

Patofisiologi Bisa Ular dan Aplikasi Terapi Tumbuhan Obat Antiophidia (Antibisa)

ADITYA K. KARIM^{1*} ERVINA INDRAYANI¹ DAN LAILA HANUM²

¹Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Cenderawasih, Jayapura

²Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang

Diterima: tanggal 28 April 2014 - Disetujui: tanggal 20 Agustus 2014

© 2014 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Venomous snakebite is an important cause of morbidity and mortality, and is one of the major health problems in many regions of the world. Medicinal Plant which are effectively inhibitor and neutralize the snake venom and it is considered as a valuable source of natural products for development of medicines against venomous snake bite. The biomedical value of these natural inhibitors can lead to the development of new therapeutics for an assortment of diseases as well as contributing to efficient antivenoms for the treatment of ophidic accidents.

Key words: pathophysiology, snake bite, envenomation, medicinal plant, therapeutic.

PENDAHULUAN

Ophitoxaemia atau kasus keracunan dan luka gigitan ular berbisa (*snakebite envenoming*) merupakan salah satu masalah kesehatan di beberapa belahan dunia terutama di Sub-Sahara Afrika, Asia, Amerika Latin dan Papua New Guinea (Chu *et al.*, 2010; Gutiérrez *et al.*, 2010; Girish & and Kemparaju, 2011). Jumlah ular berbisa di dunia belum diketahui secara pasti, namun dari beberapa literatur menyebutkan sekitar 2.900-3.000 jenis ular yang tersebar di dunia (O'Shea, 1996; Boulenger, 2000; Zug *et al.*, 2001), diperkirakan kurang lebih sepertiganya termasuk ular berbisa (Boulenger, 2000).

Gigitan ular berbisa (envenomisasi) bertanggung jawab terhadap beberapa komplikasi patologis keracunan baik secara lokal atau sistemik (menyeluruh) pada korbannya (Kumar *et*

al., 2010, Warrell, 2010). Bisa ular (*venoms*) dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan lokal, nekrosis sel, pendarahan dalam (hemorragi), hilangnya fungsi dari otot (paralisis), pembekakan (edema), tekanan darah turun (hypotensi), kerusakan pada daerah kornea (*corneal ulceration*), bengkak dan iritasi pada daerah uvea, lapisan tengah dari mata (anterior uveitis), dan pecahnya sel darah merah (hemolisis) (Warrell, 2010).

Keracunan atau luka yang disebabkan oleh gigitan ular bisa ini dapat disembuhkan dan diobati dengan berbagai cara yaitu dengan memanfaatkan obat antiophidia (antibisa) yang ada (WHO, 2005; Kumar *et al.*, 2010; Karim *et al.*, 2013), namun kenyataan saat ini obat antibisa masih sangat terbatas di beberapa negara termasuk di Indonesia.

Obat antibisa umumnya hanya tersedia di rumah sakit ternama saja, sedangkan di beberapa puskesmas atau klinik kesehatan di wilayah pedalaman atau terpencil tidak tersedia. Fakta lain obat antibisa umumnya efektif dan terbatas pada jenis-jenis ular tertentu dan beberapa masih memiliki efek samping yang tidak menyenangkan bagi penderitanya. Selain itu harga obat antibisa

* Alamat korespondensi:

Lab. Zoologi, Lt1. Kampus FMIPA Uncen
Jl. Kamp Wolker, Kampus Uncen Waena, Jayapura,
Papua. Kode Pos: 99581. e-mail: krisharkarim@yahoo.com

yang terbilang masih mahal dengan masa kadaluwarsa (*expired date*) yang singkat (umumnya ± 3 tahun).

Cara pendekatan dan pengobatan lain adalah menggunakan pengobatan tradisional yang memanfaatkan sumber bahan alam yang berasal dari tumbuhan. Tumbuhan telah banyak dimanfaatkan untuk menyembuhkan berbagai akibat buruk gigitan ular berbisa, sengatan kalajengking, lebah, siput laut beracun (*consnail*), atau luka dan rabies dari gigitan anjing. Berbagai jenis tumbuhan telah lama diketahui digunakan untuk menyembuhkan berbagai jenis gigitan ular, beberapa senyawa yang terkandung di dalamnya dapat menghambat atau menentralsisir dari berbagai bisa ular (Soares *et al.*, 2005; Abubakar *et al.*, 2006; Dey & De, 2012) Senyawa ini dapat

dikembangkan sebagai obat terapi baru untuk bermacam penyakit terutama untuk obat-obat yang efisien untuk diberikan pada korban atau penderita gigitan ular berbisa (Sanchez & Rodríguez-Acosta, 2008).

Beberapa jenis tumbuhan memiliki aktivitas seperti antibiotik, antiseptik, antiinflamasi dan dapat menyembuhkan borok, bisul atau puru, ini mengindikasikan kemanjuran atau khasiat tumbuhan dapat digunakan untuk menyembuhkan luka yang diakibatkan oleh gigitan ular berbisa (Bhandary & Chandrashekar, 2000; Karim *et al.*, 2013).

Jenis tumbuhan yang telah banyak diteliti aktivitas antibisa seperti pada *Indigofera pulchra*, *Aristolochia albida*, *Guiera senegalense* dan *Sterculia setigera* (Abubakar *et al.*, 2006). Tumbuhan obat

Tabel 1. Jenis-jenis toksin dari berbagai jenis ular.

No.	Toksin	Jenis ular	Keterangan (Sumber)
1.	Acanthoxin A, B, C	<i>Acanthophis antarcticus</i> , <i>A. praelongus</i> , <i>A. pyrrihus</i>	Van der Weyden <i>et al.</i> , 1997; Wickramaratna & Hodgson, 2001,
2.	Ammodytoxin	<i>Vipera ammodytes</i>	Krizaj <i>et al.</i> , 1997.
3.	Bibrotoxin	<i>Atractaspis bibroni</i> , <i>A. irregularis</i> , <i>A. corpuleta</i> , <i>A. dahomayensis</i>	Nicholson <i>et al.</i> , 1998
4.	Bothrojaracin	<i>Bothrops jaraca</i>	Arocas <i>et al.</i> , 1996,
5.	Cerastotin	<i>Cerastes cerastes</i>	Marrakchi <i>et al.</i> , 1997.
6.	Cobrotoxin	<i>Naja naja atra</i>	Chang <i>et al.</i> , 1997
7.	Convulsin, Crotoxin	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	Francischetti <i>et al.</i> , 1997; Toyama <i>et al.</i> , 2000.
8.	Elegaxobin	<i>Trimeresurus elegans</i>	Oyama & Takahashi, 2000
9.	Erabutoxin a, b	<i>Oxyuranus scutellatus</i> , <i>Laticauda schistorhynchus</i>	Guinea <i>et al.</i> , 1983; Zamudio <i>et al.</i> , 1996
10.	Mikatoxin	<i>Micropechis ikaheka</i>	Nirthanan <i>et al.</i> , 2002
11.	Mulgotoxin	<i>Pseudechis australis</i>	Geha & Rampala, 1997
12.	Notexin	<i>Notechis scutatus</i>	Chwetzoff <i>et al.</i> , 1990
13.	Paradoxin	<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	Hodgson <i>et al.</i> , 2007
14.	Piratoxin-I	<i>Bothrops pirajai</i>	Azevedo <i>et al.</i> , 1998
15.	Rhodostoxin	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	Tan <i>et al.</i> , 1997
16.	Sarafotoxins	<i>Atractaspis engaddensis</i>	Sokolovsky & Shraga-Levine, 2001
17.	Taicatoxin, Taipoxin	<i>Oxyuranus scutellatus</i>	Possani <i>et al.</i> , 1992
18.	Textarin, Textilotoxin	<i>Pseudonaja textilis</i>	Stocker <i>et al.</i> , 1994; Wilson <i>et al.</i> , 1995
19.	Trimucrotoxin	<i>Trimeresurus mucrosquamatus</i>	Tsai & Wang, 1998
20.	W-3, W-4 toxins	<i>Walterinnesia aegyptia</i>	Samejima <i>et al.</i> , 1997

