terjadi beberapa jam hingga 96 jam setelah gigitan. Durasi AKI setelah gigitan ular umumnya berkisar 2 hingga 3 minggu. Nekrosis tubular merupakan korelasi patologis yang penting dari AKI. AKI berkepanjangan dengan oligo-anuria setelah gigitan ular mengindikasikan nekrosis kortikal atau nekrosis tubular akut

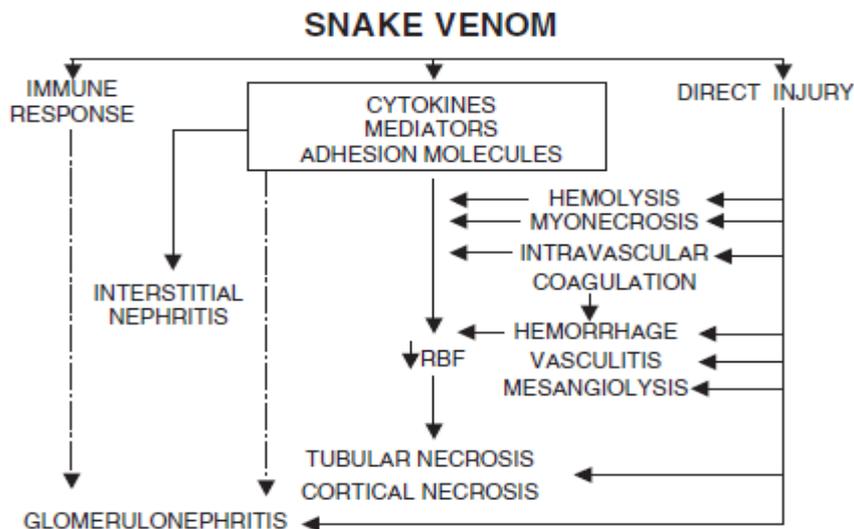
terkait dengan nefritis interstitial atau *extracapillary glomerulonephritis*. Glomerulonefritis akut pada gigitan ular menyebabkan gagal ginjal ringan. Pasien biasanya sepenuhnya pulih kecuali pada nekrosis kortikal. Kematian pada AKI pada gigitan ular berkisar dari 1% hingga 20%. Diagnosis etiologi adalah dengan biopsi ginjal yang diindikasikan apabila AKI tidak membaik dalam 3 minggu. Prognosis buruk didapatkan pada orang tua dan orang-orang dengan nekrosis kortikal atau komplikasi perdarahan yang parah.^{8,17,18}

Patogenesis lesi ginjal pada gigitan ular sangat kompleks yang melibatkan efek langsung bisa ular pada ginjal dan efek inflamasi karena pelepasan berbagai sitokin dan mediator endogen. *Phospholipase A₂*, komponen toksin penting dari bisa ular,

merangsang axis hipotalamus-hipofisis dan imun untuk meningkatkan hormon adrenokortikotropik, kortikosteroid, vasopresin arginin, dan respons fase akut. Histamin, kinin, *eicosanoids*, *platelet activating factor*, katekolamin dan endothelin adalah di antara mediator yang terlibat. *Zinc metalloprotease* dapat membelah substrat *glutathione-S-transferase-tumor necrosis factor-alpha fusion protein* (GST-TNF- α) untuk menghasilkan TNF- α yang aktif secara biologis. Selain mediator vasoaktif, sitokin juga penting dalam interaksi seluler dalam berbagai proses imunologis dan inflamasi. Efek dari sitokin dan mediator vasoaktif dicerminkan oleh perubahan hemodinamik dan respons imun. Bisa ular mempunyai proses inflamasi yang sama dengan infeksi atau sepsis dengan peran sitokin, mediator, aktivasi komplemen, *reactive oxygen species* dan reaksi imunologis. Perubahan hemodinamik yang disebabkan oleh mediator vasoaktif, sitokin dan nefrotoksisitas langsung signifikan untuk pengembangan nefropati. Perdarahan, hipotensi, DIC, hemolisis intravaskular, dan rhabdomyolysis meningkatkan iskemia ginjal akibat penurunan *renal blood flow* (RBF) yang mengarah ke AKI. Gambar 3 merangkum pathogenesis dari nefropati pada gigitan ular.^{8,18}

