

SYOK ANAFILAKSIS

Syamsul Hilal Salam

Pendahuluan

Reaksi anafilaktik atau anafilaksis adalah respon imunologi yang berlebihan terhadap suatu bahan dimana seorang individu pernah tersensitasi oleh bahan tersebut. Saat pasien kontak dengan bahan tersebut, histamin, serotonin, tryptase dan bahan vasoaktif lainnya dilepaskan dari basofil dan sel mast. Reaksi anafilaktoid secara klinik tak dapat dibedakan dengan anafilaksis, tetapi reaksi ini dimediasi langsung oleh obat atau bahan tertentu, dan tidak melalui sensitasi antibodi IgE.

Pelepasan sejumlah kecil histamin secara langsung sering dijumpai pada pemberian obat seperti morfin dan relaksan otot non depolarisasi (tubokurare, alkuronium, atrakurium). Manifestasi klinik biasanya ringan, terdiri dari urtikaria (kemerahan dan pembengkakan kulit), biasanya sepanjang vena, kemerahan pada tubuh dan kadang-kadang hipotensi ringan.

Berbagai macam obat secara potensial dapat menyebabkan reaksi alergi tidak terkecuali bahan yang digunakan dalam praktek anestesi, yang terlibat dalam menyebabkan reaksi anafilaktik antara lain tiopenton, suksametonium, obat pelumpuh otot non depolarisasi, anestetik lokal golongan ester, antibiotik, plasma ekspander (dextran, kanji dan glatin) serta lateks.

Mekanisme imunopatologik

Beberapa penulis menggolongkan istilah anafilaksis hanya untuk kejadian yang Ig-E dependent dan istilah anafilaktoid untuk reaksi yang Ig-E independent yang keduanya memiliki gambaran klinik yang sulit dibedakan. Coombs dan Gell pertama mengklasifikasikan 4 tipereaksi hipersensitivitas (imunopatologik): I. immediate (Ig-E dependent); II. Cytotoxic (Ig-G, Ig-M

dependent); III. Immune complexes (Ig-G, Ig-M complex dependent); IV. Delayed (T-lymphocyte dependent). Bukan hanya reaksi Ig-E dependent yang dapat menyebabkan anafilaksis tapi juga cytotoxic (seperti reaksi transfusi darah) dan immune complex (seperti injeksi complex gammaglobulin IM/IV). Sell mengusulkan system klasifikasi alternative berdasarkan 7 mekanisme immunopatologik dengan kedua fungsi proteksi dan destruksinya: 1. Inaktivasi immune-mediated-reaksi aktivasi dari biological aktif molekul; 2. Antibody-mediated cytotoxic atau reaksi cytolitik; 3. Reaksi immunecomplex; 4. Reaksi alergi; 5. T-lymphocyte-mediated cytotoxicity; 6. Delayed hypersensitivity; 7. Reaksi granulomatous. Reaksi ke 4 pada klasifikasi ini menggabungkan kedua reaksi anafilaksis dan anafilaktoid, tapi beberapa mekanisme immunopatologik ini dapat secara aktif menyebabkan reaksi anafilaksis pada individu tertentu. Sebagai contoh, aggregate anafilaksis melibatkan formasi kompleks immune dan transfusi related anafilaksis memiliki pengaruh dari cytotoxic, keduanya melibatkan Ig-E dan dapat menyebabkan anafilaksis. Table 2 mengklasifikasikan agent-agent yang dapat menyebabkan anafilaksis berdasarkan mekanisme patofisiologinya.

Patofisisologi dan mediator-mediator kimia dari anafilaksis

Mediator biokimia dan substansi kemotaktik terlepas ke sistemik selama proses degranulasi dari sel mast dan basofil. Termasuk terbentuknya substansi granule-associated, seperti histamine, tryptase, chymase, dan heparin; histamine realizing factor, dan cytokines lainnya. Dan pembentukan lipid-derived mediator baru, seperti PGD₂, leukotrine (LTB₄), platelet-activating factor, dan cysteinyl leukotrines LTC₄, LTD₄, dan LTE₄. Eosinophils dapat berperan sebagai proinflamasi (contoh: pelepasan cytotoxic granule-associated protein) dan anti-inflamatori (contoh: metabolisme dari mediator vasoactive).