antibisa yang populer dan banyak dimanfaatkan oleh masyarakat di India seperti *Rauwolfia serpentine*, *Achyranthes aspera*, *Alstonia scholaris*, *Aristolochia tagala*, *Amaranthus viridis*, *Acorus calamus*, *Calotropis procera*, *Cassia fistula*, *Cissampelos pareira*, *Clitoria ternatea*, dan *Boerhaavia diffusa* (Dey & De, 2011; Dey & De, 2012). Ekstrak air tumbuhan *Mimosa pudica* (Mimosaceae) memiliki aktivitas antibisa terhadap jenis ular *Ophiophagus hannah*, *Bungarus candidus*, *B. fasciatus* dan *Calloselasma rhodostoma* (Vejayan *et al.*, 2007).

BISA ULAR (*Snake Venom*)

Bisa dihasilkan oleh kelenjar yang terspesialisasi dibagian tubuh tertentu dan setiap hewan adalah spesifik. Bisa ini diinjeksikan keluar oleh berbagai jenis hewan melalui mekanisme khusus dalam sistem penghantaran dari dalam tubuh hewan ketika akan digunakan (Kardong, 1982; Karalliedde, 1995; Jackson, 2003).

Secara umum fungsi bisa ular adalah digunakan untuk membunuh hewan lain yang menjadi mangsanya atau makanannya, karena ular tidak memiliki kaki, sehingga mengembangkan sistem bisa ini. Mangsanya digigit dan bisa diinjeksikan pada tubuh mangsanya sehingga tidak dapat bergerak, dan menempatkan pada daerah yang aman sampai mangsanya tidak bergerak dan mati. Hal ini sangat menguntungkan bagi ular yang tidak memiliki kaki untuk mengejar atau memburu mangsanya.

Peran lain dari bisa ular adalah membantu dalam proses penelanan dan pencernaannya. Banyak toksin yang terkandung dalam bisa ular memiliki kemampuan menghidrolisis dan menghancurkan jaringan mangsanya menjadi bagian-bagian kecil sehingga memudahkan untuk diabsorpsi dan digunakan, misalnya miotoksin yang dapat menghancurkan sel otot. Pemanfaatan bisa ini bagi ular juga dapat digunakan sebagai alat pertahanan (*defensive tool*) terhadap ular, atau hewan lain serta manusia.

Komponen toksin (racun) pada bisa ular dapat dikategorikan sebagai enzim, polipeptida, glikoprotein dan senyawa dengan berat molekul

yang kecil (McCue, 2005). Komponen bisa ular ini juga dapat dibagi atas senyawa protein (90-95%) dan non-protein (5-10%). Setiap bisa ular mengandung lebih dari ratusan protein yang berbeda-beda (80-90% pada ular viperid dan 25-70% pada bisa ular elapid) (Warell, 2010). Beberapa jenis toksin yang dikenal dan diisolasi dari berbagai jenis ular telah diteliti (Tabel 1).

Phospholipase-A₂ (PLA₂), protease, hyaluronidase, 5'nucleotidase, ATPase, alkaline phospho-esterase dan lain-lain dilaporkan berasosiasi dengan bisa ular ini dan penyebab utama gejala biologis (simptom) keracunan pada korbannya seperti hemorragi, defibrino-genasi, haemolisis, inflammasi, edema, nekrosis, proteolisis, kardiotoxik, myotoksik, myonekrosis, neurotoksik, prokoagulasi, dan antikoagulasi serta kematian (WHO, 2005; Warrell, 2010), misalnya satu kali gigitan ular *Vipera ammodytes* dapat melepaskan 20 mg racun dan mengandung protein seperti neurotoksin, sitotoksin, dan hematoksin dan juga enzim seperti proteolitik atau hidrolitik dan hyaluronidase. Racun bisa ular ini juga dapat merangsang dilepaskannya histamin atau substansi yang dapat menyebabkan gangrene (Radonic *et al.*, 1997).

Gutiérrez *et al.* (2009) melaporkan pada jenis bisa ular lain seperti *Bothrops asper*, mengandung P-III snake venom metalloproteinase (SVMPs), dan *thrombin-like serine proteinase*. SVMP menyebabkan defibrinogenasi, platelet hypocoagulation dan hemorragi, sedangkan thrombocytopenia, diinduksi oleh C-type lectin-like protein yang merupakan komponen lain dari bisa ular ini.

JENIS ULAR BERBISA YANG UMUM DI INDONESIA

Ular merupakan salah satu reptil yang paling sukses berkembang di dunia, dapat hidup dan menyebar di beberapa habitat seperti hutan, gunung, dataran rendah, lahan pertanian, lingkungan pemukiman, sungai sampai ke lautan. Beberapa jenis ular berbisa di wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia umumnya termasuk dalam famili Elapidae, Viperidae dan Colubridae (WHO, 2005; Warrell, 2010).

Jenis ular berbisa yang termasuk dalam famili Elapidae umumnya memiliki tipe gigi proterglypha termasuk didalamnya ular kobra, king kobra, krait, ular koral, dan ular laut. Umumnya ular berukuran panjang dengan sisik simetris yang halus dan besar pada bagian belakang kepala, tidak memiliki sisik loreal antara sisik preokular dan hidung (nasal). Beberapa jenis kobra dapat menyemburkan bisanya, untuk ular laut umumnya agak pipih dan sisik ventral biasanya kecil atau menghilang.

Jenis ular yang termasuk famili ini antara lain *Naja naja*, *N. oxiana* (North Indian or Oxus cobra), *N. kaouthia* (Monocellate cobras), *N. sagittifera* (Andaman cobra), *N. siamensis* (Indo-Chinese spitting cobra), *N. sumatrana* (Sumatran spitting cobra), *Ophiophagus hannah* (King cobra or hamadryad), *Bungarus caeruleus* (Common krait), *B. candidus* (Malayan krait), *B. multicinctus* (Chinese krait) *B. niger* (Greater black krait), *B. fasciatus* (Banded krait), dan *B. flaviceps* (Red-headed krait) (WHO, 2005; Warrell, 2010).

Ular koral banyak memiliki bisa yang beracun diantaranya adalah *Maticora bivirgata flaviceps* (Blue Long-glanded/Blue Malaysian, coral snake), *Calliophis maculiceps* (Small-spotted coral snake), *Laticauda colubrine* (Yellow-lipped sea krait), *Enhydrina schistosa* (Beaked sea snake) kedua jenis ini penyebaran cukup luas di perairan Indo-australia dan Pasifik barat. Beberapa jenis ular laut yang berbisa antara lain *Hydrophis cyanocinctus* (Blue spotted sea snake), *H. fasciatus atriceps* (Banded sea snake), *Lapemis curtus* (Hardwick's sea snake), dan *Pelamis platurus* (Yellow-bellied sea snake) (WHO, 2005; Warrell, 2010).

