

PENYEBARAN GUMPALAN DALAM PEMBULUH DARAH (*DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION*) AKIBAT RACUN GITAN ULAR

(Dic/Disseminated Intravascular Coagulation Caused by Venom Snake Bite)

Prihatini*, Trisnaningsih**, Muchdor**, U.N. Rachman**

ABSTRACT

Cases of snake bites were seldom happened in town. From the 2500–3000 world-wide distributed species of snakes, 500 are venomous. The snake produce some toxic substance which is dangerous in men, and could cause morbidity or mortality. It's caused by *ophitoxaemia*, which influence the permeability of capillars with consequence bleeding. There patients must be examined physically, local as well systemic. The laboratoric examinations were based on clinical symptoms, by determination of the snake venom causal and the sequelae in the human body, including coagulopathy, anemia as well as renal failure, etc. The snake venom may cause necrotic tissue of foot and anemia by trombocytopenia. The condition of this victim patient was severre due to his diabetic syndrome. This article presented a study of snake bite incident on an old man with DIC laboratoric results, following anemia and renal failure which caused his death.

Key words: snake venom, DIC

PENDAHULUAN

Penderita korban gigitan ular di kota besar jarang dijumpai, sebab habitat ular terutama ditempat yang rimbun, berair dan tertutup. Dari 2500–3000 spesies ular yang tersebar di dunia kira-kira ada 500 ular yang beracun.¹ Ular penghasil racun (*snake venom*) berbahaya, racun yang dikeluarkannya terdiri atas campuran enzim dan nonenzim seperti protein nontoksik yang mengandung karbohidrat dan logam. Racun tersebut mengandung lebih dari 20 macam enzim yang berbeda termasuk *phospholipases* A2, B, C, D *hydrolases*, *phosphatases* (asam sampai alkalis), *proteases*, *esterases*, *acetylcholinesterase*, *transaminase*, *hyaluronidase*, *phosphodiesterase*, *nucleotidase* dan *ATPase* serta *nucleosidases* (DNA & RNA).² Pesusun (komponen) nonenzim kehilangan sifat nerotoksin dan perdarahan (*haemorrhagen*).³⁻⁵ Perbedaan spesies bergantung pada perbandingan pesusun (komponen) di atas, karena itu spesies beracun dibagi menurut pengelompokan (klasifikasi): nerotoksik, toksik darah atau otot. Patofisiologi dasar kesakitan dan kematian diganggu oleh fungsi seluler normal enzim dan toksin. Beberapa enzim seperti *hyaluronidase* menyebarkan racun ular yang merusak pertahanan jaringan.

Susunan (komposisi) bisa ular dari masing-masing spesies menggambarkan perbedaan klinis

ophitoxemia.² Keragaman ini juga bergantung dengan beda pilihan bisa dari spesies tunggal sebaran geografis pada tiap tahun musim sebagai hasil sesuai umurnya. Berbagai bisa mempunyai perbedaan aksi, *ophitoxaemia* meningkatkan kelulusan pembuluh darah halus (permeabilitas kapiler) yang menyebabkan kehilangan darah dan plasma dalam ke ruang dalam pembuluh darah (intravaskuler). Penimbunan cairan di ruang sela (interstisial) yang dapat mengakibatkan bengkak.^{6,7}

Penurunan isi dalam pembuluh darah (volume intravaskuler) mungkin cukup besar peredarannya (sirkulasi), sehingga menyebabkan renjatan (*shock*).^{8,9} Bisa ular dapat menyebabkan aksi kuncup jantung (sitolitik) yang berakibat kematian (nekrosis) jaringan setempat (lokal) dan infeksi sampingan (sekunder), yang menyebabkan kematian penderita. Di samping itu aksi nerotoksik menyebabkan kelayuhan (*paralysis*) dan terhentinya pernapasan, serta pengaruh kardiotoxik menyebabkan denyut jantung berhenti juga berpengaruh kepada terjadinya miotoksik dan nerotoksik *Ophitoxaemia* mengakibatkan perubahan kegiatan penggumpalan (aktivitas koagulasi), sehingga mengakibatkan perdarahan hebat dan kematian.^{3,10,11}