Dialisis awal dan sering penting untuk kelangsungan hidup pasien. Hemodialisis menunjukkan perbaikan hiperkalemia serta menghilangkan beberapa neurotoxin post-sinaptik dengan berat molekul kecil. Gagal ginjal harus dicegah, diperlukan terapi segera dengan antivenom spesifik. Produksi urin yang baik penting. Alkalisasi urin dengan natrium bikarbonat membantu dalam pencegahan gagal ginjal akut pada pasien dengan mioglobinuria atau hemoglobinuria asalkan ini dilakukan awal ketika urin berwarna gelap atau jenis ular yang menggigit diketahui mempunyai miotoksik atau hemotoksik. Pada gagal ginjal akut yang telah terjadi, pemberian natrium bikarbonat dan manitol dapat berbahaya dan harus dihindari karena kelebihan cairan dan *hyperosmolality*.¹⁸ Pada kasus pasien mengalami *snakebite related AKI* yang ditandai dengan anuria dan peningkatan serum creatinine dengan tatalaksana

dilakukan dialisis. Biopsi ginjal tidak dilakukan.



Gambar 3. Pathogenesis nefropati pada gigitan ular.¹⁷

Tatalaksana pada kasus gigitan ular adalah pasien harus segera dibawa ke rumah sakit dan hindari intervensi pada luka gigitan. Rekomendasi pertolongan pertama pada kasus gigitan ular menurut WHO adalah: tetap tenang, imobilisasi seluruh pasien, terutama anggota tubuh yang tergigit, mempercepat transportasi ke perawatan medis idealnya dengan posisi *recovery*, dapat diberikan *pressure-pad* yang lebih sederhana, lebih praktis daripada *pressure bandage imobilisasi* (kecuali pada gigitan ular jenis elapid yang neurotoksik), dan jangan sekali-kali menggunakan pemakaian torniket ketat. Bukti jenis ular yang menggigit adalah bukti berharga, tetapi ular tidak harus ditangkap, dibunuh atau ditangani dan foto ular 'close-up' dengan ponsel berguna.⁴

Pergerakan terutama pada daerah gigitan dikurangi hingga seminimal mungkin untuk mencegah peningkatan absorpsi sistemik bisa. Kontraksi otot dapat meningkatkan penyebaran bisa dari daerah gigitan. Idealnya, perban elastis atau *pressure immobilization bandage* dengan lebar sekitar 10 - 15 cm dan panjang paling tidak 4,5 meter digunakan. Perban terikat dengan kuat di sekitar seluruh anggota tubuh yang tergigit, mulai dari distal di sekitar jari tangan atau kaki dan bergerak ke arah proksimal, untuk memasukkan *splint*. Perban terikat kuat (tekanan 50-70 mmHg), tetapi tidak terlalu erat sehingga denyut nadi perifer (radial, tibial posterior, dorsalis pedis) tersumbat. Intervensi pada luka (sayatan dibuat dengan pisau, dll.) menciptakan risiko infeksi bakteri

sekunder dan penggunaan antibiotik spektrum luas (amoksisilin atau sefalosporin ditambah dosis tunggal gentamisin ditambah metronidazol) dibenarkan dan profilaksis tetanus apabila dijumpai bukti adanya infeksi bakteri sekunder, namun profilaksis antibiotik tidak terbukti bermanfaat.⁴ Pada kasus, setelah digigit ular pasien langsung dibawa ke Rumah Sakit dan sampai di RSUP Sanglah 6 jam setelah tergigit. Di UGD dilakukan pemasangan *pressure immobilization bandage* dan pemberian antibiotik serta profilaksis tetanus. Jenis ular yang menggigit tidak diketahui karena tidak ada bukti fisik ular dan foto ular yang menggigit.