Jenis lain yang termasuk famili Elapidae dan memiliki penyebaran dari Jawa sampai di Papua adalah *Acanthophis antarcticus*, *A. laevis*, *A. rugosus* (Papua death adder), *Micropechis ikaheka* (New Guinea small-eyed snake), *Oxuyuranus scutellatus canni* (Papuan taipan), *Pseudechis papuanus* (Papuan black snake), *Enhydrina schistosa* (Common sea snake) (Kamiguti *et al.*, 1994; Geh *et al.*, 1997a; Crachi *et al.*, 1999; Sundell *et al.*, 2001; Wickramaratna *et al.*, 2003).

Famili Viperidae memiliki tipe gigi solenoglyph dengan gigi taring yang panjang dan dapat dilipat ke bagian atas rahangnya, bila sedang menyerang gigi taringnya akan tegak. Umumnya tubuh pendek dan agak pipih dengan banyak sisik yang kecil pada bagian belakang kepala. Ada dua subfamili dalam famili ini yaitu subfamili Viperinae (typical vipers) dan subfamili Crotalinae (pit vipers). Pada Crotalinae memiliki organ "loreal pit organ" yang terletak antara lubang hidung dan mata. Organ ini dapat mendeteksi panas dari mangsanya.

Jenis yang termasuk subfamili Viperinae/typical vipers misalnya *Cryptelytrops macropsdark* (green pit viper), *C. albolabris* (White-lipped green pit viper), *C. venustus* (Beautiful pit viper), *Daboia russelii* (Western Russell's viper), *D. siamensis* (Eastern Russell's vipers), *Echis carinatus* (Saw-scaled vipers), *Macrovipera lebetina* (Blunt-nosed viper), sedangkan subfamili Crotalinae/pit vipers misalnya *Calloselasma rhodostoma* (Malayan pit viper), *Garthia chaseni* (Mount Kinabalu pit viper), *Hypnale hypnale* (Hump-nosed viper), *Gloydius brevicaudus* (Mamushi or Fu-she), *Parias hageni* (Hagen's pit viper), *Popeia popeiorum* (Pope's pit viper), *Trimeresurus gramineus* (Indian bamboo viper), *T. trionocephalus* (Sri Lanka pit viper), *Tropidolaemus wagleri* (Wagler's pit viper), *Tropidolaemus semiannulatus* (Banded temple viper) dan *Viridovipera stejnegeri* (Chinese bamboo viper) (WHO, 2005; Warrell, 2010).

PATOFISIOLOGI BISA ULAR

Gigitan ular berbisa bertanggung jawab terhadap beberapa komplikasi patologis keracunan baik secara lokal atau sistemik pada korbannya (Kumar *et al.*, 2010, Warrell, 2010). Frangides *et al.* (2006) melaporkan bahwa gejala dan simptom umum dari gigitan ular berbisa diantaranya bekas gigitan (100%), rasa sakit (100%), bengkak (98,64%), ecchymosis (ekstravasasi dari darah dikulit) (60,54%), tachycardia (denyut jantung cepat) (32,65%), pingsan (29,93%), demam (23,13%), pembesaran lymph node (17,69%), mual (nausea) (16,33%), tekanan darah

turun (13,61%), dan muntah (12,93%). Komplikasi utama susah bergerak, thrombophlebitis (inflamasi pada pembuluh darah vena yang berkaitan dengan thrombus/gumpalan darah), hemorrhagi lokal, terjadinya lepuh, pendarahan di kulit, rhabdomyolysis (rusaknya otot), sensasi berkurang, kerusakan ginjal akut, nekrosis dengan hilangnya jaringan, *carpal tunnel syndrome*, *compartment syndrome*, *Kounis syndrome*, dan amputasi jari atau kaki.

Efek dan kekuatan racun dari bisa ular sangat tergantung beberapa faktor. Toksisitas dari racun bisa ular sangat ditentukan oleh komponen enzim dan lainnya yang terkandung dan sering disebut dengan LD₅₀ dan pengukuran ini didasarkan pada tikus atau mencit yang diinjeksikan beberapa racun ular. Dosis yang menyebabkan 50% populasi dari tikus atau mencit uji yang mati setelah diinjeksikan oleh racun bisa ular selama 24 jam. Faktor lain yang juga sangat menentukan adalah lokasi gigitan, dekatnya pembuluh darah dipermukaan kulit, penetrasi dari kedua taring bisa dan sejumlah racun yang diinjeksikan, kesehatan ular dan waktu yang tepat juga akan mempengaruhi (sebelumnya ular belum pernah menggigit dan mengeluarkan bisanya) efek dari racun tersebut. Pada sisi manusianya, efek racun ular ini juga berhubungan dengan kesehatan, kondisi fisik serta berat atau umur manusia.

Beberapa efek komponen dari bisa ular akan merusak dan mempengaruhi aktivitas fisiologi dari tubuh seperti enzim zinc-metalloproteinase yang terdiri dari subfamili enzim yang tergantung-zinc (seng) dengan berbagai variasi berat molekul dan bertanggung jawab terhadap efek hemorrhagi pada gigitan ular viperine dan crotaline (Bjarnason & Fox 1994, Kamiguti *et al.* 1998, Hati *et al.* 1999).

Enzim zinc-metalloproteinase dapat merusak endothelia pembuluh darah dan menyebabkan hemorrhagi atau pendarahan (da Silva *et al.*, 2007) dan juga menimbulkan efek inflamasi (Teixeira *et al.*, 2005). Beberapa studi juga melaporkan enzim ini terlibat pada myonekrosis lokal dan kerusakan pada kulit (Gutierrez *et al.*, 1995; Rucavado *et al.*, 1998).

Enzim prokoagulan yang banyak terdapat ular viperid, beberapa ular Elapid dan Colubrid mengandung serine protease dan enzim prokoagulan, thrombin-like atau faktor X-aktif, prothrombin dan faktor pembeku darah lainnya. Enzim-enzim ini merangsang penggumpalan darah dengan membentuk fibrin pada aliran darah. Hal ini akan menyebabkan darah menggumpal (Markland, 1998; White, 2005). Beberapa bisa ular mengandung banyak faktor antihaemostatik (multiple anti-haemostatic factors) misalnya bisa ular Russell's viper mengandung toksin factors V, X, IX dan XIII, fibrinolysis, platelet aggregation, protein-C, dan antikoagulasi (Marsh & Williams, 2005).

PLA₂ merupakan enzim yang terdapat hampir disemua bisa ular, enzim ini menyebabkan kerusakan pada mitokondria, sel darah merah, leukosit, keeping darah, ujung syaraf tepi, otot, endothelium pembuluh darah, dan membran sel yang lainnya. Enzim ini juga menyebabkan nuerotoksik presipnaptik, efek sedatif dan merangsang dilepaskannya histamin dan anti-koagulan (Valentin & Lambeau, 2000; Samy *et al.*, 2012).

