

Profil Protein Bisa Ular Viper Hijau / Ekor Merah (*Trimeresurus insularis*) di Bali

*(VENOM PROTEIN PROFILE OF WHITE-LIPPED ISL
AND PITVIPER (TRIMERESURUS INSULARIS) IN BALI)*

**Fadiel Achmad Zulfikar¹, Tri Komala Sari²,
I Gusti Ayu Agung Suartini³,**

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Hewan,

²Laboratorium Virologi Veteriner

³Laboratorium Biokimia Veterinert , Universitas Udayana.

Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia 80234

Tel. (0361) 701808

Email: gaa.suartini@gmail.com

Abstract

Indonesia has 350 to 370 species of snakes, 77 of which are venomous. Snakebite can be a life-threatening medical emergency. *Trimeresurus insularis* known as the green snake is a small to medium-sized venomous snake native to Indonesia. Green snakes that live as nocturnal and crepuscular animals included in the Secondary medical importance category according to WHO. Until now, no research has been conducted on the composition/protein profile of *T. insularis* snake venom in Bali. This study was aimed to determine the protein profile of *T. insularis* venom in Bali using SDS-PAGE method. This study used nine *T. insularis* snakes, five males and four females. Milking was done twice with a 3-week interval so that more can be obtained. Next, SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis) was performed. The test results (SDS-PAGE) showed that *T. insularis* in Bali had two major bands with molecular weights of 55 and 36 kDa, and three minor bands with molecular weights of 48, 25, and 10 kDa.

Keywords: Protein profile; *Trimeresurus insularis*; snake venom; SDS-PAGE

Abstrak

Indonesia memiliki 350 sampai 370 spesies ular, 77 jenis di antaranya adalah berbisa. Gigitan ular dapat menjadi masalah gawat darurat secara medis yang dapat mengancam jiwa manusia. *Trimeresurus insularis* (*T. insularis*) dikenal sebagai ular hijau, adalah ular berbisa berukuran kecil hingga sedang yang berasal dari Indonesia. Ular hijau idup sebagai satwa *nocturnal* dan *crepuscular* termasuk kategori *Secondary medical importance* menurut WHO. Hingga saat ini belum pernah dilakukan penelitian tentang komposisi/profil protein bisa ular *T. insularis* yang ada di Bali. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil protein dari bisa ular *T. insularis* di Bali menggunakan metode SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis). Penelitian menggunakan sembilan ekor ular *T. insularis*, lima ekor berjenis kelamin jantan dan empat ekor betina. *Milking*

dilakukan sebanyak dua kali dengan jeda waktu tiga minggu agar bisa yang diperoleh lebih banyak. Selanjutnya dilakukan SDS-PAGE Hasil uji (SDS-PAGE) menunjukkan bisa *T. insularis* di Bali terdapat dua pita mayor yang memiliki bobot molekul 55 dan 36 kDa, dan 3 pita minor yang memiliki bobot molekul 48, 25, dan 10 kDa.

Kata-kata kunci: profil protein; *T. insularis*; bisa ular; SDS-PAGE

PENDAHULUAN

Indonesia dikenal memiliki berbagai macam flora dan fauna karena letak geografis Indonesia berada di daerah tropis. Setiap pulau di Indonesia memiliki berbagai macam fauna yang memiliki ciri khasnya masing-masing. Indonesia memiliki 350 sampai 370 spesies ular, 77 jenis di antaranya adalah berbisa. Insiden gigitan ular setiap tahun diperkirakan sekitar 135.000 kasus berdasarkan laporan 10 tahun terakhir yang dilakukan oleh *Indonesia Toxinology Society* dengan angka kematian 10% per tahun. Data tersebut belum bisa menggambarkan keadaan yang sebenarnya karena hanya berdasarkan laporan dari para klinisi di lapangan, Rumah Sakit dan Pusat Kesehatan Masyarakat (puskesmas) serta dari masyarakat dan belum dikumpulkan secara resmi oleh Kementerian Kesehatan (Maharani, 2021).