* Bagian Patologi Klinik FKUNAIR/RSU Dr Soetomo, email: pdsptklin_sby@telkom.net

** Kepala pelayanan medik, Spesialis bedah, Spesialis penyakit dalam RS Semen Gresik, email: rs_semengresik@indo.net.id

Patofisiologi gigitan ular

Umumnya ular beracun, racunnya bersifat menggumpalkan dan menyebar dalam pembuluh darah mengakibatkan *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, layuh (*paralysis*), dan turunnya tekanan pada sistem kardiovaskuler (*cardiovascular depressio*). Penampakan yang lain ialah gangguan penghantaran (konduksi), trombositopenia, gagal ginjal dan perdarahan di dalam tengkorak (intra kranial).^{7, 8, 12-14}

Penyakit beku darah (koagulopati),^{3, 10} ditandai pembersihan darah (defibrinasi) yang berkaitan dengan jumlah trombosit, dalam rentang waktu yang ada. Di samping itu racun dapat mengubah protrombin menjadi trombin dan mengurangi faktor V, VII, protein C dan plasminogen. Tekanan di sistem kardiovaskuler menyebabkan DIC atau tekanan di otot jantung.⁹ Nerotoksin menyebabkan gejala saraf setelah keracunan, gejala yang ditunjukkan antara lain adanya layuh (paralisis)⁴⁻⁶ pernapasan oleh hambatan *acetylcholine receptor* di ujung saraf motor pascasinaptik (*postsynaptic motor nerve ending*). Kemungkinan terjadi kejang gagau (konvulsi) disertai ada atau tidaknya keracunan otot (*myotoxicity*).^{2, 9}

Tanda penderita pasca gigitan ular:⁸

1) terdapat sepasang lubang (pungsi) bekas gigitan sebagai tanda luka, 2) bengkak sekitar gigitan dan berwarna kemerahan, 3) daerah sekitar gigitan nyeri, 4) korban merasa mual dan ingin muntah, 5) sukar bernapas (di kasus yang ekstrem pernapasan mungkin berhenti), 6) penglihatan terganggu, 7) pengeluaran keringat dan air ludah (saliva) meningkat dan 8) terdapat mati rasa atau kebas (*numbness*) atau kesemutan rasa berdenyut-denyut (*tingling*) di sekitar wajah atau tungkai dan lengan.

Epidemiologi gigitan ular

WHO memperkirakan terdapat 20.000 kasus dan 1.000 kematian akibat *ophitoxaemia* di Nepal.¹ Faktor asal inang bergantung pekerjaan korban dan gaya hidup atau kawasan tempat tinggalnya di daerah terbelakang yang berpengaruh jelek. Kesakitan dan kematian gigitan ular bergantung pada macam spesies, keadaan dapat mematikan (fatal) dan dosis kematian dari jumlah racun yang masuk tubuh.^{2, 5}

Perkiraan rata-rata racun berdosisi kematian (*fatal dose*), *lyophilised venom* (beku kering) untuk kobra adalah 60 mg, Russel's viper 20 mg dan 13 mg *sciled viper*.²

Penampakan setempat (Manifestasi lokal)

Setelah gigitan ular berlangsung 6–30 menit, daerah luka terasa nyeri yang menyebar dan teraba

lunak, dan berkembang memerah. Kemudian tampak membusung (oedema), bengkak dan membentuk gelembung (*bullae*) dan secara cepat memenuhi tubuh. Lidah terasa pedas dan kaku, mulut dan batok kepala serta sekitar luka gigitan tidak beres (*paresthesias*).^{7, 13} Di sekitar luka gigitan pembuluh (vaskularisasi) terhenti dan terjadi kematian jaringan (nekrosis) sebagai permulaan kelemayuh (gangren). Akibat gigitan ular bisa terjadi infeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium* dan *Proteus* yang berbentuk kelompokan (kolonisasi) di tempat bekas gigitan ular.²

Penampakan ketataan (Manifestasi sistemik)

Beberapa spesies ular bergantung pada perubahan patofisiologis racun, seperti: kobra dan krait, berpengaruh meracuni saraf (nerotoksik).⁵ Ular berbisa (viper) seperti ular laut mengakibatkan perdarahan dan meracuni otot (miotoksik).¹⁵ Peracun saraf (nerotoksik) hasil tubokurarine berupa hambatan di persaraf-otot (neuro-muskular), sehingga terjadi layuhan menggelambir (paralisis flasid). Kelayuhan (paralisis) meluas dengan menyerang otot palatum, dagu, lidah, pangkal tenggorok (laring), leher dan otot telan. Umumnya otot dikendalikan oleh saraf otak, pupil beraksi (reaktif) menyempit hingga detik akhir. Otot dada lebih lama bertahan dengan nyeri sekat rongga badan (diagfragma), sehingga terjadi kelayuhan (paralisis) sampai detik akhir.^{2, 9}