Acetylcholinesterase, meskipun banyak ditemukan pada bisa ular Elapid tetapi jarang bersifat neurotoksik. Hyaluronidase menyebabkan penyebaran racun keseluruh jaringan (Kemparaju & Girishy, 2006). Enzim proteolitik (seperti metalloproteinase, endopeptidase atau hydrolase) dan polipeptida cytotoxins (cardiotoxins) dapat meningkatkan permeabilitas membran pembuluh darah yang menyebabkan edema, lepuh (blistering), luka memar atau lebam (bruising) dan nekrosis pada bagian daerah yang digigit (Warrell, 2010).

Toksin polipeptida (neurotoxins) seperti postsynaptic α -neurotoxins misalnya α -bungarotoxin dan cobrotoxin, keduanya dapat mengikat pada reseptor acetylcholine pada bagian ujung syaraf motorik (motor endplate) (Chen *et al.*, 2006). Presynaptic β -neurotoxins seperti β -bungarotoxin dari *B. multicinctus*, crototoxin dari *Crotalus durissus terrificus* dan taipoxin dari *O. scutellatus*, racun ini mencegah pelepasan asetikolin dan transmisi pada ujung syaraf (Rossetto *et al.*, 2004).

Pada beberapa jenis ular berbisa di Papua misalnya *O. scutellatus canni* mengandung racun taipoxin (a lethal phospholipase A₂ toxin) yang bersifat neurotoksik presinapsis dan myotoksik (Harris and Maltin, 1982). Komponen lain yang terdapat pada ular ini diantaranya OS-2 (inhibitor presinapsis pada transport ion K⁺), taipan toxin-1 (neurotoksin postsinapsis yang dapat berikatan pada reseptor asetilkolinesterase pada sel otot), oscutarin (aktivator prothrombin yang dapat menyebabkan defibrinasi koagulopati yang cepat), dan taicatoxin (Possani *et al.*, 1992; Laloo *et al.*, 1995; Doorty *et al.*, 1997).

Jenis ular *Acanthophis* spp. kaya dengan 'short-chain' dan 'long-chain' postsynaptic neurotoxins yang mengikat reseptor acetylcholinesterase (nicotinic AChR) pada otot rangka dan bisa menyebabkan paralisis. Jenis ular ini menyebabkan neurotoksik, myotoksik, rhabdomyolysis dan memiliki pengaruh pada koagulasi darah (Fry *et al.*, 2001). Beberapa studi melaporkan bisa jenis ular ini juga mengandung lima neurotoksin post-sinapsis dan empat jenis enzim PLA₂ (Chow *et al.*, 1998; Kim & Tamiya, 1981; Tyler *et al.*, 1997).

Neurotoxins yang terdapat pada jenis ini yaitu acanthoxin a, b dan c (Tabel 1), ditemukan pada jenis *A. antarcticus*, *A. praelongus* dan *A. pyrrhus* (van der Weyden *et al.*, 1997, 2000; Wickramaratna and Hodgson, 2001). *A. rugosus* dari Papua mengandung juga PLA₂ myotoksin yang dapat menginduksi myotoksik (Wickramaratna *et al.*, 2003). Dari beberapa penelitian juga menyebutkan pada jenis *Acanthophis* ini juga ditemukan kunitz-type protease inhibitor sebagai inhibitor faktor koagulasi (Chow *et al.*, 1998).

Jenis ular berbisa yang lain adalah *M. ikaheka* mengandung toksin yang bersifat neurotoksik kuat, myotoksik, antikoagulant, platelet aggregation inhibiting dan insulin-secretion stimulating activities (Sundell *et al.*, 2001; Gao *et al.*, 2001), juga ditemukan haemoglobinuria-inducing toxin (MiPLA-1) pada jenis ular ini, hemoglobinuria yang diinduksi menyebabkan kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh mekanisme yang belum diketahui pasti. MiPLA-1 juga menunjukkan efek biologis

yang lain termasuk myotoksik pada otot, antikoagulasi dan antiplatelet. MiPLA-1 merupakan suatu protein yang tersusun atas 124 asam amino dengan "pancreatic loop" (Gao *et al.*, 1999). Toksin lain dari ular ini seperti mikatoksin, dapat menyebabkan paralisis neuromuscular (Nirthanan *et al.*, 2002), mikarin suatu aktivator prothrombin yang merupakan metalloproteinase polipeptida rantai tunggal dengan berat molekul 47 kDa (Gao *et al.*, 2002).

Bisa ular *P. australis* merupakan campuran kompleks protein dan non-protein dan bersifat neurotoksin presinapsis dan postsinapsis, myotoksin, serta prokoagulan. Geh *et al.* (1997b) melaporkan bisa ular ini juga mengandung mulgotoksin yang akan mempengaruhi pada sistem kardiovaskular dan otot dan enzim PLA₂, sedangkan jenis lainnya seperti *P. papuanus* dilaporkan juga mengandung PLA₂ platelet inhibitor (Kamiguti *et al.*, 1994). Gigitan ular berbisa ini menyebabkan gejala sakit kepala, mual dan muntah, rasa sakit dipinggang dan juga menyebabkan rhabdomyolysis, kerusakan pada ginjal, coagulopathy, dan paralisis. Bisa ular *P. papuanus* juga banyak mengandung toksin PLA₂ dengan aktivitas neurotoksik, myotoksik dan antikoagulan (Campbell *et al.*, 1972; Laloo *et al.*, 1994).

Pada jenis ular laut yang berbisa seperti dari genus Laticauda dan Hydrophiinae kebanyakan mengandung 'short-chain' dan 'long-chain' postsynaptic neurotoxins, misalnya erabutoxins ditemukan pada bisa ular *Laticauda* spp. (Guinea *et al.*, 1983). Ular laut lain *E. schistosa*, banyak mengandung toksin dengan aktivitas myotoksik dan menyebabkan kerusakan pada ginjal (Lind & Eaker, 1981; Gawade *et al.*, 1982).

APLIKASI TERAPI TUMBUHAN OBAT ANTIOPHIDIA

Tumbuhan merupakan sumber senyawa bioaktif yang dapat menetralkan bisa ular, menghambat aktivitas komponen dari bisa ular dan mengurangi kerusakan yang diakibatkan dari bisa ular (Karim *et al.*, 2013). Pada beberapa

penelitian melaporkan berbagai mekanisme yang terjadi misalnya dengan presipitasi (pengendapan dan penggumpalan) protein, pelipatan protein sehingga mengubah struktur protein dan fungsinya berkurang atau menghilang, menghambat aktivitas enzim tertentu, chelation (pengikatan), sebagai adjuvant, antioksidan, antiinflamasi dan lain-lain. Bagian keseluruhan tumbuhan atau setiap bagian tumbuhan seperti akar, rhizome, batang, kulit batang, daun, buah dan bunga serta getah dan minyak memiliki aktivitas yang berbeda-beda terhadap bisa jenis ular tertentu.

Beberapa senyawa telah diisolasi dari tumbuhan dan memiliki aktivitas antiophidia seperti vanillic acid (4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid) (Dhananjaya *et al.*, 2006); terpenoid saponin seperti macrolabin-A and B (da Silva *et al.*, 2007); ellagic acid (da Silva *et al.*, 2008); polyphenols (Mahadeswaraswamy *et al.*, 2011); rosmarinic acid (Ticli *et al.*, 2005); quercetin (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one) (Girish & Kemparaju, 2005); Lupeol acetate (Chatterjee *et al.*, 2006); glycyrrhizin (Assafim *et al.*, 2006); pthalate (Sarkhel *et al.*, 2011); turmerin (Chethankumar & Srinivas, 2008), tannin (Ambikabothly *et al.*, 2011); beta sitosterol, dan stigmasterol (Gomes *et al.*, 2007).