Konflik antara manusia dan reptil sering sekali dijumpai, bahkan kejadian ini bisa saja terjadi di perkotaan. Gigitan ular merupakan salah satu masalah kesehatan yang sering terjadi di negara tropis dan subtropis. Pada tahun 2009, WHO memasukkan gigitan ular dalam daftar *neglected tropical disease* dan sampai sekarang tetap sebagai masalah kesehatan masyarakat global (WHO, 2019). Pakar toksikologi menurut Maharani, (2021) mengemukakan, terdapat tujuh jenis bisa ular mematikan di Indonesia. Tujuh jenis itu adalah neurotoksin, hemotoksin, kardiotoksin, nefrotoksin, sitotoksin, nekrotoksin, dan miotoksin. Gigitan ular dapat menjadi masalah kegawatdaruratan medis yang dapat mengancam hidup manusia. Bisa ular dapat mengganggu fungsi pernapasan, menyebabkan gangguan perdarahan, fungsi

ginjal, serta merusak jaringan lokal yang menyebabkan terjadinya disabilitas permanen dan amputasi. Menurut McKay (2006) di Bali ditemukan 31 spesies ular. Salah satunya adalah ular viper hijau ekor merah (*Trimeresurus insularis*).

Trimeresurus insularis adalah ular berbisa berukuran kecil hingga sedang yang berasal dari Indonesia. Ular ini merupakan pemburu krepuskuler (hewan yang hanya aktif di pagi hari, senja dan di malam hari dengan pakan utama katak, kadal, burung-burung kecil, dan mamalia (de Lang, 2011). Menurut WHO (2019) ular hijau tergolong *Secondary medical importance*. Jenis bisa ular *T. insularis* bersifat *hemotoxic*. Komposisi bisa *T. insularis* bervariasi secara signifikan antar pulau-pulau di seluruh kepulauan Sunda Kecil (Jones *et al.*, 2019). Penjelasan mengenai komposisi bisa ular dari spesies yang sama yang berada di wilayah yang terisolasi secara geografis (misalnya, pulau-pulau yang berbeda) dapat memberikan wawasan tentang hubungan evolusi di antara ular berbisa tersebut dan mekanisme yang mungkin berkontribusi pada evolusi bisa (Jones *et al.*, 2019).

Penelitian tentang profil protein bisa ular *T. Insularis* telah dilakukan pada sampel yang berada di luar Bali. Hasil penelitian menyimpulkan karakteristik bisa *T. insularis* dari delapan lokasi yang berbeda menunjukkan tingkat kemiripan yang tinggi, menunjukkan bahwa *T. insularis* mungkin telah menjelajah kepulauan ini. Jones *et al.* (2019) telah mengemukakan beberapa komposisi protein bisa ular *T. insularis* dari pulau-pulau yang ada di Indonesia. Bisa *T. insularis* asal Sumbawa didominasi oleh phospholipases A₂ (PLA-2s), serine protease, P-III snake venom metalloproteinases (SVMPs), dan snake

venom metalloproteinases (SVMP), penghambat SVMP, lektin tipe C, *L-amino acid oxidases* (LAAO), disintegrin, *cysteine-rich secretory proteins* (CRISP), dan *phosphodiesterases* (PDE), sedangkan pada *T. Insularis* asal Pulau Pantar dan Wetar memiliki aktivitas *snake venom metal-loproteinases* (SVMP) yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan *T. insularis* asal Flores dan Sumba. Aktivitas *L-amino acid oxidases* (LAAO) berbeda signifikan antara *T. insularis* asal Pulau Flores, Sumba, dan Timor. Perbedaannya sedikit tetapi ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan profil protein dari setiap wilayah di Indonesia.

Anita *et al.* (2022) juga menemukan variasi protein *venom* yang berbeda di antara jenis *Trimeresurus spp.*, yang terletak pada geografis yang berdekatan. Laoran penelitiannya tentang variasi protein bisa ular *T. insularis* yang terletak di wilayah yang berbeda penting dilakukan, sehingga nantinya dapat dibuat antibisa masing-masing ular berdasarkan variasi protein bisanya.

