

Kelainan Koagulasi dan Sindrom Kompartemen Ekstremitas Inferior Akibat Gigitan Ular

Iswandi Darwis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Gigitan ular merupakan problem kesehatan di daerah perdesaan terutama pada petani. Gigitan ular merupakan penyebab sekurangnya 20.000 kematian setahunnya, membuatnya menjadi salah satu kasus penyakit yang harus diperhatikan dalam bidang kedokteran tropis. Seorang wanita, 45 tahun, seorang petani datang dengan keluhan digigit ular 20 jam sebelum masuk rumah sakit pada kaki kiri, jenis ular loreng putih kuning. Kaki terasa nyeri, tampak bekas gigitan dua lubang yang mengeluarkan darah, pusing, dan muntah darah 3 kali sebanyak kurang lebih setengah gelas. Kaki dikeluhkan membengkak hingga lutut kemudian bertambah hingga paha. Pada kulit kemudian dikeluhkan melepuh isi cairan. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang pasien didiagnosis gigitan ular grade III dengan komplikasi kelainan koagulasi dan sindrom kompartemen. Pemberian serum anti bisa ular dan FFP memperbaiki kondisi klinis pasien. Kelainan koagulasi dan sindrom kompartemen merupakan komplikasi dari gigitan ular. Pemberian serum anti bisa ular dan FFP memperbaiki kondisi klinis pasien.

Kata kunci. Gigitan ular, kelainan koagulasi, sindrom kompartemen

Abnormalities of Coagulation and Inferior Extremity Compartment Syndrome Due to Snake Bites

Abstract

Snakebite is a health problem in rural areas mainly on farmers. Snake bites is the cause of at least 20,000 deaths setahunnya, making it one of the cases of the disease must be considered in the field of tropical medicine. A woman, 45 years old, a farmer came with complaints of snake bitten 20 hours before entering the hospital on your left foot, a type of snake loreng white yellow. The foot feels pain, seemed to bite marks two holes that are bleeding, dizziness, vomiting of blood and 3 times as much as approximately half a glass. Feet swell up to complain about the knee then increased to thighs. The skin then complained of blisters fill liquids. Based on physical examination and examination of supporting patients diagnosed snakebite grade III with coagulation abnormalities and complications of compartment syndrome. Granting of serum anti snake venom and the patient's clinical condition FFP. Abnormalities of coagulation and compartment syndrome is a complication of snake bites. Granting of serum anti snake venom and FFP can improve clinical condition of patients.

Keywords. Coagulation disorders, compartment syndrome, snake bites

Korespondensi: Iswandi Darwis, alamat kantor Jln. Prof. Dr. Soemantri Brodjonegoro Nomor 1, Unila, Bandar Lampung, HP 081287635855, email iswandi.darwis@gmail.com

Pendahuluan

Gigitan ular adalah suatu kejadian lingkungan, pekerjaan dan tergantung iklim pada area pedesaan terutama di area Asia tenggara¹. Gigitan ular merupakan penyebab sekurangnya 20.000 kematian setahunnya, membuatnya menjadi salah satu kasus penyakit yang harus diperhatikan dalam bidang kedokteran tropis. Terdapat 440.000 gigitan ular berbisa tiap tahun yang merupakan masalah pada negara tropis dan subtropis seperti Afrika, Asia, Amerika Latin dan Ocenia².

Gigitan ular berbisa dapat menyebabkan gejala lokal, gejala sistemik dan sindrom toxin mayor seperti kelainan koagulasi, neurotoksisitas dan miotoksitas. Kelainan

koagulasi merupakan penyebab utama kematian dan perdarahan yang sering terjadi pada gigitan ular akibat gigitan ular golongan viperid (misal *Rusel viper*), beberapa elapids (termasuk australia elapid, naja/ kobra, krait, ular koral dan ular laut) dan beberapa Colubrid (*rear fang* seperti *red neck keelback*). Toksin gigitan ular juga dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah sehingga terjadi edema pada luka sekitar gigitan³. Edema tersebut akan menyebabkan peningkatan tekanan intrakompartemen pada ekstermitas inferior yang akan menyebabkan penekanan pada pembuluh darah dan saraf pada kompartemen sehingga muncul sindrom kompartemen. Apabila sindrom kompartemen

ini tidak ditangani dengan baik maka akan terjadi kerusakan ekstremitas bawah yang berakhir dengan amputasi⁴. Pada Laporan kasus ini, dibahas mengenai problem kelainan koagulasi dan sindrom kompartemen pada pasien yang digigit ular golongan elapids dan bagaimana manajement yang dilakukannya.