Antivenom merupakan satu-satunya pengobatan antidotum spesifik terhadap bisa ular. Keputusan paling penting dalam penanganan gigitan ular adalah perlu atau tidaknya memberikan antivenom. Dalam hal ini, antivenom hanya diberikan pada pasien dengan mempertimbangkan manfaat melebihi risikonya, karena antivenom cukup mahal dan sulit diperoleh dan resiko reaksinya harus turut dipertimbangkan.⁴ Serum antibisa ular mengandung antibodi poliklonal yang berasal dari satu atau lebih bisa ular yang mengandung keseluruhan imunoglobulin tetapi lebih umum fragmen imunoglobulin seperti F(ab')₂ atau Fab.¹³ Serum antibisa ular atau antivenom dapat

bersifat monovalen (antibody berasal dari 1 jenis ular) atau polivalen (antibody berasal dari beberapa jenis ular). Penggunaan antivenom monovalen lebih efektif dan mempunyai efek samping yang lebih sedikit dibandingkan polivalen. Namun penggunaan monovalen memerlukan identifikasi tepat jenis ular yang menggigit.¹⁹

Pemberian antivenom dianjurkan pada pasien yang telah terbukti atau suspect terkena gigitan ular mengalami satu atau lebih dari tanda-tanda berikut: kelainan hemostasis (Pendarahan sistemik spontan, koagulopati atau trombositopenia), tanda-tanda neurotoksik (ptosis, eksternal ophthalmoplegia, kelumpuhan, dan lain-lain), kelainan kardiovaskular (hipotensi, syok, aritmia jantung, EKG abnormal), AKI atau gagal ginjal (oliguria/anuria, peningkatan serum kreatinin / urea), haemoglobinuria / myoglobinuria, dan tanda envenomasi lokal (pembengkakan lokal lebih dari setengah dari anggota tubuh yang tergigit dalam waktu 48 jam setelah gigitan, perluasan yang cepat dari pembengkakan, dan pembesaran kelenjar getah bening).⁴

Di Indonesia, satu-satunya antibisa lokal yang tersedia dipasarkan dengan nama Biosave[®] lebih dikenal sebagai SABU (Serum Anti Bisa Ular) yang diproduksi oleh perusahaan milik negara BioFarma dengan sediaan ampul 5 ml. SABU merupakan

antivenom trispecific atau trivalent untuk penggunaan klinis di Indonesia yang berasal dari serum kuda yang telah diinjeksikan racun dari tiga spesies ular yang berasal dari Indonesia: ular kobra Jawa (*Naja sputatrix*, ular sendok Jawa), *pit viper* Malaya (*Calloselasma rhodostoma*, ular tanah) dan ular welang (*Bungarus fasciatus*). SABU dikemas dalam bentuk cair dan harus disimpan penyimpanan suhu antara 2-8°C.²⁰ Untuk dosis pertama, 2 vial @ 5 ml diencerkan dengan larutan salin normal mencapai konsentrasi 2%, kemudian diberikan 40-80 tetes per menit. Dosis lain bisa diberikan 6 jam kemudian. Jika gejala masih berlanjut, antivenom bisa diberikan setiap 24 jam dengan dosis maksimal 80-100 ml.² Pada kasus, jenis ular yang menggigit tidak dapat diidentifikasi, ditemukan indikasi pemberian antivenom, yaitu kelainan hemostasis, AKI, dan tanda envenomasi lokal sehingga pada pasien diberikan serum antibisa ular polivalen Biosave yang tersedia di Indonesia. Setelah pemberian antibisa ular, klinis perdarahan membaik.

Antivenom akan menghentikan proses konsumtif sehingga setelah diberikan masih membutuhkan waktu 24-48 jam untuk pemulihan penuh faktor pembekuan. Sementara faktor pembekuan disintesis ulang oleh hati, ada periode waktu di mana pasien tetap berisiko mengalami perdarahan. Untuk