Hal ini penting dilakukan karena letak geografis yang berbeda diduga berpengaruh terhadap komposisi protein *venom*. Selanjutnya hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar pengetahuan untuk pengembangan anti *venom*. Oleh karena itu penelitian tentang profil protein bisa ular viper hijau ekor merah (*T. insularis*) di Bali perlu dilakukan. Latar belakang tersebut menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil protein pada bisa ular viper hijau ekor merah (*T. insularis*) di Bali menggunakan metode *Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE).

METODE PENELITIAN

Objek Penelitian

Milking Bisa Ular dan Preparasinya

Penelitian ini menggunakan sampel bisa *T. insularis* yang ditemukan di Pulau Bali. Lima ekor dengan jenis kelamin jantan

dan empat betina. Sampel ular didapatkan dengan *rescue* atau secara langsung di alam (*wild caught*). Sebelum pengambilan sampel bisa, ular diadaptasi selama seminggu, diberikan vitamin dan obat ektoparasit. Sampel bisa ular diambil dengan teknik pemerahan bisa ular (*milking*). Kepala ular diarahkan ke gelas *baker* yang sudah dilapisi dengan *plastic wrap*. Ular dibiarkan menggigit gelas *baker* yang sudah dilapisi *plastic wrap* dan bagian kelenjar *venom* ditekan sehingga jumlah *venom* yang didapat maksimal. Bisa ular dimasukkan ke dalam tabung *ependorf* steril selanjutnya di sentrifuge pada kecepatan 1000 g selama 5 menit (4°C), untuk menghilangkan puing-puing seluler. Selanjutnya bisa ular disimpan pada *freezer* suhu -20°C sampai akan dilakukan SDS-PAGE.

Elektroforesis SDS-PAGE

Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) adalah metode pemisahan analit berdasarkan kemampuannya untuk bergerak dalam larutan penyangga setelah dialiri medan listrik. Berbagai jenis protein dalam sampel akan dipisahkan oleh gel poliakrilamida tergantung pada mobilitasnya, sehingga dalam jalur pergerakan protein akan terbentuk berbagai pita protein. Protein dalam sampel akan terpisah berdasarkan ukuran berat molekulnya (Rabilloud *et al.*, 2009).

Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel bisa dari bilan ekor ular hijau ekor merah (*T.s insularis*). Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pakan ular berupa mencit, air, alkohol 70% dan bisa ular. Bahan yang digunakan untuk elektroforesis (SDS-PAGE) adalah sampel *buffer* (4x Bolt™ LDS Sample Buffer), larutan SDS (NuPAGE™ MES SDS Running Buffer 20x), Gel (7% resolving gel dan 3% stacking gel), larutan pewarna (GelCode™ Blue Safe Protein Stain), *Marker* (PageRuler™ Plus Prestained Protein Ladder).

Peralatan Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini: kandang dengan tempat minumnya, *snake probing kit*, *snake hook*, *grab stick*, pot, plastik wrap, *glove*, masker, tisu, spuit, *ice gel*, *cooler bag*, tabung reaksi, gelas *beaker*, *cook micrometer*, *stirrer*, *centrifuge*, kulkas -20°C, timbangan digital, mikropipet, sisir (*comb*), tabung eppendorf, kaca dengan *spacer*, rak tabung, silinder plastik, mistar plastik, penjepit dan tempat untuk pewarnaan/pencucian yang berupa baki-baki plastik.

Variabel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tiga variabel penelitian. Variabel bebas yaitu bisa (*venom*) ular hijau ekor merah (*T. insularis*). Variabel terikat yang nantinya akan diamati dalam penelitian ini yaitu profil protein bisa (*venom*) ular hijau ekor merah (*T. insularis*), sedangkan variabel kontrol yang dijadikan parameter dalam penelitian ini yaitu jenis kelamin dan bobot

ular hijau ekor merah (*T. insularis*).

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan lima ekor ular *T. insularis* jantan dan empat ekor betina yang ditangkap di alam (*Wild caught*). Semua ular *T. insularis* yang ditangkap memiliki ukuran tubuh kurang lebih sama. Pengambilan sampel bisa dilakukan setelah dua minggu pemberian pakan, agar bisa ular dapat diproduksi oleh ular dalam jumlah banyak. Setelah *milking* bisa ular langsung dimasukkan kedalam *coolbox*. *Milking* dilakukan kembali tiga minggu berikutnya. Preparasi sampel bisa dilakukan dengan sentrifusi kecepatan 1000 g selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan elektroforesis (SDS-PAGE).