Kasus

Seorang wanita, 45 tahun, seorang petani datang dengan keluhan digigit ular 20 jam sebelum masuk rumah sakit pada kaki kiri, jenis ular loreng putih kuning. Kaki terasa nyeri, tampak bekas gigitan dua lubang yang mengeluarkan darah, pusing, dan muntah darah 3 kali sebanyak kurang lebih setengah gelas. Kaki dikeluhkan membengkak hingga lutut kemudian bertambah hingga paha. Kulit kemudian dikeluhkan melepuh isi cairan.

Berdasarkan pemeriksaan fisik, didapatkan kondisi umum kompos mentis, indeks masa tubuh 22,8 kg/m² dengan berat badan 55 kg. Tekanan darah 110/70 mmHg, posisi supinasi, lengan kanan. Nadi 90 kali per menit, irama teratur, isi dan tekanan cukup. Pernafasan 20 kali per menit, teratur, jenis torakoabdominal. Suhu tubuh pada aksila didapatkan 36,8°C. Pada pemeriksaan kepala didapatkan konjungtiva pucat, sklera tidak ikterik. Tak teraba limfonodi colli. Pemeriksaan jantung dan paru normal. Pemeriksaan abdomen normal. Pada ekstremitas kiri tampak edema *non pitting* hingga paha dengan nyeri tekan. Ekstremitas teraba panas dengan diameter *cruris dextra* 36 cm (7 cm lebih besar dibandingkan sinistra) dan diameter femur dekstra 44 cm (11 cm lebih besar dibandingkan sinistra). Pada *cruris sinistra* didapatkan bulla bervariasi dengan ukuran terbesar 5 cm dengan *petechie* di berbagai tempat.



Gambar 1. Luka gigitan ular

Pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar Hemoglobin 9,1g/dl, leukosit 14.950 sel/mm³ dengan dominasi segmen 93,9%. Jumlah trombosit menurun menjadi 54.000 sel/mm³. Kadar albumin 3,4 g/dl. *Blood urea nitrogen* (BUN) 47 g/dl, kreatinin 1,89, glukosa darah 155 mg/dl. Kadar SGOT 15 u/l dan SGPT 19 u/l. pemeriksaan PPT > 180 (Kontrol 14,3), APTT > 180 (Kontrol 29,3) INR 1,53 D-dimer 813 dan fibrinogen < 6. Pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan irama sinus dengan denyut jantung 90 kali per menit, axis normal. Pada pemeriksaan rontgen dada didapatkan cor dan pulmo dalam batas normal.

Pasien didiagnosis gigitan ular derajat III dengan komplikasi kelainan koagulasi, cedera ginjal akut dan anemia karena perdarahan. Terapi pada pasien ini adalah pemberian serum anti bias ular (SABU) hingga 15 vial selama tiga hari, transfusi *fresh frozen plasma* 6 kolf, ceftriaxone dan paracetamol.

Pada pemantauan, bengkak kaki tidak berkurang selama lima hari perawatan. Dilakukan USG Doppler dengan hasil penyempitan arteri femoralis, poplitea, tibialis posterior dan anterior sinistra karena sindrom kompartemen akibat edema ekstremitas inferior. penyempitan arteri femoralis, poplitea, tibialis posterior dan anterior sinistra karena sindrom kompartemen akibat edema ekstremitas inferior. Dari bagian bedah direncanakan debridement.



Gambar 2. Komplikasi gigitan ular



Gambar 3. Ultrasonografi Doppler ekstremitas bawah

Pasien diperbolehkan pulang setelah 2 minggu perawatan dengan problem tersisa D dimer saat pulang 1189, fibrinogen 345, trombosit 414, PPT 15,5 dengan kontrol 14,2. Dilakukan USG doppler ulang tanggal 7 April 2015 dengan hasil tak tampak thrombus pada sistema vena ekstremitas inferior sinistra dan tak tampak kelainan pada USG Doppler ekstremitas inferior sinistra.