Histamine mengaktifkan reseptor H1 dan H2. Pruritus, rhinorrhea, takikardi, dan bronkhospasm adalah efek dari pengaktifan reseptor H1, kedua reseptor H1 dan H2 memediasi terjadinya sakit kepala, flushing, dan hipotensi. Level serum histamin berhubungan dengan tingkat keparahan dan persistensi dari manifestasi kardiopulmona, tapi tidak berhubungan dengan terjadinya urtikaria, tanda dan gejala gastrointestinal lebih berhubungan dengan level histamin dari pada level tryptase.

Reseptor H3 berperan pada model canine dari anafilaksis. Reseptor presinaptik inhibitori ini memodulasi pelepasan norepinefrin endogen dari serabut simpatetik yang menginervasi system kardiovaskular. Studi pada hewan coba dengan pretreatment H3 reseptor antagonis theoperemide maleate menunjukkan frekwensi nadi yang lebih tinggi dan fungsi sitolis ventrikel kiri yang lebih besar dibandingkan dengan grup non treatment atau grup dengan terapi lain yang melibatkan blok reseptor H1 dan H2, cyclooxygenase dan LT pathway. Implikasi potensial untuk subjek manusia dan anafilaksis belum diteliti.

Tryptase adalah satu-satunya protein yang terkonsentrasi selektif pada granules sekretori dari sel mast manusia. Level tryptase plasma berhubungan dengan tingkat keparahan klinik dari anafilaksis. Karena beta-tryptase tersimpan dalam granule sekretori sel mast, pelepasannya lebih spesifik untuk aktifasi dari pada alfa-tryptase, yang ternyata merupakan sekresi konstitutif.

Pengukuran serum tryptase post mortem berguna untuk menegakkan anafilaksis sebagai penyebab kematian untuk subjek yang mengalami kematian tiba-tiba. Tanpa penyebab yang jelas. Peningkata level tryptase postmortem dilaporkan sebesar 12% pada orang dewasa sehat yang meninggal secara tiba-tiba dan sedikitnya 40% dari infant dengan sindrom sudden infant death terjadi peningkatan level tryptase tapi hanya pada yang

meninggal dengan posisi prone. Backley dan Al mengamati bahwa 5 (16%) dari 32 pasien memiliki level tryptase yang abnormal tinggi. Sebagai refleksi dari peningkatan beta-tryptase (anafilksis spesifik), tapi bukan peningkatan dari alfa-tryptase. Serum untuk pemeriksaan level tryptase postmortem harus diambil dalam 15 jam setelah kematian untuk menghindari peningkatan-peningkatan yang non spesifik untuk anafilaksis.

Histamine berikatan dengan reseptor H1 selama masa anafilaksis, menstimulasi sel endothelial untuk merubah asam amino L-arginin menjadi nitric oxide (NO), autocoid vasodilator yang potent. NO mengaktifkan guanilate cyclase, menyebabkan vasodilatasi dan produksi dari cyclase guanosine manaphosphate. Secara fisiologis, NO memodulasi tonus vaskuler dan tekanan darah regional. Peningkatan produksi NO menurunkan venous return, yang disebabkan oleh vasodilatasi yang terjadi pada saat anafilaksis. Tetapi pada studi dengan binatang invivo dengan NO inhibitor menyebabkan depresi miokard yang difasilitasi oleh pelepasan histamine, produksi LT, dan vasokonstriksi koroner. NO inhibitor selama masa anafilaksis juga menyebabkan spasme bronkhus, menunjukkan bahwa NO dapat menurunkan tanda dan gejala dari anafilaksis tapi memperberat vasodilatasinya.