alasan ini, penggantian faktor pembekuan disarankan sebagai pengobatan tambahan untuk VICC. Terapi penggantian hanya diindikasikan jika pasien mengalami perdarahan atau jika beberapa prosedur invasif diperlukan, seperti insersi akses vena sentral. Berdasarkan guideline pemberian FFP bermanfaat pada pasien dengan perdarahan aktif dengan PT/APTT yang memanjang (>1,5 kali normal) atau penurunan fibrinogen (<1,5 g/dL). Dosis awal FFP 15 mL/kg disarankan, meskipun ada bukti bahwa dosis 30 mL/kg menghasilkan koreksi tingkat faktor koagulasi yang lebih baik, namun konsekuensi dari volume yang berlebihan harus dipertimbangkan. Penggantian dipantau dalam beberapa jam kemudian untuk menentukan kebutuhan melanjutkan penggantian lebih lanjut. Faktor yang biasa digunakan adalah FFP karena paling banyak tersedia dan berisi hampir semua faktor penting, seperti fibrinogen, faktor V, faktor VIII, dan faktor X. Penggantian faktor pembekuan untuk VICC kontroversial karena kekhawatiran bahwa hal itu dapat memperburuk VICC dengan menyediakan lebih banyak faktor pembekuan (substrat) untuk toksin prokoagulan. Namun, diasumsikan bahwa setelah pemberian antivenom yang akan mengikat toksin,

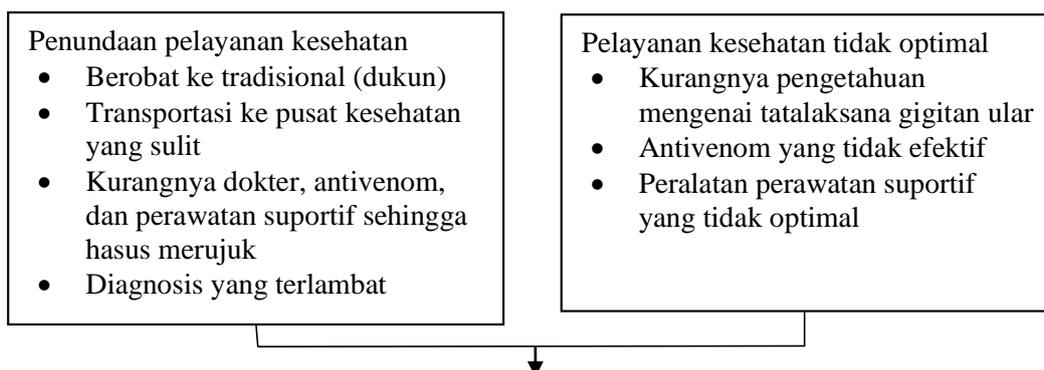
pemberian faktor pembekuan akan mempercepat laju pemulihan.^{11,21}

Transfusi trombosit direkomendasikan pada pasien dengan perdarahan aktif dengan jumlah trombosit <50.000 / μ l atau pada mereka yang berisiko tinggi perdarahan dengan jumlah trombosit <20.000/ μ l. Ketika jumlah trombosit kurang dari 50.000 / μ l, trombosit concentrate (TC) ditransfusikan dengan dosis lebih lanjut akan bervariasi tergantung pada tingkat konsumsi dan apakah DIC akan terkendali. Penggantian bisa dihentikan ketika ada kenaikan jumlah trombosit dan kadar fibrinogen, serta FDP yang menurun.²¹ Pada kasus diberikan FFP sebanyak 6 kantong dan 5 kantong TC, setelah itu klinis perdarahan dan hasil laboratorium faal koagulasi membaik.

Pada kasus didapatkan pasien dengan AKI dan dilakukan dialysis, namun fungsi ginjal pasien tidak membaik dan pasien meninggal setelah 13 hari perawatan. Berdasarkan kriteria Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), pasien mengalami AKI stage 3 karena mengalami peningkatan serum creatinin 3

kali lipat dari baseline dan anuria selama >12 jam.²² Manajemen konservatif dapat menghindari perlunya dialisis. Dialisis diindikasikan pada klinis uremia, overload cairan, hasil laboratorium biokimia darah didapatkan satu atau lebih berikut ini kreatinin > 4 mg/dl (500 μ mol/L), urea > 130 mg/dl (27 mmol/L), kalium >7 mmol/L (atau perubahan pada EKG), dan asidosis simptomatik.⁴ Penelitian dari Priyavada dkk. menyimpulkan AKI akibat envenomasi ular mempunyai risiko kematian yang cukup besar. Semakin besar tingkat AKI, semakin buruk prognosisnya dengan *relative risk* (RR) 4.45 (95% CI 1.14–17.42). Sepertiga pasien dengan AKI mengalami komplikasi jangka panjang seperti CKD, prehipertensi dan hipertensi pada follow-up.²³