Gambar 4. Evaluasi ultrasonografi Doppler ekstremitas bawah

Diskusi

Spesies ular yang tersebar di dunia kira-kira ada 500 ular yang beracun dari 2500 - 3000 jenis. Famili Viperidae (vipers, adders, pit vipers, and mocassins), Elapidae (cobras, mambas, kraits, coral snakes, Australasian venomous snakes, and sea snakes), Atractaspididae (burrowing asps) memiliki kemampuan untuk menyuntikkan bisa menggunakan gigi yang telah termodifikasi (taring). Ada 2 kategori ular berbisa yaitu (1) Kategori 1: Ular berbisa yang tersebar luas dan mengakibatkan angka kesakitan, kecacatan dan kematian yang tinggi, (2) kategori 2: Ular berbisa yang mengakibatkan angka kesakitan, kecacatan dan kematian yang tinggi tetapi berdasarkan data epidemiologi jarang terjadi karena habitat dan perilaku ular yang jauh dari populasi manusia¹.

Ular penghasil bisa (snake venom) berbahaya, bisa yang dikeluarkannya 90% merupakan protein sisanya merupakan nonenzim seperti protein nontoksik yang mengandung karbohidrat dan logam. Bisa 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)¹.

Beberapa enzim yang terkandung dalam bisa ular antara lain (1) Zinc metalloproteinase haemorrhagins yang merusak endotel vaskular, mengakibatkan perdarahan (2) Procoagulant enzymes yang mengandung serine protease dan enzim prokoagulan yang merupakan zat pengaktif faktor X, prothrombin dan faktor koagulan

yang menstimulasi pembekuan darah dengan membentuk benang fibrin pada aliran darah. Ironisnya proses ini membuat darah menjadi sukar membeku karena hampir semua fibrin rusak dan faktor-faktor pembekuan darah tersebut akan berkurang dalam waktu sekitar 30 menit setelah gigitan ular (3) Phospholipase A2 (lecithinase) yang merusak mitokondria, Sel darah merah, leukosit, platelet, saraf tepi, otot skeletal, endotel vaskular, dan membran-membran lain, menghasilkan aktifitas neurotoksik di presinaps, dan memicu pelepasan histamin dan antikoagulan⁵.

Pada umumnya ular berbisa, bisanya mengandung serine protease, metaloproteinase yang mengganggu hemostasis dengan aktivasi atau menghambat faktor koagulan atau platelet dan merusak endotel vaskular. Enzim dalam bisa ular akan berikatan dengan reseptor platelet menginduksi atau menghambat agregasi platelet. Enzim-enzim prokoagulan akan mengaktifkan protrombin, faktor V,X,XIII dan plasminogen endogen. Kombinasi konsumsi aktivitas antikoagulan, terganggunya jumlah dan fungsi platelet dan kerusakan dinding endotel pembuluh darah berakibat perdarahan yang hebat pada pasien, Penyakit pembekuan darah (koagulopati) ditandai defibrinasi yang berkaitan dengan jumlah trombosit. Di samping itu dapat mengubah protrombin menjadi trombin dan mengurangi faktor V,VII, protein C dan plasminogen. Tekanan di sistem kardiovaskuler menyebabkan DIC atau tekanan di otot jantung¹.

Bisa ular yang bersifat neurotoksik akan menghambat eksitasi neuromuskular Junction perifer dengan berbagai cara. Sehingga gejala yang paling sering muncul adalah mengantuk, menunjukkan bahwa ada kemungkinan pengaruh sedasi sentral yang terkait dengan molekul kecil non protein yang terdapat dalam bisa ular king cobra. Hampir sebagian besar neurotoksin akan mengakibatkan pamanjangan efek dari asetilkolin, sehingga muncul gejala paralisis seperti ptosis, ophtalmoplegia eksternal, midriasis, dan depresi jalan napas dan total flacid paralysis seperti pada pasien dengan Myastenia Gravis. Selain itu ada pola paralisis desendens yang sulit dijelaskan secara patofisiologinya³.