Table II. agent yang dapat menyebabkan anafilaksis

Anafilaktik (Ig-E dependent)

Makanan (kacang-kacangan dan crustacea)

Obat (antibiotic)

Venoms

Latex

Vaksin allergen

Hormone

Protein hewan atau manusia

Pewarna (derivate serangga, seperti carmine)
Enzim
Polisakarida
Aspirin dan NSAID lainnya (mungkin)
Latihan (kemungkinan pada makanan dan obat dependen event)
Anafilaktoid (Ig-E independent)
Multimediator complement activation-activation of contact system
Media radiokontras
Angiotensin-converting enzyme inhibitor yang diberikan selama renal dialysis dengan
sulfonated polyacrylonitrile, cuprophane, atau polymethylmethacrylate dialysis membrane
Gas ethylene oxide pada tabung dialysis
Protamine (kemungkinan)
Degranulasi nonspesifik dari sel mast dan basofil
Opioids
Pelumpuh otot
Idiopatik
Factor fisik
Latihan
Temperature (dingin dan panas)
Immune aggregate
Immunoglobulin intravena
Dextran (kemungkinan)
Kemungkinan antihaptoglobin pada anaphylactoid purpura (pada subjek asia)
Cytotoxic
Reaksi transfusi kepada elemen seluler (IgG dan IgM)
Psikogenik

Factitious

Undifferentiated somatoform idiopatik anafilaksis

Metabolit dari asam arachidonic meliputi produk dari lipooxygenase dan cyclooxygenase pathway. Sebagai contoh, LTB₄ adalah agent kemotaktik dan secara teoritis mungkin memiliki kontribusi pada fase akhir dari anafilaksis dan reaksi proteksi. Ada inflamatori pathway lain yang mungkin penting dalam prolongasi dan amplifikasi dari anafilaksis. Pada episode berat dari anafilaksis, terjadi hubungan aktivasi dari komplemen, jalur koagulasi, kontak kallikrein-kinin system. Penurunan dari C₃ dan C₄ dan generasi dari C_{3a} telah dilaporkan pada anafilaksis. Bukti dari jalur koagulasi meliputi penurunan dari factor V dan factor VIII dan fibrinogen. Penurunan tinggi berat molekul kininogen dan pembentukan kallikrein-C₁ dan factor XIIa-C₁ inhibitor kompleks mengindikasikan aktivasi kontak system. Aktivasi dari kallikrein tidak hanya menghasilkan formasi dari bradikinin tetapi juga aktivasi dari factor XII. factor XII sendiri dapat menyebabkan clotting dan clotlysis melalui formasi plasmin. Plasmin itu sendiri dapat mengaktivasi komplemen, sebaliknya beberapa mediator yang lain mungkin memiliki efek yang baik yang membatasi reaksi anafilaksis. Contohnya: chymase dapat mengaktifkan angiotensin II, yang dapat memodulasi hipotensi. Heparin menghambat clotting, kallikrein dan plasmin. Juga merangsang formasi complement dan memodulasi aktivasi tryptase.

Jantung sebagai syok organ pada anafilaksis.

Mediator kimia pada anafilaksis ternyata berefek langsung pada miokardium. Reseptor H₁ memediasi vasokonstriksi pada arteri koroner dan meningkatkan permeabilitas kapiler, sementara reseptor H₂ meningkatkan kontraktilitas atrium dan ventrikel, frekwensi atrium, dan vasodilatasi arteri koroner. Interaksi dari stimulasi reseptor H₁ dan H₂ menghasilkan penurunan tekanan diastolis dan penurunan tekanan nadi. Penelitian pada hewan

menunjukkan kemungkinan adanya peran modulasi dari reseptor H3. Platelet activating factor juga menurunkan aliran darah koroner, konduksi atrioventrikular delay dan memiliki efek depresi terhadap jantung.