Uraian Kasus Yang Menjadi Perhatian

Penderita laki-laki, 75 tahun masuk rumah sakit tgl 12 Desember 2006, sebelumnya penderita pada pukul 09.00 digigit ular di tungkai kiri, dibawa ke RSB dan kemudian dipindahkan ke RSSG pada hari yang sama. Penderita mengeluh : terasa panas, nyeri, badan kaku semua dan kaki bengkak. Nyeri kepala (-), mual dan muntah (-).

Pemeriksaan fisik:

Kesadaran (+), suhu badan 36,9°C, tekanan darah: 130/80, nadi: 78/menit, pernapasan (respirasi): 20/menit.

Pemeriksaan klinis:

Mata, telinga, hidung, mulut, tenggorokan: tidak ada kelainan, Jantung dan paru dalam batas normal, Perut (Abdomen): lunak (supel), datar, Tungkai (Ekstremitas): di kaki kiri terdapat 2 (dua) bekas luka gigitan warna hitam.

Pantauan penderita :

Tanggal	Keadaan penderita	Hasil pemeriksaan Laboratorik/lain	Pengobatan
12-12-06 jam 17.00	Nyeri kaki, perdarahan luka dan gusi R.ICU (ruang ICU)	Hb: 10,4 g/dl LED: 3-10 Lekosit $9,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eritrosit: $3,27 \times 10^3/\mu\text{L}$ Trombosit: $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ Dif: 0/0/0/91/9/0 PCV: 30,8% BT: 2'30" PPT : > 200', C=11,8' KPTT: > 200, C 30,3' BUN 20,8 mg/dl Screatinin: 1,7mg/dl Kalium: 3,6 meq/L Natrium 131 meq/L GDA: 214 mg% SGOT : 30 U/L SGPT : 18 U/L	Infus D1/DS:2:2 Injeksi novalgin 3 x 1 amp Injeksi SABU 1 amp Kalnex iny. 3 x 1 Bacd.slap Profenid sup Infus RL:M10=2:2 Lasix Terfacef 2 x 1 gr
13-12-06	R ICU Urin tak keluar Tensi : 97/57 mmHg	Hb: 6,1 g/dl Lekosit $9,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eritrosit: $2 \times 10^3/\mu\text{L}$ Trombosit: $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ BT: 4' PPT : > 200', C=11,8' KPTT: > 200, C 30,3' BUN 40,6 mg/dl Screatinin: 3,8 mg/dl Kalium: 3,8 meq/L Natrium 124 meq/L GDA: 134 mg% Xfoto toraks: Normal	RL : M10 :2:2 TC : 5 kolf FFP Infus TC : 2 kolf BlaSlap Tramal 2 x 1 amp Lasix 1 amp Dopamin Kalnex 3 x
14-12-06	R.ICU Suspek ITPGGA	Hb: 7 g/dl Lekosit $5,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eritrosit: $2,26 \times 10^3/\mu\text{L}$ Trombosit: $3 \times 10^3/\mu\text{L}$ PCV: 19,7% BT: 4' GDA: 231 mg% Dif: 0/0/0/87/13/0 UL: pH5,5, B _j 1,010, Nitrit -, Protein 2+, Reduksi +/-, Keton -, Urobilin -, Sedimen urin: eritrosit penuh, leko 15-20/lp, epitel 4-6 /lp	Triofusin 500/hr Tramal 100 mg Lasix 20 mg Dopamin 3 mg Medixon 1 x 500 mg Stabixin 3 x Lantus 4-0-0
15-12-06	R.ICU	Hb: 6,9 g/dl Lekosit $7,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eritrosit: $3,27 \times 10^3/\mu\text{L}$ Trombosit: $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ Dif: 0/0/0/86/11/3 PCV: 19 % BT: 3'30" PPT : > 200', C=11,8' KPTT: > 200, C 30,3'	Triofusin 500/hr Tramal 100 mg Lasix 20 mg Dopamin 3 mg Rantin 2 x 1 Kalnex 3 x 1 Medixon 1 x 500 mg, Stabixin 3 x
15-12-06		BUN 40,6 mg/dl Albumin: 3,6 g% Globulin: 2,1 g% Natrium 131 meq/L GDA: 208 mg%	Lantus 4-0-0 PRC 2 kolf