Hipotensi terjadi karena terjadi ekstrasvasi plasma ke jaringan interstisiel. Selain itu zat-zat dalam bisa ular akan memiliki efek langsung maupun tidak langsung terhadap otot jantung, otot polos dan jaringan lain. Melalui bradykinin-potentiating peptide, efek

hipotensif dari bradikinin akan semakin meningkat dengan tidak aktifnya peptidyl peptidase yang berfungsi menghancurkan bradikinin dan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II¹. Derajat gigitan ular menurut WHO (2009): (1) Derajat 0 - Bekas gigitan 2 taring yakni tidak ada gejala sistemik setelah 12 jam dan pembengkakan dan nyeri minimal, (2) derajat I (minimal) yakni bekas gigitan 2 taring dan bengkak serta kemerahan dengan diameter 1 - 5 inchi. Tidak ada tanda-tanda sistemik sampai 12 jam dan nyeri sedang sampai berat, (3) derajat II (moderate) yakni bekas gigitan 2 taring berupa nyeri hebat, bengkak dan kemerahan dengan diameter 6 – 12 inchi dan dalam 12 jam berupa petechie, echimosis, perdarah pada bekas gigitan serta ada tanda-tanda sistemik (mual, muntah, demam, pembesaran kelenjar getah bening), (4) derajat III (berat) yakni bekas gigitan 2 taring dengan nyeri sangat hebat, bengkak dan kemerahan lebih dari 12 inchi. Tanda-tanda derajat I dan II muncul dengan sangat cepat. Ditemukan tanda-tanda sistemik (gangguan koagulasi, mual, muntah, takikardi, hipotermia, ekimosis, petekia menyeluruh). (5) derajat IV (sangat berat) yakni sangat cepat memburuk, bengkak dan kemerahan di seluruh ekstremitas yang terkena gigitan, muncul ekimosis, nekrosis dan bulla. Meningkatnya tekanan intrakompartemen yang dapat menghambat aliran darah vena atau arteri serta kegagalan multiorgan (ginjal, jantung) bisa sampai koma bahkan meninggal⁴.

Secara umum tujuan panatalaksanaan pasien dengan gigitan ular adalah untuk menetralkan toksin, mengurangi angka kesakitan, dan mencegah komplikasi. Alur yang harus dilakukan adalah : Pertolongan pertama, Rujukan ke rumah sakit, Penilaian klinis dan resusitasi dengan cepat dan tepat, Mengenali spesies ular jika memungkinkan, Melakukan pemeriksaan penunjan, Pemberian Serum Anti Bisa Ular (SABU), Observasi respon terhadap pemberian SABU, Terapi suportif dan perawatan luka gigitan, Rehabilitasi serta terapi komplikasi. Terapi anti bisa ular pertama kali diperkenalkan oleh Albert Calmette dari Institut Pasteur di Saigon pada 1890. Terdapat dua jenis antiracun ular yaitu yang pertama terbuat dari serum kuda setelah kuda diinjeksi dengan dosis racun ular subletal. Antiracun ini kemudian diproses dan dimurnikan tetapi masih mengandung protein serum yang mungkin masih memiliki sifat antigenik. Jenis

kedua adalah yang direkomendasikan FDA tahun 2000 yaitu fragmen imunoglobulin monovalen dari domba yang dimurnikan untuk menghindari protein antigenik¹.

Indikasi pemberian SABU adalah adanya abnormalitas hemostatis, tanda neurotoksis (ptosis, paralisis otot pernapasan), abnormalitas cardiovascular (hipotensi, syok, aritmia, EKG abnormal), cedera ginjal akut (oliguria/anuria, peningkatan serum ureum dan atau creatinin), hemoglobin/myoglobinuria (ditandai dengan urin yang berwarna coklat gelap dan adanya tanda rhabdomyolisis yaitu nyeri otot dan hiperkalemia. Serum anti bisa ular diberikan intravena kadang akan memunculkan reaksi alergi mulai dari yang ringan seperti pruritus atau urtikaria sampai yang berat (syok anafilaksis). Berdasarkan dosis, rute pemberian dan kualitas SABU, resiko-resiko tersebut akan muncul pada 3-30% dan hanya 5-10% diantaranya merupakan gejala sistemik yang berat. Hampir semua reaksi alergi yang muncul dapat diatasi dengan pemberian epinefrin. Pencegahan timbulnya reaksi alergi meliputi premedikasi dengan antihistamin atau kortikosteroid sebelum pemberian SABU dan memperhatikan kepekatan konsentrasi SABU yang akan diberikan³.