Senyawa turmerin suatu protein yang diisolasi dari *Curcuma longa* L dapat menghambat aktivitas PLA₂ yang merupakan enzim yang terbanyak di bisa berbagai jenis ular (Chethankumar & Srinivas, 2008). Senyawa polyphenol 3,4,5-tri-hydroxy benzoic acid dapat menghambat bisa ular *D. russelli* yang sering menyebabkan hemorragi (Mahadeswaraswamy *et al.*, 2011). Senyawa penghambat aktivitas PLA₂ lain AIPLI (phospholipase A₂ inhibitor) diisolasi dan dimurnikan dari ekstrak metanol daun Neem, *Azadiracta indica* (Mukherjee *et al.*, 2008).

Senyawa glikoprotein penghambat hyaluronidase (WSG) diisolasi dari tumbuhan *Withania somnifera*. Senyawa ini menghambat aktivitas enzim hyaluronidase yang terdapat pada bisa ular *N. naja* dan *D. russelii* (Machiah *et al.*, 2006). Ekstrak air akar *M. pudica* menetralkan aktivitas enzim hyaluronidase pada bisa ular *E.*

carinatus dan *D. russelii*. (Girish *et al.*, 2004), flavonoid menghambat aktivitas beberapa hyaluronidase (Kuppusamy & Das, 1991).

Ekstrak air biji tumbuhan *Mucuna pruriens* menunjukkan efek menghambat aktivitas PLA₂, pembentukan edema, aktivitas fibrinolitik dan hemorragi secara *in vivo* dan *in vitro*. Sekitar 0,16 mg dan 0,19 mg dari ekstrak biji *M. pruriens* menetralkan bisa ular kobra dan krait pada dosis 2LD₅₀ (lethal activity). Nilai LD₅₀ bisa ular kobra dan krait diuji pada mencit strain Balb/c (Meenatchisundaram & Michael, 2010). Ekstrak biji *Tamarindus indica* (Papilionaceae) dapat menghambat aktivitas enzim PLA₂, protease, hyaluronidase, l-amino acid oxidase dan 5'-nucleotidase pada bisa ular (*in a dose-dependent manner*). Ekstrak tumbuhan ini menetralkan degradasi rantai beta pada fibrinogen. Berbagai konsentrasi ekstrak ini diuji dan dapat mencegah terjadinya edema, hemorragi dan myotoksik serta kematian yang disebabkan bisa ular (Ushanandini *et al.*, 2006).

Mangifera indica L. atau di Indonesia dikenal sebagai mangga memiliki aktivitas antivenom terhadap jenis ular *D. russelii* atau ular bandotan (Dhananjaya *et al.*, 2011). Ekstrak akar dari tumbuhan *M. pudica* atau dikenal sebagai tumbuhan Putri Malu dapat menetralkan aktivitas enzim hyaluronidase dan protease pada bisa ular (Girish *et al.*, 2004), selain itu tumbuhan ini juga mengandung senyawa tanin yang memiliki aktivitas antiophidia (Ambikabothly *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Tumbuhan dan kandungan senyawa bioaktifnya merupakan sumber bahan alam yang dapat digunakan sebagai antiophidia atau antibisa karena dapat menghambat dan menetralkan berbagai jenis racun dan luka yang disebabkan oleh gigitan ular berbisa. Penelitian, pendataan dan dokumentasi jenis-jenis ular berbisa dan tumbuhan antibisa di Indonesia masih sangat diperlukan sehingga dapat digunakan dan dimanfaatkan untuk menyembuhkan dan mengobati penderita gigitan ular berbisa di negara ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, M.S., E. Balogun, E.M. Abdurahman, A.J. Nok, M. Shok, A. Mohammed. and M. Garba. 2006. Ethnomedical treatment of poisonous snakebites: Plant extract neutralized *Naja nigricollis*. *Venom*. 44(5): 343-348.
- Ambikabothly, J., H. Ibrahim, S. Ambu, S. Chakravarthi, K. Awang. and J. Vejayan. 2011. Efficacy evaluations of *Mimosa pudica* tannin isolate (MPT) for its anti-ophidian properties. *J. Ethnopharmacol*. 137: 257-262.
- Arocas, V., R.B. Zingali, M.C. Guillin, C. Bon. and M. Jandrot-Perrus. 1996. Bothrojaracin: a potent two-site-directed thrombin inhibitor. *Biochemistry*. 35: 9083-9089.
- Assafim, M., M.S. Ferreira, F.S. Frattani, J.A. Guimaraes, R.Q. Monteiro. and R.B. Zingali, 2006. Counteracting effect of glycyrrhizin on the hemostatic abnormalities induced by *Bothrops jararaca* snake venom. *Br. J. Pharmacol*. 148: 807-813.
- Azevedo, W.F., R.J. Ward, F. Canduri, A. Soares, J.R. Giglio. and R.K. Arni. 1998. Crystal structure of piratoxin-I: a calcium-independent, myotoxic phospholipase A2-homologue from *Bothrops pirajai* venom. *Toxicon*. 36(10): 1395-1406.
- Bhandary, M.J. and K.R. Chandrashekar. 2000. Treatment for poisonous snake-bites in the ethnomedicine of coastal Karnataka. *J. Med. Aromatic. Plant. Sci*. 22(4): 505-510.
- Bjarnason, J.B. and J.W. Fox. 1994. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. *Pharmac Ther*. 62: 325-372.
- Boulenger, G.A. 2000. The snake of Europe. The electronic reprint by Arment Biological Press. Landisville, P.A.
- Campbell, C.H. and C.N. Chesterman. 1972. The effect of the venom of the Papuan Black Snake (*Pseudechis papuanus*) on blood coagulation. *PNG Med. J*. 15(3): 149-154.
- Campbell, C.H. 1966. The death adder (*Acanthophis antarcticus*): the effect of the bite and its treatment. *Med. J. Aust*. 2: 922-925.
- Chang, L.S., Y.C. Chou, S.R. Lin, B.N. Wu, J. Lin, E. Hong, Y.J. Sun. and C.D. Hsiao. 1997. A novel neurotoxin, cobrotoxin b, from *Naja naja atra* (Taiwan Cobra) venom: purification, characterization, and gene organization. *J. Biochem. (Tokyo)*. 122: 1252-1259.
- Chatterjee, I., A.K. Chakravarty. and A. Gomes. 2006. *Daboia russellii* and *Naja kaouthia* venom neutralization by lupeol acetate isolated from the root extract of Indian sarsaparilla *Hemidesmus indicus* R.Br. *J. Ethnopharmacol*. 106: 38-43.
- Chethankumar, M. and L. Srinivas, 2008. New biological activity against phospholipase A2 by Turmerin, a protein from *Curcuma longa* L. *Biol. Chem*. 389: 299-303.
- Chen, Z.X., H.L. Zhang, Z.L. Gu, B.W. Chen, R. Han, P.F. Reid, L.N. Raymond. and Z.H. Qin. 2006. A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid independent analgesia. *Acta Pharmacol. Sin*. 27: 402-408.
- Chow, G., S. Subburaju. and R.M. Kini. 1998. Purification, characterization, and amino acid sequence determination of acanthins, potent inhibitors of platelet aggregation from *Acanthophis antarcticus* (common death adder) venom. *Arch Biochem Biophys*. 354: 232-238.
- Chu, E.R., S.A. Weinstein, J. White. and D.A. Warrell. 2010. Venom ophthalmia caused by venoms of spitting elapid and other snakes: Report of ten cases with review of epidemiology, clinical features, pathophysiology and management. *Toxicon*. 56(3): 259-72.
- Chwetzoff, S., P. Mollier, F. Bouet, E.G. Rowan, A.L. Harvey, and A. M'Enez. 1990. On the purification of notexin. Isolation of a single amino acid variant from the venom of *Notechis scutatus scutatus*. *FEBS Lett*. 261(2): 226-230.
- Crachi, M.T., L.W. Hamer. and W.C. Hodgson. 1999. A pharmacological examination of venom from the Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). *Toxicon*. 37(12): 1721-1734.
- Da Silva, J.O., R.S. Fernandes, F.K. Ticli, C.Z. Oliveira, M.V. Mazzi, J.J. Franco, S. Giuliatti, P.S. Pereira, A.M. Soares. and S.V. Sampaio. 2007. Triterpenoid saponins, new metalloprotease snake venom inhibitors isolated from *Pentaclethra macroloba*. *Toxicon*. 50: 283-291.
- Da Silva, S.L., A.K. Calgarotto, J.S. Chaar. and S. Marangoni, 2008. Isolation and characterization of ellagic acid derivatives isolated from *Casearia sylvestris* SW aqueous extract with anti-PLA2 activity. *Toxicon*. 52: 655-666.
- Dey, A. and J.N. De, 2011. A survey of potential antiophidian botanicals from the Baruipur sub-division of the district South 24 Parganas, West Bengal, India. *Int. J. Med. Arom. Plants*. 1: 219-227.
- Dey, A. and J.N. De, 2012. Traditional use of plants against snakebite in Indian subcontinent: A Review of the recent literature. *African J. Trad. Compl. Alternat. Med*. 9: 153-174.
- Dhananjaya, B.L., A. Nataraju, R. Rajesh, C.D.R. Gowda, B.K. Sharath, B.S. Vishwanath. and C.J.M. D'Souza, 2006. Anticoagulant effect of *Naja naja* venom 5' Nucleotidase: Demonstration through the use of novel specific inhibitor, vanillic acid. *Toxicon*. 48: 411-421.
- Dhananjaya, B.L., F. Zameer, K.S. Girish. and C.J. D'Souza. 2011. Anti-venom potential of aqueous extract of stem bark of *Mangifera indica* L. against *Daboia russellii* (Russell's viper) venom. *Indian J. Biochem. Biophys*. 48: 175-183.
- Doorty, K.B., S. Bevan, J.D. Wadsworth, and P.N. Strong. 1997. A novel small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel blocker from *Oxyuranus scutellatus* taipan venom. Re-evaluation of taicatoxin as a selective Ca²⁺ channel probe. *J Biol Chem* 272(32): 19925-30.
- Frangides, CY., V. Koulouras, S.N. Kouni, G.V. Tzortzatos, A. Nikolaou, J. Pneumaticos, C. Pierrakeas, C. Niarchos, N.G. Kounis. and C.M. Koutsojannis. 2006. Snake venom poisoning in Greece. Experiences with 147 cases. *European J. Internal Med*. 17: 24-27.
- Francischetti, I.M., B. Saliou, M. Leduc, C.R. Carlini, M. Hatmi, J. Randon, A. Faili and C. Bon. 1997. Convulxin, a potent platelet-aggregating protein from *Crotalus durissus terrificus* venom, specifically binds to platelets. *Toxicon*. 35(8): 1217-28.