Analisis Data

Hasil penelitian dianalisis secara deskriptif. Data bobot molekul protein bisa *T. insularis* asal Bali selanjutnya dibandingkan dengan bobot molekul protein bisa ular *T. insularis* dari daerah lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Tabel 1. Data sampel ular viper hijau ekor merah di Bali

Sampel Ular	Bobot Badan (g)	Jenis Kelamin	Pita Protein yang ditemukan
A	46	Jantan	2
M D	44	Jantan	4
M E	60	Jantan	4
M F	37	Jantan	2
M F	37	Jantan	4
F A	25	Betina	3
F ₁ D	97	Betina	4
F E	120	Betina	4
F F	104	Betina	5

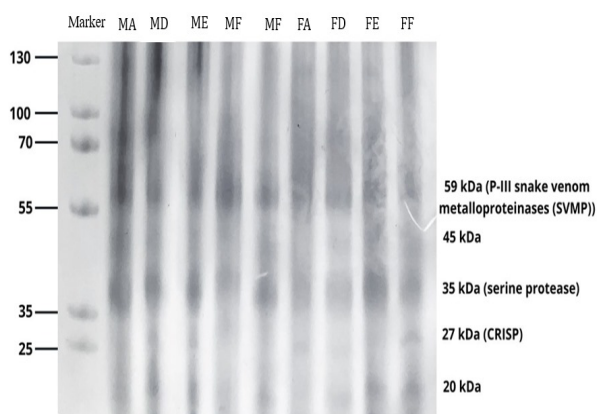
Keterangan: M A, M = Male (Jantan), A (Kandang)

Hasil uji *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide* Gel Elektroforesis (SDS-PAGE) pada 9 sampel ular disajikan pada **Tabel 1**. Menurut Subagyo *et al.* (2015) pita protein dengan ketebalan dan intensitas

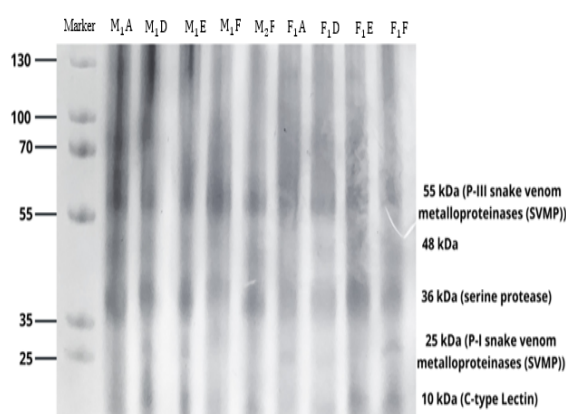
warna lebih kuat dinyatakan sebagai pita mayor. Pita mayor merupakan pita protein yang memiliki konsentrasi lebih tinggi dibandingkan dengan pita lainnya. Selanjutnya untuk hasil yang didapatkan dari

sembilan sampel tersebut akan mendeskripsikan mengenai bobot pita protein yang sudah didapatkan melalui pengerjaan

Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electroforesis (SDS-PAGE). Hasilnya seperti disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Elektroforesis (SDS-PAGE) venom *T. insularis*. Keterangan: M A, M D, M E, M F, M F, F A, F D, F E, F F ;M: Marker



Gambar 2. Profil protein bisa ular *T.insularis* asal Bali

Berdasarkan uji SDS-PAGE pada sampel bisa ular *T. insularis* jantan dan betina ditemukan dua pita protein mayor, yaitu pada sampel M D, M E, dan M F, sedangkan pada sampel F D dan F E ditemukan empat pita protein..

Pada sampel F E ditemukan tiga pita protein dan pada sampel F F ditemukan lima pita protein.