Setelah gigitan ular berbisa, prioritas manajemen termasuk pertolongan pertama untuk memperlambat perkembangan envenomasi, transportasi cepat ke fasilitas kesehatan, dan terapi antivenom dengan perawatan suportif yang optimal. Faktor-faktor penentu hasil yang buruk terkait gigitan ular dapat dilihat pada gambar 4.



Tingginya angka mortalitas

Gambar 4. Faktor-faktor penentu hasil yang buruk terkait gigitan ular.²⁴

Penundaan pengobatan bisa berakibat fatal, terutama lebih dari enam jam setelah gigitan. Masyarakat juga jarang menyadari tindakan pertolongan pertama pada gigitan ular ditambah akses yang buruk ke fasilitas kesehatan, masyarakat sering menggunakan pengobatan tradisional terlebih dahulu yang dapat menunda perawatan dan mengakibatkan peningkatan angka kematian. Terapi antivenom saja sering tidak cukup dalam perawatan, perawatan suportif seperti ventilasi mekanis, dialisis, dan transfusi darah sangat penting dalam manajemen pasien dengan komplikasi seperti kelumpuhan pernapasan, gagal ginjal akut, dan koagulopati. Sebagian besar pusat kesehatan dan rumah sakit kekurangan fasilitas perawatan kritis sehingga merujuk pasien ke tempat lain yang mengakibatkan penundaan pengobatan. Pengetahuan dan pengalaman tidak mencukupi di antara penyedia layanan kesehatan juga bertanggung jawab atas perawatan yang tidak memadai. Petugas kesehatan sering enggan merawat gigitan ular karena khawatir akan efek samping antivenom.²⁴ Antivenom di Indonesia merupakan polivalen untuk bisa

dari tiga jenis ular dan hal ini tidak efektif terhadap spesies ular lainnya.

Penelitian dari Tajendra dkk mendapatkan faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian antara lain; keterlambatan datang ke rumah sakit, gagal ginjal akut, perdarahan, gagal nafas dan syok.²⁵ Pada kasus didapatkan faktor yang mengakibatkan hasil yang buruk yaitu: jenis ular yang tidak diketahui sehingga menghambat penegakan diagnosis, waktu pemberian antivenom 6 jam setelah gigitan ular, dan kemungkinan kurang efektifnya antivenom karena jenis ular yang menggigit tidak diketahui serta adanya komplikasi seperti gagal ginjal akut dan perdarahan.

RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang laki-laki, 75 tahun, dengan *snakebite*. Komplikasi yang timbul oleh bisa ular adalah efek hemotoksik berupa VICC dan nefrotoksik berupa AKI. Tatalaksana pada kasus gigitan ular adalah pasien harus segera dibawa ke rumah sakit, hindari intervensi pada luka gigitan dan pemberian *pressure immobilization bandage*. Antivenom merupakan satu-satunya pengobatan antidotum spesifik terhadap bisa

ular. Antivenom hanya diberikan pada pasien dengan pertimbangan manfaat melebihi risikonya. Penggunaan antivenom monovalen lebih ideal dan mempunyai efek samping yang lebih sedikit dibandingkan polivalen. Pemberian FFP dan Transfusi trombosit direkomendasikan pada pasien dengan perdarahan aktif. Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya AKI terkait gigitan ular dan hemodialisis dilakukan apabila ada indikasi. Pasien telah mendapatkan terapi yang lengkap di rumah sakit, namun pasien meninggal pada hari ketigabelas perawatan karena *multiple organ failure*. faktor yang mengakibatkan hasil yang buruk pada kasus yaitu: jenis ular yang tidak diketahui sehingga menghambat penegakan diagnosis, waktu pemberian antivenom setelah gigitan ular, kemungkinan kurang efektifnya antivenom serta adanya komplikasi seperti gagal ginjal akut, perdarahan yang diperberat dengan adanya pnemothoraks dan pneumonia.