Tanggal	Keadaan penderita	Hasil pemeriksaan Laboratorium/lain	Pengobatan
16-12-06	RICU: Penderita gelisah, sesak nafas, Suhu 37 °C Tensi 130/80, Respirasi: 40 /m, Nadi : 130/m Paru: ronchi +/- Wheezing +/-		FFP infus Nabic
17-12-06 jam 11.00	RICU: GCS :3-5-6 ,T 120/60 N=100/m, Anemia, tr ombositopenia, DIC, GGA, oedem paru, hipoglikemia	Hb: 4,9 g/dl Lekosit $12,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ Eritrosit: $1,61 \times 10^3/\mu\text{L}$ GDA: 118 mg% pH7,071	Triofusin 500/hr Tramal 100 mg Lasix 20 mg Dopamin 3 mg Kalnex 3 x 1
12.30	suhu 36,9 °C apnea, ECG: bradikardi junctional 26x/ m, nadi tak teraba, pupil midriasis.	pCO ₂ : 34,9 mmHg pO ₂ : 59,3 mmHg BE: -18,4 mmol/L	Medixon 1 x 500 mg Stabixin 3 x Lantus 4-0-0
12.40	Nadi tak teraba, ECG flat, pupil midriasis maksimal, penderita dinyatakan meninggal	O ₂ Saturasi : 73,5% BB: 25,4 mmol/L HCO ₃ : 9,9 mmol/L TCO ₂ : 11,9 mmol/L AaDO ₂ : 163,9 mmHg BEcf : -20,2 mmol/L	Inj. nerobion 500

BT=bleeding time; PPT= plasma protrombine time; KPTT=kaolin plasma protrombine time; BUN =blood ureum nitrogen; GDA=glukose darah acak; SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase, S GPT=serum glutamic pyruvate transaminase; GGA= gagal ginjal akut; GCS=DIC=disseminated intravascular coagulation.

PEMBAHASAN

Luka bekas gigitan ular (jenis atau spesies ular tidak diketahui) warna hitam menunjukkan tanda nekrosis setempat. Hasil laboratorik menunjukkan kelainan hematologi anemia (7 g/dl), trombosit menurun ($3 \times 10^3/\mu\text{L}$). Anemia disebabkan oleh perdarahan karena trombosit menurun. Akibat racun ular (*ophitoxaemia*) terjadi, di samping itu penderita juga mengidap diabetes mellitus (214 mg/dl), hal ini dapat memperberat penyakitnya. Pada pemeriksaan faal hemostasis terdapat perpanjangan yang abnormal, sebagai salah satu tanda aksi *ophitoxaemia* ialah meningkatnya pelulusan pembuluh darah halus (permeabilitas kapiler) yang menyebabkan kehilangan darah dan plasma ke ruang dalam pembuluh darah (intravaskuler). Penimbunan cairan di ruang sela (intertisial) mengakibatkan bengkak.

Pada tanggal 16 Desember 2006 penderita sesak napas akibat pengaruh penataan (sistemik) *ophitoxaemia*. Otot dada lebih lama bertahan dengan nyeri sekat rongga badan (diagfragma), sehingga terjadi kelayuhan (paralisis) sampai detik akhir.

Tanggal 17 Desember 2006 hasil pemeriksaan penderita tetap memburuk Anemia, trombositopenia, terdapat gagal ginjal akut (GGA), busung (oedem) paru, hipoglikemia suhu 36,9 °C; henti napas (apnea), ECG: denyut jantung sambungan lambat (bradikardi junctional) 26x/m. Nadi tak teraba, ECG datar (flat), pupil melebar (midriasis) maksimal, penderita dinyatakan meninggal.