Tabel 2. Kisaran bobott molekul bisa ular *Trimeresurus insularis* (kDa)

No. Pita	M A	M D	M E	M F	M F	F A	F D	F E	F F
1	55	55	55	55	55	55	55	55	55
2	-	-	-	-	48	-	48	48	48
3	36	36	36	36	36	36	36	36	36
4	-	25	25	-	-	25	-	-	25
5	-	10	10	-	10	-	10	10	10

Pada sampel (M A) ditemukan dua pita protein dengan kisaran bobot molekul 55 dan 36 kDa. Pada sampel (M D) ditemukan empat pita protein dengan berat molekul 55, 36, 25, dan 10 kDa. Sampel (M E) ditemukan 4 pita protein dengan bobot molekul 55, 36, 25, dan 10 kDa. Hasil sampel (M F) terdapat dua pita protein dengan bobot molekul 55 dan 36 kDa. Pada sampel (M F) menunjukkan bahwa terdapat empat pita protein dengan bobot molekul 55, 48, 36, dan 10 kDa.

Pada sampel (F A) terdapat tiga pita protein dengan bobot molekul 55, 36, dan 25 kDa. Pada sampel (F D) terdapat empat pita protein dengan bobot molekul 55, 48, 36, dan 10 kDa. Pada sampel (F E) terdapat empat pita protein dengan bobot molekul 55, 50, 36, dan 10 kDa. Pada sampel (F F) terdapat lima pita protein dengan bobot molekul 55, 49, 36, dan 10 kDa. Hasil penelitian ini menemukan dua pita protein mayor dengan bobot molekul 55 dan 36 kDa dan pita protein minor

dengan masing-masing bobot molekul 48, 25, dan 10 kDa. Berbeda dengan laporan hasil penelitian Jones *et al.* (2019) yang menemukan empat pita protein, pada bisa ular *T. insularis* yang berada pada Kepulauan Sunda Kecil. Hasil penelitian ini menemukan dua pita protein mayor dengan bobot molekul 36 dan 55 kDa, terdeteksi protein di antara dua pita protein utama yaitu pada bobot molekul 48 kDa. Pita protein dengan bobot molekul 55 kDa diduga merupakan P-III *snake venom metalloproteinases* (SVMP), sedangkan pada bobot molekul 36 kDa diduga merupakan serine protease.

Selaras dengan hasil penelitian Jones *et al.* (2019) yang memiliki kesamaan yaitu ditemukan dua pita protein mayor dengan kisaran bobot molekul yang hampir sama. Pada penelitian itu ditemukan empat komposisi yang mendominasi pada bisa ular *T. insularis* yaitu phospholipase₂ (PLA₂), *snake venom metalloproteinases* (SVMP), serine protease, dan *C-type Lectin*. Hasil penelitian ini juga menemukan protein lainnya pada bisa *T. insularis* dengan bobot molekul kisaran 25 - 10 kDa yang diduga merupakan protein P-I *snake venom metalloproteinases* (SVMP) dan *C-type Lectin*. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Jones *et al.* (2019) bahwa protein yang terdapat pada kisaran 25 - 10 kDa adalah P-I *snake venom metalloproteinases* (SVMP) dan *C-type Lectin*.

Data ini juga sesuai dengan hasil penelitian Oliveria *et al.* (2022) yang mengemukakan bisa ular viper sebagian besar mengandung komposisi bisa dari sembilan famili protein. Pada sebagian besar spesies PLA₂, SVMP dan SVSP sangat dominan, mewakili rata-rata ~70% dari seluruh protein bisa. Kandungan bisa lain yang hadir dalam proporsi yang lebih kecil (4-7%) adalah LAAO, lektin tipe-C dan protein mirip lektin tipe-C, dan peptida natriuretik.