Pedoman terapi SABU mengacu pada Schwartz dan Way. Derajat 0 dan 1 tidak memerlukan SABU, dilakukan evaluasi dalam 12 jam, jika derajat meningkat maka diberikan SABU. Derajat 2 membutuhkan 3 – 4 Vial SABU, derajat 3 membutuhkan 5–15 Vial SABU, derajat 4 membutuhkan penambahan 6 – 8 Vial SABU. Pemberian SABU harus memperhatikan monitor keseimbangan cairan dan elektrolit dan ulangi pemeriksaan darah usai pemberian SABU 3 jam kemudian, bila tidak ada perubahan, ulangi pemberian SABU. Ulangi pemeriksaan darah 1 dan 3 jam kemudian, demikian seterusnya. Antibiotik profilaksis spektrum luas masih direkomendasikan yaitu cephalosporin generasi tiga dengan spektrum luas gram negatif (Ceftriaxone) akan menekan pertumbuhan bakteri yang mengakibatkan infeksi sekunder. Analgesik Jika diperlukan dapat diberikan analgetik kuat seperti golongan opioid seperti petidin dengan dosis dewasa 50-100 mg, anak-anak 1-1,5 kg/kgBB atau morfin dengan dosis dewasa 5-10 mg dan anak-anak 0,03-0,05 mg/kg.

Kelainan koagulasi berupa *Venom induced consumption coagulopathy* (VICC) pada kebanyakan kasus merupakan darah sukar beku penuh, mengkonfirmasi potensi elapid aktivator prothrombin yang terlihat pada studi in vitro. Analisis pada studi saat ini mendukung bahwa toksin aktivator protrombin sehingga antivenom dapat segera diberikan untuk mencegah VICC atau mempercepat penyembuhan VICC. Defisiensi yang ada tampak pada FV dan FVIII. Sebagai tambahan pada deplesi fibrinogen yang dapat dihelaskan melalui suatu *loop feedback* pengontrolan pada sistem koagulasi².

Beberapa studi mendukung penggunaan FFP setelah adanya pemberian antivenom dan waktu yang diberikan. FFP murah dan tersedia di seluruh negara termasuk pada negara miskin dan lebih mudah di akses daripada antivenom². Kegagalan antivenom untuk VICC di Australia dan keberhasilan antivenom untuk VICC dari *Echis spp.* di Afrika menunjukkan bahwa Studi dari satu ular (dan karena itu salah satu prokoagulan racun) tidak bisa digeneralisasi untuk ular lainnya. Studi yang diperlukan untuk setiap besar kelompok ular atau racun di berbagai belahan dunia, meskipun memahami mekanisme racun prokoagulan harus menginformasikan studi empiris dari antivenoms berbeda. Protrombin aktivator di elapids Australasia (Grup C dan D) yang mirip ke kompleks protrombinase pada manusia dan karena itu cenderung dihapus dengan cepat oleh jalur yang menghilangkan protrombinase manusia. Namun, aktivator protrombin di venoms dari *Echis spp.* (Grup A dan B) yang metalloproteinases, yang berbeda dari faktor pembekuan manusia, dan karena itu tidak mungkin dihapus oleh jalur eliminasi normal⁵.

Penelitian oleh Win-Aung dkk. Melaporkan efektivitas anti venom intramuskular dan merupakan satu-satunya studi intramuskular antivenom. Temuan ini tidak konsisten dengan farmakokinetik studi antivenom intramuskular yang menyarankan sangat lambat dan tertunda penyerapan.). *Venom induced consumption coagulopathy* ditandai dengan tingkat rendah atau tidak terdeteksi dari satu atau faktor pembekuan lebih, paling sering fibrinogen. Antivenom akan hanya menghentikan proses konsumtif sehingga setelah telah diberikan masih memakan waktu 24 sampai 48 jam untuk pemulihan penuh dari faktor pembekuan.