Secara klinis anafilaksis dihubungkan dengan iskemik miokardium dan defek konduksi atrial dan ventricular aritmia dan abnormalitas gelombang T. perubahan-perubahan tersebut berhubungan dengan efek langsung dari mediator terhadap miokardium atau eksaserbasi dari preeksisting insufisiensi miokardium karena stress hemodinamik dari anafilaksis masih belum jelas. Raper dan Fisher menjelaskan 2 subjek yang sebelumnya sehat mengalami depresi miokardium selama anafilaksis. Echocardiografi, nuclear imaging, dan pengukuran hemodinamik mengkonfirmasi adanya disfungsi miokardium. Terapi anafilaksis diberikan dengan tambahan intraaortik ballon counterpulsation untuk mensupport hemodinamik. Ballon counterpulsation diperlukan selama lebih dari 72 jam karena depresi miokard persisten, malapung tanda-tanda klinis anafilaksis lainnya sudah berkurang. Kedua subjek sembuh, tanpa adanya disfungsi miokard.

Peningkatan permeabilitas vaskuler selama anafilaksis dapat menyebabkan perpindahan 50% dari cairan intravascular ke ekstrasvaskular dalam waktu 10 menit. Pergeseran dalam effective blood volume tersebut mengaktifkan system rennin-angiotensin-aldosteron dan menyebabkan pelepasan katekolamin kompensatori, dimana keduanya dapat memberikan efek klinis yang bervariasi. Beberapa subjek mengalami peningkatan resistensi vaskuler peripheral yang abnormal (vasokonstriksi maksimal), sementara lainnya mengalami penurunan resistensi vascular sistemik, walaupun terjadi peningkatan level katekolamin. Sel mast terakumulasi di koronari plaques dan menyebabkan thrombosis artri koroner, karena antibody yang berikatan dengan reseptor sel mast dapat mentrigger degranulasi, beberapa peneliti menunjukkan bahwa reaksi alergi berpotensi menyebabkan

disrupsi plaque. Pelepasan histamine oleh sel mast juga menyebabkan disrupsi plaque dengan jalan meningkatkan arterial stress hemodinamik, menginduksi vasospasm, atau keduanya.

Agen penyebab anafilaksis

Pada kenyataannya agent apapun yang dapat mengaktifkan sel mast atau basofil dapat menyebabkan anafilaksis. Table 2 mengklasifikasikan penyebab umum berdasarkan mekanisme patofisiologinya. Tapi, seperti pernyataan sebelumnya, lebih dari satu mekanisme dapat teraktifasi pada beberapa kasus anafilaksis. Penyebab paling umum yang teridentifikasi dari anafilaksis adalah makanan, obat-obatan, sengatan serangga, injeksi allergen imunoterapi. Anafilaksis pada kacang-kacangan mendapat perhatian khusus karena berpotensi mengancam nyawa, khususnya pada subjek dengan asma dan kecenderungan untuk sensitive pada makanan ini sepanjang masa hidup. Peneliti melaporkan bahwa mayoritas anak-anak (52%) dengan alergi kacang mengalami gejala-gejala yang mengancam nyawa dengan reaksi yang bertahap, walaupun sebelumnya dermatitis atopik merupakan satu-satunya manifestasi klinis yang muncul.

Idiopatik anafilaksis merupakan salah satu penyebab terbanyak, diperkirakan sekitar 1/3 kasus pada penelitian retrospektif. Tetapi itu bukan merupakan diagnosis pasti. Anamnesis dan pemeriksaan diagnostik yang detail terhadap makanan, bumbu-bumbu, dan sayuran kadang dapat mengidentifikasi penyebab pada subjek sebelum digolongkan dalam idiopatik anafilaksis.

Gambaran Klinik Anafilaksis

Gambaran yang paling sering adalah berasal dari kardiovaskuler. Tidak semua gejala terjadi pada setiap pasien – satu gejala mungkin lebih mencolok dibandingkan gejala yang lain. Reaksi berkisar dari yang ringan

sampai yang mengancam hidup. Pasien yang sadar akan mengeluhkan serangkaian gejala, tetapi diagnosis lebih sulit pada pasien yang telah dianestesi.

Anafilaksis dicurigai terjadi pada pasien yang telah dianestesi jika timbul hipotensi atau bronkospasme secara tiba-tiba, terutama jika hal tersebut terjadi setelah pemberian suatu obat atau cairan. Alergi lateks mungkin mempunyai onset yang lambat, kadang-kadang memerlukan waktu sampai 60 menit untuk bermanifestasi.