Di penderita ditemukan gejala DIC (*disseminated intravascular coagulopathy*) yaitu gangguan

pembekuan darah (PTT dan KPTT memanjang), trombositopenia, GGA.^{7,13,14,16-19}

SIMPULAN

Penderita setelah digigit ular tidak segera ditangani, sebab menunggu waktu untuk menindaklanjuti pertolongan penderita di dua tempat (awalnya di RSB dan kemudian dipindahkan ke RSSG) pada hari yang sama, sehingga racun ular (*ophitoxaemia*) sempat bekerja lebih lama. Akibat kerusakan racun ular di tubuh penderita, yaitu nekrosis di daerah tempat gigitan ular, menimbulkan gangguan di saraf, otot rangka dan jantung. Di samping itu, dalam sistem darah terjadi trombositopeni, gangguan koagulopati, DIC dan gagal ginjal yang juga menjadi penyebab kematian penderita tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Swan G, Bush B, Weigel J, Gray MR and Mascord RE. Antipodes dangerous snakes and spiders of australia, Design publication (Little Books of Australia) Agustus 2003.
- Mathew JL and Gera T. Ophitoxaemia (venomous snakebite), pharmacy, medicine Gp. Copyright Priory Lodge Education. (accessed Juni 22, 2000). Version 1.00, email: jlm@rediffmail.com/tarun256@hotmail.com
- Kouznetsov D, Arkhangelsky S, Markarian A, Orlova M. The Instant death symphony is likely to be orchestrated by creatine kinase of the mid-asian viperidae venom archives of iranian Medicine. 2004; 7(2): 93-7.
- Mathew JL, Gera T. Ophitoxaemia (Venomous snake bite), jlm@rediffmail.com, tarun256@hotmail.com

5. David cheng. Snake envenomations, Brown, eMedicine November 28, 2007.
6. David Cheng MD, Snake Envenomations. Brown sciencesarticle last updated, (accessed November 28, 2007)
7. de Pérez OA, de Vila LL, Peichoto ME, Maruñak S, Ruíz R, Teibler P, Gay C and Rey. Edematogenic and myotoxic activities of the duvernoy's gland secretion of *Philodryas olfersii* from the north-east region of Argentina *Biocell*. 2003; 27(3).
8. Harper C and Grieg B. Anaphylaxis and the venomous keeper, *Venomous Reptiles.org* accessed, Februari 5, 2002. (accessed Februari 2, 2007).
9. Anaphylaxis and the venomous keeper, from Chris Harper & Bryan Grieg Fry on February 5, 2002, View comments about this article ! (accessed Januari 1, 2008).
10. Jayaraman A, Zawar M, Kulkarni K, Deshmukh S. Coagulation profile in patients with snake bite *Indian Journal of Haematology & Blood Transfusion*. September, 2001; 19(3): 63–6.
11. Karnad DR, Vasani J, Disseminated intravascular coagulation: a review with experience from an intensive care unit in India, *JPGM (J of Post Graduate Medicine)*. 1992; 38(4): 185–93.
12. Starlin R, Lin TL, and Goodenberger DM. *Infectious diseases subspecialty consult*, Washington, Lippincott William & Wilkins. 2005; 190.
13. Khan S. Acute renal failure following snake bite-Case reports and review December. 1997; 7(2), 8(1,2): 539–41.
14. Kohli HS, Sakhuja V, Snake bites and acute renal failure, *Saudi Journal Kidney disease and transplantation*. 2003; 14(2): 165–76.
15. CDC natural disaster, [http : //www.bt.cdc.gov/disaster/animal/hazards.asp](http://www.bt.cdc.gov/disaster/animal/hazards.asp).2006 (accessed Februari 02, 2007)
16. Parkin JD, Ibrahim K, Dauer RJ and Braitberg G. Prothrombin activation in eastern tiger snake bite *Pathology*. April, 2002; 34(2): 162–6.
17. Mittal BV. Acute renal failure following poisonous snake bite. *JPGM (J. Of Post Graduate Medicine)*. 1994; 40(3): 123–6.
18. Jin-Bor Chen, John Leung, Kuo-Tai Hsu. Acute renal failure after Snakebite : A report of four cases, *Chin Med J. (Taipei)*. 1997; 59: 65–9.
19. QB Li, GW Huang, K Kinjoh, M. Nakamura and T.Kosugi. Haematological studies on DIC-like findings observed in patients with snakebite in south China, *Toxicon*. 1 July, 2001; 39(7): 943–8.