DAFTAR PUSTAKA

- Berling I, Isbister GK. Hematologic Effects and Complications of Snake Envenoming. *Transfusion Medicine Reviews*, 2015;29(2):82–89.
- Adiwinata R, Nelwan EJ. Snakebite in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2015;47(4):358-65.
- Dreyer SB, Dreyer JS. Snake Bite: A Review of Current Literature. *East and Central African Journal of Surgery.* 2013;18(3):45-52
- Warrel DA. Guidelines for the management of snake-bites. New Delhi: World Health Organization - Regional Office for South-East Asia; 2016.
- Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell, DA. Snakebite envenoming. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3:1-20.
- Brunda G, Sashidar RB. Epidemiological Profile of Snake-Bite cases from Andhra Pradesh using Immunoanalytical Approach. *Indian J Med Res.* 2007;125:661-668.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC. 2000 Annual Report of the American Association of Poison control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2001;19:337-395.
- Vikrant S, Jaryal A, Parashar A. Clinicopathological spectrum of snake bite-induced acute kidney injury from India. *World Journal of Nephrology.* 2017;6(3):150-161.

9. Niasari N, Latief A. Gigitan Ular Berbisa. *Sari Pediatri*. 2003;5(3):92-98.
10. Slagboom J, Kool J, Harrison RA, Casewell NR. Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise. *British Journal of Haematology*. 2017;177(6):947–959.
11. Maduwage K, Isbister GK. Current Treatment for Venom-Induced Consumption Coagulopathy Resulting from Snakebite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):1-13.
12. Gn, YM, Ponnusamy A, Thimma V. Snakebite Induced Thrombotic Microangiopathy Leading to Renal Cortical Necrosis. *Case Reports in Nephrology*. 2017;1–3.
13. Maduwage K, Buckley NA, de Silva HJ, Lalloo DG, Isbister GK. Snake antivenom for snake venom induced consumption coagulopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015:1-19.
14. Sajevic T, Leonardi A, Križaj I. Haemostatically active proteins in snake venoms. *Toxicon*. 2011;57(5):627–645.
15. White J. Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon*. 2005;45(8):951–967.
16. Aye KP, Thanachartwet V, Soe C, Desakorn V, Thwin KT, Chamnanchanunt S, Sitprija V. Clinical and laboratory parameters associated with acute kidney injury in patients with snakebite envenomation: a prospective observational study from Myanmar. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):1-18.
17. KanjanabuchT, Sitprija V. Snakebite Nephrotoxicity in Asia. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(4):363–372.
18. Sitprija V. Snakebite Nephropathy. *Nephrology*. 2006;11:442-448.
19. Dart RC, McNally J. Efficacy, Safety and Use of Snake Antivenoms in United States. *Ann Emerg Med*. 2001;37:181-188.
20. Tan CH, Liew JL, Tan KY, Tan NH. Assessing SABU (Serum Anti Bisa Ular), the sole Indonesian antivenom: A proteomic analysis and neutralization efficacy study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):1-10.
21. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J intensive care* 2. 2014;2(15):1-8.
22. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:19–36.
23. Priyamvada PS, Jaswanth C, Zachariah B, Haridasan S, et al. Prognosis and long-term outcomes of acute kidney injury due

to snake envenomation. *Clinical Kidney Journal*. 2019; 1–7.

24. Ralph R, Sharma SK, Faiz MA, Ribeiro I, Rijal S, Chappuis F, & Kuch U. The timing is right to end snakebite deaths in South Asia. *BMJ*. 2019;364:k5317.
25. Chaudhari TS, Patil TB, Paithankar MM, Gulhane RV, Patil MB. Predictors of mortality in patients of poisonous snake bite: Experience from a tertiary care hospital in Central India. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):101-7.