Anita *et al.* (2022) menemukan empat jenis protein utama pada bisa ular

Trimeresurus sp yaitu *snake venom metalloproteinase*, *C-type lectin*, *snake venom serine protease*, dan *phospholipase A2*. Bobot molekul protein utama tersebut berkisar antara 55-40 kDa dan 35-25 kDa. Pita protein dengan intensitas sedang memiliki bobot molekul antara 130-100 kDa dan pita di bawah 25 kDa. Phospholipase₂ (PLA₂) menginduksi beragam efek toksik dan farmakologis. Dalam racun ular berbisa, protein yang ditemukan sebagian besar merupakan neurotoksin β -sinaptik pra-sinaptik yang menargetkan terminal saraf motorik di persimpangan neuromuskuler (Šribar *et al.*, 2014). Pada ular dengan jenis viper, dapat memberikan beberapa efek seperti neurotoksisitas, kardiotoksisitas, hemolisis, penghambatan agregasi trombosit, antikoagulasi, edema, inflamasi dan miotoksisitas (Lomonte *et al.*, 2009).

Snake venom metalloproteinases (SVMP) sebagian besar bersifat hemoragik dan diklasifikasikan menjadi tiga kelompok (P-I hingga P-III) sesuai dengan jumlah domain (1-3), dengan pembagian lebih lanjut ke dalam subkelompok (Olaoba *et al.*, 2020; Takeda, 2016). *Snake venom metalloproteinases* (SVMPs) mewakili beragam kelompok protein multi-ranah dengan beberapa aktivitas biologis seperti kemampuan untuk menginduksi perdarahan, degradasi proteolitik fibrinogen dan fibrin, induksi apoptosis, dan penghambatan agregasi trombosit (Olaoba *et al.*, 2020).

Serine protease merupakan komponen utama bisa ular dalam keluarga viperidae, elapidae, colubridae dan hydrophidae (Serrano *et al.*, 2005). *Snake Venom Serine Proteinases* (SVSPs) termasuk enzim bisa ular yang paling terkenal yang memengaruhi sistem hemostatik. Enzim ini bertindak pada berbagai komponen dari rangkaian koagulasi, pada sistem fibrinolitik dan kallikrein-kinin, dan pada sel-sel untuk menyebabkan ketidakseimbangan sistem hemostatik dari mangsa (Seegers dan Ouyang, 1979; Markland, 1997; Pirkle, 1998)

Protein *C-type lectin-like* adalah kelompok penting di antara komponen perdarahan dalam bisa ular. Protein-protein ini diberi nama sesuai dengan lipatan klasik Lektin tipe-C, seperti protein pengikat manosa dan selektin (Chou, 1996). Protein lektin tipe-C pada bisa ular, berdasarkan struktur dan fungsi biologisnya, dapat diklasifikasikan menjadi: *true C-type lectins*, dengan satu domain pengenalan karbohidrat lektin tipe C kanonik (CRD) (Drickamer, K., dan Taylor, 1993) yang mengikat gula dan mengaglutinasi eritrosit dan *C-type lectin-like proteins* dengan tipe-C pengikatan non-karbohidrat yang terkait dengan CRD lectin-like domains (CTLDD) yang tidak mengikat gula (Drickamer, 1999)

SIMPULAN

Berdasarkan hasil uji *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Elektroforesis* pada bisa ular *T. insularis* asal Bali, ditemukan dua protein mayor dengan bobot molekul 55 dan 36 kDa. Pita protein dengan bobot molekul 55 kDa diduga merupakan P-III *snake venom metalloproteinases* (SVMP), sedangkan pada bobot molekul 36 kDa diduga merupakan serine protease. Hasil penelitian ini juga menemukan protein lainnya dengan bobot molekul kisaran 25 - 10 kDa yang diduga merupakan protein P-I *snake venom metalloproteinases* (SVMP) dan *C-type Lectin*. Hasil penelitian ini menemukan bobot molekul protein bisa ular *T. insularis* asal Bali baik jantan maupun betina yaitu 55, 48, 36, 25 dan 10 kDa.