- **Kardiovaskuler.** Hipotensi dan kolaps kardiovaskuler. Takikardi, aritmia, EKG mungkin memperlihatkan perubahan iskemik. Henti jantung.
- **Sistem Pernapasan.** Edema glottis, lidah dan saluran napas dapat menyebabkan stridor atau obstruksi saluran napas. Bronkospasme – pada yang berat.
- **Gastrointestinal.** Terdapat nyeri abdomen, diare atau muntah.
- **Hematologi.** Koagulopati.
- **Kulit.** Kemerahan, eritema, urtikaria.

Penatalaksanaan

Terapi segera terhadap reaksi yang berat

- Hentikan pemberian bahan penyebab dan minta pertolongan
- Lakukan resusitasi ABC
- Adrenalin sangat bermanfaat dalam mengobati anafilaksis, juga efektif pada bronkospasme dan kolaps kardiovaskuler.

A – Saluran Napas dan Adrenalin

- Menjaga saluran napas dan pemberian oksigen 100%
- Adrenalin. Jika akses IV tersedia, diberikan adrenalin 1 : 10.0000, 0,5 – 1 ml, dapat diulang jika perlu. Alternatif lain dapat diberikan 0,5 – 1 mg (0,5

– 1 ml dalam larutan 1 : 1000) secara IM diulang setiap 10 menit jika dibutuhkan.

B - Pernapasan

- Jamin pernapasan yang adekuat. Intubasi dan ventilasi mungkin diperlukan
- Adrenalin akan mengatasi bronkospasme dan edema saluran napas atas.
- Bronkodilator semprot (misalnya salbutamol 5 mg) atau aminofilin IV mungkin dibutuhkan jika bronkospasme refrakter (dosis muat 5 mg/kg diikuti dengan 0,5 mg/kg/jam).

C - Sirkulasi

- Akses sirkulasi. Mulai CPR jika terjadi henti jantung.
- Adrenalin merupakan terapi yang paling efektif untuk hipotensi berat.
- Pasang 1 atau dua kanula IV berukuran besar dan secepatnya memberikan infus saline normal. Koloid dapat digunakan (kecuali jika diperkirakan sebagai sumber reaksi anafilaksis).
- Aliran balik vena dapat dibantu dengan mengangkat kaki pasien atau memiringkan posisi pasien sehingga kepala lebih rendah.
- Jika hemodinamik pasien tetap tidak stabil setelah pemberian cairan dan adrenalin, beri dosis adrenalin atau infus intravena lanjutan (5 mg dalam 50 ml saline atau dekstrose 5% melalui syringe pump, atau 5 mg dalam 500 ml saline atau dekstrose 5% yang diberikan dengan infus lambat). Bolus adrenalin intravena yang tidak terkontrol dapat membahayakan, yaitu kenaikan tekanan yang tiba-tiba dan aritmia. Berikan obat tersebut secara berhati-hati, amati respon dan ulangi jika diperlukan. Coba lakukan monitor EKG, tekanan darah dan pulse oximetry.

Injeksi epinefrin intramuscular pada anafilaksis.

Absorbsinya komplit dan lebih cepat (konsentrasi rata-rata maximum epinefrin plasma 2136 kurang lebih 351 Pg/mL dengan rata-rata waktu 8 kurang lebih 2 menit) pada anak yang menerima epinefrin IM pada paha dengan autoinjektor. Injeksi intramuscular pada paha (vastus lateralis) pada orang dewasa juga lebih baik dibandingkan dengan injeksi intramuscular atau subkutaneus pada lengan (deltoid), keduanya tidak dapat mencapai peningkatan level epinefrin plasma dibanding dengan level epinefrin endogen yang berhubungan dengan saline. Spring-loaded, spoit epinefrin otomatis intramuscular dan injeksi epinefrin intramuscular pada paha pada orang dewasa menghasilkan level plasma dosis equivalen. Simons dan Al tidak memberikan daerah yang spesifik untuk injeksi subkutaneus pada anak. Injeksi intramuscular pada paha ditujukan untuk penggunaan autoinjeksi.