- Fry, B. G., J.C. Wickramaratna, A. Jones, P.F. Alewood and W.C. Hodgson. 2001. Species and regional variations in the effectiveness of antivenom against the in vitro neurotoxicity of death adder (*Acanthophis*) venoms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 175: 140-148.
- Gao, R., R.M. Kini. and P. Gopalakrishnakone. 1999. Purification, properties, and amino acid sequence of a hemoglobinuria-inducing phospholipase A(2), MiPLA-1, from *Micropechis ikaheka* venom. *Arch Biochem Biophys.* 369(1): 181-92.
- Gao, R., R.M. Kini. and P. Gopalakrishnakone. 2001. Purification and properties of three new phospholipase A2 isoenzymes from *Micropechis ikaheka* venom. *Biochimica Et Biophysica Acta* 1545(1-2): 30-40.
- Gao, R., R.M. Kini, and P. Gopalakrishnakone. 2002. A novel prothrombin activator from the venom of *Micropechis ikaheka*: isolation and characterization. *Arch Biochem Biophys.* 408(1): 87-92.
- Gawade, S.P. and B.B. Gaitonde. 1982. Isolation and characterisation of toxic components from the venom of the common Indian sea snake (*Enhydrina schistosa*). *Toxicon.* 20(4): 797-801.
- Geh, S.L., A. Vincent, S. Rang, T. Abrahams, L. Jacobson, B. Lang, and D.A. Warrell. 1997a. Identification of phospholipase A2 and neurotoxic activities in the venom of the New Guinean small-eyed snake (*Micropechis ikaheka*). *Toxicon.* 35(1): 101-109.
- Geh, S.L. and R.M. Rampal. 1997b. Neuromuscular and cardiovascular effects of mulgotoxin, isolated from the venom of the Australian king brown snake, *Pseudechis australis*. *Toxicon.* 35(4): 479-479.
- Girish, K.S., H.P. Mohanakumari, S. Nagaraju, B.S. Vishwanath. and K. Kemparaju. 2004. Hyaluronidase and protease activities from Indian snake venoms: Neutralization by *Mimosa pudica* root extract. *Fitoterapia.* 75: 378-380.
- Girish, K.S. and K. Kemparaju. 2005. Inhibition of *Naja naja* venom Hyaluronidase by plant derived bioactive components and polysaccharides. *Biochemistry.* 70: 948-952.
- Girish, K.S. and K. Kemparaju. 2011. Overlooked issues of snakebite management: time for strategic approach. *Curr. Top. Med. Chem.* 11(20): 2494-2508.
- Gomes, A., A. Saha, I. Chatterjee. and A.K. Chakravarty. 2007. Viper and cobra venom neutralization by beta-sitosterol and stigmasterol isolated from the root extract of *Pluchea indica* Less. (Asteraceae). *Phytomedicine.* 14: 637-644.
- Guinea, M.L., N. Tamiya. and H.G. Cogger. 1983. The neurotoxins of the sea snake *Laticauda schistorhynchus*. *Biochem. J.* 213: 39-41.
- Gutiérrez, J.M., M. Romero, J. Nunez, F. Chaves, G. Borkow. and M. Ovadia. 1995. Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of BaH1, a hemorrhagic metalloproteinase isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (Terapiopelo). *Exp.Mol. Pathol.* 62: 28-41.
- Gutiérrez, J.M., T. Escalante, and A. Rucavado. 2009. Experimental pathophysiology of systemic alterations induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon.* 54(7): 976-987.
- Gutiérrez, J.M., D. Williams, H.W. Fan. and D.A. Warrell. 2010. Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon.* 56(7): 1223-1235.
- Harris, J.B. and C. A. Maltin. 1982. Myotoxic activity of the crude venom and the principal neurotoxin, taipoxin, of the Australian taipan, *Oxyuranus scutellatus*. *Br. J. Pharmacol.* 76(1): 61-75.
- Hati, R., P. Mitra, S. Sarker. and K.K. Bhattacharyya. 1999. Snake venom hemorrhagins. *Crit. Ver. Toxinol.* 29: 1-19.
- Hodgson, W.C., C.A. Dal Belo. and E.G. Rowan. 2007. The neuromuscular activity of paradoxin: a presynaptic neurotoxin from the venom of the inland taipan (*Oxyuranus microlepidotus*). *Neuropharmacology.* 52(5): 1229-36.
- Jackson, K. 2003. The evolution of venom-delivery systems in snakes. *Zoological J. The Linnean Society.* 137: 337-354.
- Kamiguti, A.S. G.D. Laing, G.M. Lowe, M. Zuzel, D.A. Warrell, R.D.G. Theakston. 1994. Biological properties of the venom of the Papuan black snake (*Pseudechis papuanus*): Presence of a phospholipase A2 platelet inhibitor. *Toxicon.* 32(8): 915-925.
- Kamiguti, A.S., M. Zuzel. and R.D.. Theakston. 1998. Snake venom metalloproteinases and disintegrins: interaction with cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31: 853-862.
- Karalliedde, L. 1995. Animal toxins. *British J. Anaesthesia.* 74: 319-327
- Kardong, K.V. 1982. The evolution of the venom apparatus in snakes from Colubrid to Viperids and Elapids. *Mem. Inst. Butantan.* 46: 106-118.
- Karim, A.K., E. Indrayani, E. Warikar, dan R.P.E. Ramandey. 2013. Tumbuhan obat: sumber senyawa bioaktif antibisa untuk penanggulangan gigitan ular berbisa. *Jurnal Bahan Alam Indonesia.* 8(5): 366-375.
- Kemparaju, K. and K. S. Girishy. 2006. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochem Funct.* 24: 7-12.
- Kim, H.S., and N. Tamiya, N. 1981. Isolation, properties and amino acid sequence of a long-chain neurotoxin, *Acanthophis antarcticus* b, from the venom of an Australian snake (the common death adder, *Acanthophis antarcticus*). *Biochem. J.* 193: 899-906.
- Krizaj, I., G. Faure, F. Gubensek. and C. Bon. 1997. Neurotoxic phospholipases A2 ammodytoxin and crotoxin bind to distinct high-affinity protein acceptors in *Torpedo marmorata* electric organ. *Biochemistry.* 36: 2779-2787.
- Kumar, B.K., S.S. Nanda, P. Venkateshwarlu, Y.K. Kumar. and R.T. Jadhav. 2010. Antisnake venom serum (ASVS). *Inter. J. Pharmaceut. Biomed. Res. (IJPBR).* 1(3): 76-89.
- Kuppasamy, U.R. and N.P. Das. 1991. Inhibitory effects of flavonoids on several venom hyaluronidases. *Experientia.* 47: 1196-1200.
- Laloo, D.G., A.J. Trevett, A. Saweri, S. Naraqi, R.D.G. Theakston. and D.A. Warrell. 1994. Neurotoxicity and haemostatic disturbances in patient's envenomed by the