SARAN

Pengujian menggunakan SDS-PAGE perlu dilakukan optimasi yang lebih optimal sehingga gambaran pita protein yang didapat bisa terbaca secara jelas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih dihaturkan kepada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana yang telah memfasilitasi pe-

nelitian ini.. Terima kasih kepada drh. Deny Rahmadani, M.Si. dan Ron Lilley yang sudah melatih cara *milking* bisa ular dan diskusi yang sangat bermanfaat selama proses penelitian. Terima kasih kepada Kepala Laboratorium Biomedik dan Biologi Molekuler Hewan FKH Universitas Udayana, yang telah memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anita S, Sadjuri AR, Rahmah L, Nugroho HA, Trilaksono W, Ridhani W, Azhari A. 2022. Venom composition of *Trimeresurus albolabris*, *T. insularis*, *T. puniceus* and *T. purpureomaculatus* from Indonesia. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 28, e20210103.
- Chou KC. 1996. Knowledge-based model building of the tertiary structures for lectin domains of the selectin family. *Journal of Protein Chemistry* 15: 161-168.
- de Lang R. 2011. The Snakes of the Lesser Sunda Islands (Nusa Tenggara), Indonesia. *Asian Herpetological Research* 2(1): 46-54.
- Drickamer K, Taylor ME. 1993. Biology of animal lectins. *Annual Review of Cell Biology* 9(1): 237-264.
- Drickamer K. 1999. C-type lectin-like domains. *Current Opinion in Structural Biology* 9(5): 585-590.
- Jones BK, Saviola AJ, Reilly SB, Stubbs AL, Arida E, Iskandar DT, Mackessy SP. 2019. Venom composition in a phenotypically variable pit viper (*Trimeresurus insularis*) across the Lesser Sunda Archipelago. *Journal of Proteome Research* 18(5): 2206-2220.
- Lomonte B, Angulo Y, Sasa M, Gutiérrez JM. 2009. The phospholipase A2 homologues of snake venoms: Biological activities and their possible adaptive roles. *Protein Pept Lett* 16: 860-876.

- Maharani T. 2021. *Buku Pedoman Penanganan Gigitan Ular, Sengatan Hewan Berbisa, dan Keracunan Tumbuhan dan Jamur*. Jakarta. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI
- Markland Jr FS. 1997. Snake venoms. *Drugs* 54: 1–10
- McKay JL. 2006. Reptil dan Ampibi di Bali. Malabar, Florida. Krieger Pu Com. Hlm. 85-140.
- Mumpuni. 2001. Keanekaragaman Herpetofauna di Taman Nasional Gunung Halimun, Jawa Barat. *Berita Biologi* 5(6): 711-720.
- Olaoba OT, Karina dos Santos P, Selistrede- Araujo HS, Ferreira de Souza DH. 2020. Snake venom metalloproteinases (SVMPs): a structure– function update. *Toxicon* X 7, 100052. A review of the large and complex family of SVMP toxins. *Toxicon-X* 2020 Jul 21:7:100052 doi 10.1016/j.toxcx.2020.100052.
- Oliveira AL, Viegas MF, da Silva SL, Soares AM, Ramos MJ, Fernandes PA. 2022. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nature Reviews Chemistry* 6(7): 451-469.
- Pirkle H. 1998. Thrombin-like enzymes from snake venoms: an updated inventory. *Thromb. Haemost* 79: 675–683.
- Rabilloud T, Vaezzadeh AR, Potier N, Lelong C., Leize-Wagner E, Chevallet, M. 2009. Power and limitations of electrophoretic separations in proteomics strategies. *Mass Spectrometry Reviews*. 28-(5):816-843. <https://doi.org/10.1002/mas.20204>
- Reilly S. B, Harmon KP, McGuire JA, Arida E., Hamidy A, Iskandar DT. 2016. Natural history notes: *Trimeresurus insularis* (white-lipped island pit viper): foraging behavior and diet. *Herpetological Review* 47: 318-319.
- Seegers WH, Ouyang C. 1979. In: Lee CY (Ed.). 1979. Snake venoms and blood coagulation Handbook of experimental pharmacology 52, Hlm. 684–750.
- Serrano SM, Maroun RC. 2005. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon* 45(8), 1115-1132.
- Šribar J, Oberčkal J, Križaj I. 2014. Understanding the molecular mechanism underlying the presynaptic toxicity of secreted phospholipases A(2): An update. *Toxicon* 89: 9–16.
- World Health Organization. Factsheet of snakebite envenoming. Geneva: World Health Organization. 2019.: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/snakebite>