Sedangkan faktor pembekuan sedang-disintesis ulang oleh hati ada periode waktu di mana pasien tetap beresiko perdarahan. Untuk alasan ini, penggantian faktor pembekuan memiliki telah diusulkan sebagai pengobatan tambahan untuk VICC. Paling penggantian faktor umum digunakan adalah fresh frozen plasma karena ini adalah yang paling banyak tersedia dan berisi hampir semua faktor penting, seperti fibrinogen, faktor V, faktor VIII, dan Faktor X. Dua studi observasional dari Australia mendukung ini tapi acak lebih baru uji coba terkontrol di Australia hanya sebagian mendukung penggunaan *fresh frozen plasma* (FFP) dan menimbulkan kekhawatiran tentang penggunaan awal FFP. Heparin telah disarankan untuk pengobatan VICC dihasilkan dari viper envenoming, namun penggunaannya masih kontroversial dan adasedikit bukti untuk mendukung efektivitas. Tiga dari lima acak studi perbandingan menyimpulkan bahwa heparin dan antivenom yang lebih efektif daripada antivenom saja. Disana ada satu penelitian non-acak yang menyimpulkan tidak ada manfaat. Namun, semua studi ini buruk dirancang dengan buruk definisi hasil utama, alokasi buta, dan pembekuan tes⁷.

Sindrom kompartemen merupakan gejala toksisitas lokal bisa ular yang berat. *Fasciotomi* yang tidak tepat untuk mengatasi sindrom kompartemen pada kasus gigitan ular dapat mengakibatkan perdarahan pada pasien dengan koagulopati berat hingga mengakibatkan syok hemoragik dan hilangnya kulit^{8,9,10}. Pada kasus ini didapatkan sindrom kompartemen dengan tanda klinis parastesia, paralisis, pulselessness, pale dan palor. Pada pasien ini dilakukan tindakan pembedahan untuk menurunkan tekanan intrakompartemen sehingga tanda klinis dari sindrom kompartemen berkurang.

Kesimpulan

Gigitan ular adalah suatu kejadian lingkungan, pekerjaan dan tergantung iklim pada area pedesaan terutama di area Asia tenggara. Gigitan ular merupakan penyebab sekurangnya 20.000 kematian setahunnya, membuatnya menjadi salah satu kasus penyakit yang harus diperhatikan dalam bidang kedokteran tropis. Gigitan ular berbisa dapat menyebabkan gejala lokal, gejala sistemik dan sindrom toxin mayor seperti kelainan koagulasi berupa VICC dan sindrom kompartemen.

Diagnosis dan monitoring dari koagulopati masih merupakan masalah, terutama pada negara dengan sumber daya rendah. Anti venom adalah terapi utama VICC namun hanya sedikit bukti berkualitas tinggi yang mendukung keefektifitasannya. Antivenom bukan tanpa risiko dan efek samping mendukung penggunaan FFP pada pasien perdarahan dengan VICC. Tidak ada dukungan yang mendukung penggunaan heparin. Pada semua kasus sangat penting untuk mengobservasi tanda perdarahan eksternal dan internal. Pasien harus diobservasi dalam rumah sakit hingga fungsi pembekuan kembali normal.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Guideline for the management of snake Bite. WHO. 2009.
2. Isbister GKR, Brown SGA, Page CB, McCoubrie DL, Greene SL, Buckley NA. Snakebite in Australia: a practical approach to diagnosis and treatment MJA 199 (11) · 16 December 2013
3. Evers LH, Bartscher T, Lange T, Mailander P. Adder bite: an uncommon cause of compartment syndrome in northern hemisphere. Scand J Trauma. Resusc and Emerg Med. 2010;18:50.
4. Cawrse NH, Inglefield CJ, Hayes C, Palmer JH. A snake in the clinical grass: late compartment syndrome in a child bitten by an adder. Br J Plast Surg 2002 Jul;55 (5):434-435.
5. David A Warrell. 2010. Snake bite. Lancet 2010; 375: 77–88
6. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, Scorgie FE, Lincz LF, Seldon M, Brown SGA. 2013. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18) Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013 11: 1310–1318 DOI: 10.1111
7. Maduwage K, Isbister GK. 2014. Current Treatment for Venom-Induced Consumption Coagulopathy Resulting from Snakebite. PLOS October 2014 | Volume 8 | Issue 10
8. Warrel DA. Guidelines for the management of snake-bites. New Delhi: World Health Organization - Regional Office for South-East Asia; 2010.

9. Williams DJ. Antivenom use, premedication and early adverse reactions in the management of snake bites in rural Papua New Guinea. *Toxicon*. 2007;49:780-92
10. Rojnuckarin P, Chanthawibun W, Noiphrom J, Pakmanee N, Intragumtornchai TA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antivenom for local effects of green pit viper bites. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100:879-84.