UK panel consensus untuk guidelines emergensi menyatakan jalur subkutaneus epinefrin “tidak berperan” untuk anafilaksis. Dan consensus guidelines emergensi kardiovaskular yang baru ini sepertinya berhasil. Kedua-dua publikasi juga mengusulkan bahwa epinefrin mungkin dapat diulang pemberiannya setiap 5 menit seperti yang diperlukan, pada orang dewasa dan anak.

Pendekatan bertahap pada terapi anafilaksis diusulkan diskusi yang lebih detail mengenai penanganan anafilaksis bukan merupakan rangkuman gambaran ini. Review, parameter praktek dan consensus garis dasar penanganan kegawatdaruratan mengenai anafilaksis dan penanganannya telah dikeluarkan ditempat lain.

Dosis intramuskuler adrenalin pada anak	
> 5 tahun	0,5 ml dengan pengenceran 1 : 1000

4 tahun	0,4 ml dengan pengenceran 1 : 1000
3 tahun	0,3 ml dengan pengenceran 1 : 1000
2 tahun	0,2 ml dengan pengenceran 1 : 1000
1 tahun	0,1 ml dengan pengenceran 1 : 1000

Penatalaksanaan Lanjut

- Berikan antihistamin. H₁ bloker misalnya klorfeniramin (10 mg IV) dan H₂ bloker ranitidin (50 mg IV lambat) atau simetidin (200 mg IV lambat).
- Kortikosteroid. Berikan hidrokortison 200 mg IV diikuti dengan 100 – 200 mg 4 sampai 6 jam. Steroid memakan waktu beberapa jam untuk mulai bekerja.
- Buat keputusan apakah membatalkan atau melanjutkan usulan pembedahan.
- Pindahkan pasien di tempat yang perawatannya yang lebih baik (misalnya unit perawatan intensif, ICU) untuk observasi dan terapi lebih lanjut. Reaksi anafilaktik mungkin memakan waktu beberapa jam untuk dapat diatasi dan pasien harus diobservasi secara ketat pada masa-masa tersebut.

Anafilaksis rekuren dan persisten

Anafilaksi rekuren atau bifasik muncul 8-12 jam setelah serangan pertama pada lebih dari 20% subjek yang mengalami anafilaksis. Stark dan Sullivan melaporkan 5 (20%) dari 25 subjek mengalami anafilaksis bifasik. Douglas dan Al melaporkan 5% dan 7% dari 44 outpatient dan 59 inpatient, selama masa pengamatan lebih

dari 4 tahun. Brazil dan Macnamara mengamati secara retrospektif 34 subjek yang masuk rumah sakit untuk observasi setelah anafilaksis. 6 (18%) mengalami episode bifasik. Peneliti mengamati bahwa orang dengan episode bifasik tidak berbeda secara klinis pada presentasi inisial tetapi membutuhkan jauh lebih banyak epinefrin untuk menekan gejala inisialnya bila dibandingkan dengan reaksi unifasik (dosis rata-rata epinephrine 0,6 mg-1,2 mg).

Anafilaksis persisten adalah anafilaksis yang berlangsung antara 5-32 jam, muncul pada 7 (28%) dari 25 subjek. Dilaporkan oleh Stark dan Sullivan. Dari 13 subjek yang dilaporkan mengalami anafilaksis yang fatal atau hampir fatal karena makanan, 3 (23%) diantaranya mengalami anafilaksis persisten. Data dari penelitian lainnya menyatakan bahwa anafilaksis persisten adalah jarang. Kemp dan Al meneliti secara retrospektif 266 subjek dengan anafilaksis yang tidak fatal, tidak ada satupun diantaranya mengalami anafilaksis persisten atau bifasik.

Baik anafilaksis bifasik dan atau persisten dapat diprediksi berdasarkan tingkat keparahan dari fase inisial dari suatu reaksi anafilaksis. Karena reaksi yang mengancam nyawa dari anafilaksis dapat muncul kembali, maka perlu untuk mengkomunikasikannya dengan pasien 24 jam setelah fase inisial.