- Papuan black snake (*Pseudechis papuanus*). *Toxicon*. 12(8): 927-936.
- Lalloo, D.G., A.J. Trevett, A. Saweri, S. Naraq, R.D.G. Theakston and D.A. Warrell. 1995. The epidemiology of snake bite in Central Province and National Capital District, Papua New Guinea. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89: 178-182.
- Lind, P. and D. Eaker. 1981. Amino acid sequence of a lethal myotoxic phospholipase-A₂ from the venom of the common sea snake (*Enhydrina schistosa*). *Toxicon* 19(1): 11-24.
- Machiah, D.K., K.S. Girish. and T.V. Gowda. 2006. A glycoprotein from a folk medicinal plant, *Withania somnifera*, inhibits hyaluronidase activity of snake venoms. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 143(2): 158-161.
- Mahadeswaraswamy, Y.H., M.S. Kumar, Y.J. Gowtham, S. Nagaraju, K.S. Girish. and K. Kemparaju, 2011. The polyphenol 3,4,5-tri-hydroxy benzoic acid inhibits Indian *Daboia russelli* venom and its hemorrhagic complex induced local toxicity. *Curr. Top. Med. Chem.* 11: 2520-2530.
- McCue, M.D. 2005. Enzyme activities and biological functions of snake venoms. *Applied Herpetology*. 2: 109-123.
- Markland, F. S. 1998. Snake venom fibrinogenolytic and fibrinolytic enzymes: a updated inventory. *Thromb. Haemost.* 79: 668-674.
- Marrakchi, N., R. Barbouche, S. Guermazi, H. Karoui, C. Bon. and M. El-Ayeb. 1997. Cerastotin, a serine protease from *Cerastes Cerastes* venom with platelet aggregating and agglutinating properties. *Eur. J. Biochem.* 247: 121-128.
- Marsh, N. and V. Williams. (2005) Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. *Toxicon*. 45: 1171-1181.
- Meenatchisundaram, S. and A. Michael. 2010. Antitoxin activity of *Mucuna pruriens* aqueous extracts against cobra and krait venom by in vivo and in vitro methods. *Inter. J. PharmTech Res.* 2(1): 870-874.
- Mukherjee, A.K., R. Doley. and D. Saikia. 2008. Isolation of a snake venoms phospholipase A₂ (PLA₂) inhibitor (AIPLAI) from leaves of *Azadirachta indica* (Neem): mechanism of PLA₂ inhibition by AIPLAI in vitro condition. *Toxicon*. 51: 1548-53.
- Nirathanan, S., R. Gao, P. Gopalakrishnakone, M.C.E. Gwee, H.E. Khoo, L.S. Cheah. and R.M. Kini. 2002. Pharmacological characterization of mikatoxin, an α -neurotoxin isolated from the venom of the New-Guinean small-eyed snake *Micropechis ikaheka*. *Toxicon*. 40(7): 863-871.
- O'Shea, M. 1996. A Guide to The Snakes of Papua New Guinea. Published in Papua New Guinea by Independent Publishing, Independent Group Pty Ltd, PO.Box 168, Porst Moresby.
- Oyama, E. and Takahashi H. 2000. Purification and characterization of a thrombin-like enzyme, elegaxobin, from the venom of *Trimeresurus elegans* (Sakishimahabu). *Toxicon*. 38(8): 1087-100.
- Possani, L.D., B.M. Martin, A. Yatani, J. Mochca-Morales, F.Z. Zamudio, G.B. Gurrola. and A.M. Brown, M., 1992. Isolation and physiological characterization of taicatoxin, a complex toxin with specific effect on calcium channels. *Toxicon*. 30(11): 1343-1364.
- Radonic V, D. Budimir, N. Brataric, B. Luksic, D. Sapunar. and K. Vilovic. 1997. Envenomation by the Hornet viper (*Vipera ammodytes* L). *Mil Med.* 162: 179-182.
- Rosetto, O., M. Rigoni. and C. Montecucco. 2004. Different mechanism of blockade of neuroexocytosis by presynaptic neurotoxin. *Toxicol. Lett.* 149: 91-101.
- Rucavado, A., J. Nunez, and J.M. Gutiérrez. 1998. Blister formation and skin damage induced by BaP1, a haemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Int. J. Exp. Pathol.* 79: 245-254.
- Samejima, Y., Y. Aoki-Tomomatus, M. Yanagisawa, and D. Mebs. 1997. Amino acid sequence of two neurotoxins from the venom of the Egyptian black snake (*Walterinnesia aegyptia*). *Toxicon*. 35(2): 151-157.
- Samy, R.P., P. Gopalakrishnakone, and V.T.K. Chow. 2012. Therapeutic application of natural inhibitor against snake venom phospholipase A₂. *Bioinformation*. 8(1): 048-057.
- Sánchez, E.E. and A. Rodríguez-Acosta. 2008. Inhibitors of snake venoms and development of new therapeutics. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 30(4): 647-78.
- Sarkhel, S., A.K. Chakravarty, R. Das, A. Gomes. and A. Gomes. 2011. Snake venom neutralising factor from the root extract of *Emblia officinalis* Linn. *Orient. Pharm. Exp. Med.* 11: 25-33.
- Soares, A.M., F.K. Ticli, S. Marcussi, M.V. Lourenco, A.H. Januario, S.V. Sampaio, J.R. Giglio, B. Lomonte, and P.S. Pereira. 2005. Medicinal plants with inhibitory properties against snake venoms. *Curr. Med. Chem.* 12: 2655-2661.
- Sokolovsky, M. and Z. Shraga-Levine. 2001. Sarafotoxins and Their Relationship to the Endothelin Family of Peptides. Handbook of Experimental Pharmacology Volume 152, pp 11-34. Springer Berlin Heidelberg.
- Stocker, K., H. Hauer, C. Muller. and D.A. Triplett. 1994. Isolation and characterization of Textarin, a prothrombin activator from eastern brown snake (*Pseudonaja textilis*) venom. *Toxicon*. 32(10): 1227-1236.
- Sundell, I.B., R.D. Theakston, A.S. Kamiguti, R.J. Harris, A.T. Treweeke, G.D. Laing, J.W. Fox, Warrell, D.A. and M. Zuzel. 2001. The inhibition of platelet aggregation and blood coagulation by *Micropechis ikaheka* venom. *Brit. J. Haematol* 114(4): 852-60.
- Tan, N.H., G.G. Ponnudurai. and M.C. Chung. 1997. Proteolytic specificity of rhodostoxin, the major hemorrhagin of *Calloselasma rhodostoma* (Malayan pit viper) venom. *Toxicon*. 35(6): 979-984.
- Tyler, M.I., K.V. Retson-Yip, M.K. Gibson, D. Barnett, E. Howe, R. Stocklin, R.K. Turnbull, T. Kuchel. and P. Mirtschin. 1997. Isolation and amino acid sequence of a new long-chain neurotoxin with two chromatographic isoforms (Aa e1 and Aa e2) from the venom of the

- Australian death adder (*Acanthophis antarcticus*). *Toxicon*. 35: 555-562.
- Teixeira, C.F.P., C.M. Fernandes, J.P. Zuliani. and S.F. Zamuner. 2005. Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 100(Suppl. I): 181-184.
- Ticli, F.K., L.I. Hage, R.S. Cambraia, P.S. Pereira and A.J. Magro, M.R.M. Fontes, R.G. Stabeli, J.R. Giglio, A.M. Soares. and S.V. Sampaio. 2005. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*. 46: 318-327.
- Toyama, M.H., E.M. Carneiro, S. Marangoni, R.L. Barbosa, G. Corso. and A.C. Boschero. 2000. Biochemical characterization of two crotamine isoforms isolated by a single step RP-HPLC from *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom and their action on insulin secretion by pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta*. 1474(1): 56-60.
- Tsai, I.H. and Y.M. Wang. 1998. Effect of site directed mutagenesis on the activity of recombinant trimucrotoxin, a neurotoxic phospholipase from *Trimeresurus mucrosquamatus* venom. *Toxicon*. 36(11): 1591-1597.
- Ushanandini, S., S. Nagaraju, K.K. Harish, M. Vedavathi, D.K. Machiah, K. Kemparaju, B.S. Vishwanath, T.V. Gowda. and K.S. Girish. 2006. The anti-snake venom properties of *Tamarindus indica* seed extract. *Phytother Res*. 20(10): 851-858.
- Valentin, E. and G. Lambeau. 2000. Increasing molecular diversity of secreted phospholipases-A(2) and their receptors and binding proteins. *Biochim. Biophys. Acta*. 1488: 59-70.
- van der Weyden, L., P.G. Hains, M. Morris. and K.W. Broady. 1997. Acanthoxin, a toxic phospholipase A2 from the venom of the common death adder (*Acanthophis antarcticus*). *Toxicon*. (8): 1315-25.
- van der Weyden, L., P.G. Hains. and K.W. Broady. 2000. Characterisation of the biochemical and biological variations from the venom of the death adder species (*Acanthophis antarcticus*, *A praelongus* and *A pyrhrus*). *Toxicon*. 38: 1703-1713.
- Vejayan, J., H. Ibrahim. and I. Othman. 2007. The potential of *Mimosa pudica* (Mimosaceae) against snake envenomation. *J. Tropi. Forest Sci*. 19(4): 189-197.
- Warrell, D.A. 2010. Guidelines for the management of snake-bites. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Marg, New Delhi-110 002, India. 153p.
- WHO. 2005. Guidelines for the clinical management of snake bite in the South-East Asia region. World Health Organization, Regional Office for South East Asia. New Delhi.
- White, J. 2005. Snake venom and coagulopathy. *Toxicon*. 45: 951-967.
- Wickramaratna, J.C. and W.C. Hodgson. 2001. A pharmacological examination of venoms from three species of death adder (*Acanthophis antarcticus*, *Acanthophis praelongus* and *Acanthophis pyrhrus*). *Toxicon* 39: 209-216.
- Wickramaratna, J.C., B.G. Fry, M.I. Aguilar, R.M. Kini. and W.C. Hodgson. 2003. Isolation and pharmacological characterization of a phospholipase A2 myotoxin from the venom of the Irian Jayan death adder (*Acanthophis rugosus*). *Br. J. Pharmacol*. 138: 333-342.
- Wilson, H.I., G.M. Nicholson, M.I. Tyler. and M.E. Howden. 1995. Induction of giant miniature end-plate potentials during blockade of neuromuscular transmission by textilotoxin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 352(1): 79-87.
- Zamudio, F., K.M. Wolf, B.M. Martin, L.D. Possani. and V.A. Chiappinelli. 1996. Two novel alpha-neurotoxins isolated from the taipan snake, *Oxyuranus scutellatus*, exhibit reduced affinity for nicotinic acetylcholine receptors in brain and skeletal muscle. *Biochemistry*. 35(24): 7910-7916.
- Zug, G.R, L.J. Vitt, and J.P. Cadwell. 2001. Herpetology: An introductory biology of amphibians and reptiles. 2nd Ed. Academic Pres Limited. London. 630p.