

DERLEME / REVIEW

Anafilaksi

Anaphylaxy

Ayşe Tolunay OFLU

Özel Park Tıp Merkezi, Pediatri Kliniği, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi / Received: 10.10.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2013

ÖZET

Anafilaksi allerjen ile temas sonrası ani olarak ortaya çıkan ciddi, multisistemik bir reaksiyondur. Kutanöz, respiratuar, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere tüm organ ve sistemler etkilenir. Anafilakside en sık rastlanan bulgular erişkinlerde ürtiker ve anjiyoödem iken çocuklarda respiratuar bulgulardır. Anafilaksinin erken tanınması ve tedavisi hayati önem taşır. Anafilaktik reaksiyon geçirmekte olan çocuk hastanın başlangıç tedavisi hızlı değerlendirme, hava yolu, solunum ve dolaşım desteğinin sağlanması, acil ve doğru dozda intramüsküler adrenalin uygulamasını içermelidir.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi, tanı, tedavi, adrenalin

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe, multisystemic reaction that occurs suddenly after contact with an allergen. Especially cutaneous, respiratory, cardiovascular and gastrointestinal systems, all the organs and systems are affected. The most common findings of anaphylaxis are urticaria and angioedema in adults, while respiratory symptoms in children. Immediate diagnosis and treatment is vital. Initial management of the pediatric patient with suspected anaphylaxis should include a rapid, thorough assessment of the airway, breathing and circulation, with administration of IM adrenaline immediately and appropriate dose.

Keywords: Anaphylaxis, diagnosis, treatment, adrenaline

ANAFİLAKSİ

Anafilaksi allerjen ile temas sonrası ani olarak ortaya çıkan ciddi, multisistemik bir reaksiyondur (1). Anafilaksi immünolojik mekanizmalarla oluşursa allerjik, diğer mekanizmalarla oluşursa non allerjik olarak tanımlanır. Kutanöz, respiratuar, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere tüm organ ve sistemler etkilenir (2).

Patofizyoloji

Anafilaksi patofizyolojisinde altta yatan olay allerjen veya diğer faktörlerle aktive edilen mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonudur. Degranülasyon

sonucunda önceden oluşturulmuş granül ilişkili maddeler (histamin, triptaz, karboksipeptidaz A ve proteoglikanlar) salınırken araşidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, lökotrienler ve platelet aktive edici faktör (PAF)) sentezi uyarılır. Ayrıca gecikmiş faz sitokinleri (TNF alfa) ve kemokinlerin gen ekspresyonunda artış gözlenir (3). Bu mediatörler anafilaksinin değişken semptom ve bulgularından sorumludur.

Histamin vazodilatasyonu, vasküler permeabilite artışını, kalp hızını, kardiyak kontraksiyonu ve glandüler sekresyonu uyarır. PG D2 bronkokonstriktör, pulmoner ve koroner vazokonstriktör ve periferik vazodilatör olarak rol oynar. Lökotrienler ve PAF bronkokonstriksiyonu ve vasküler permeabiliteyi artırır. TNF alfa nötrofilleri ve diğer efektör hücreleri aktive eder ve kemokin sentezini artırır ayrıca bazı

vakalarda görülen bifazik reaksiyonlardan sorumlu geç faz mediatörü olarak da rol oynar (4).

Yeni araştırmalar mast hücre sinyalizasyonunun karmaşıklığı üzerinde durmaktadır. Hayvan çalışmaları ile bu sinyalizasyon komponentlerinin anafilaksi direnci ve duyarlılığı ile ilişkileri incelenmiştir (5). Antijen spesifik IgE, spesifik antijenin varlığında FcERI reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanma bir transmembran protein olan 'KIT' ve 'g protein-coupled reseptör'ler gibi diğer mast hücre reseptörlerinin aktivasyonu ile modifiye olabilir (6). İnsan mast hücrelerinde KIT proteini intraselüler alanda Tirozin Kinaz enzimi olarak görev yapar. KIT proteinini kodlayan gendeki (tirozinkinaz-KIT geni) aktive edici D816V mutasyonu mast hücrelerinin proliferasyonuna ve mastositoza yol açmaktadır (7). D816V mutasyonu mastositozlu ve tekrarlayan açıklanamayan anafilaksisi olan hastaların mast hücrelerinde gösterilmiştir (8).

Etyoloji

Çocuklarda anafilaksinin en sık rastlanan nedeni besinlerdir ve vakaların %37-85'ini oluşturmaktadır. Böcek ısırık ve sokmaları vakaların %5-13'ünde, ilaçlar ise %5-12'sinde görülmektedir (9). Ülkemizde yapılan bir araştırmada anafilaksi tetikleyicileri %27.3 oranında besin, %25 oranında spesifik immünoterapi,

%20.5 oranında arı venomu, %15.7 oranında ilaçlar olarak saptanmıştır ve bir vakada da soğuk su etken olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada anafilaksiyi tetikleyen besinler arasında meyveler (%6.9) ilk sırada, inek sütü (%4.6) ikinci sırada yer almaktadır (10).

Semptom ve Bulgular

Anafilakside en sık rastlanan bulgular erişkinlerde ürtiker ve anjiyoödem iken çocuklarda respiratuar bulgulardır. Ek olarak çocuklarda kardiyovasküler semptomlara erişkinlere kıyasla daha az rastlanmaktadır (11). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada vakaların %99.1'inde kutanöz, %96.9'unda respiratuar, %52.7'inde nöropsikiyatrik, %41.1'inde kardiyovasküler, %39.3'ünde gastrointestinal bulgulara rastlanmıştır (12).

Tablo 1'de anafilakside sık görülen bulgular yer almaktadır (9).

Anafilaktik reaksiyon antijene parenteral yoldan maruziyet ile 5-30 dakikada, oral yoldan maruziyet ile ilk 2 saatte gelişir. Bazı vakalarda atak tamamen düzeldikten 2-24 saat sonra yeni bir atak gelişebilir. Bu durum bifazik anafilaksi olarak adlandırılır. Bifazik anafilaksiye adrenalın tedavisinin geciktiği vakalarda rastlanılmaktadır (13).

Tablo 1 Anafilaksinin Semptom ve Bulguları

	Tüm Yaşlar		Çocuklar	
	Semptomlar	Sıklık (%)	Semptomlar	Sıklık (%)
Respiratuar	Dispne, vizing	45-50	Zorlu solunum	83
	Üst solunum yolu anjiyoödem	50-60	Vizing	59
	Rinit	15-20	Öksürük	33
			Dil ödemi	13
			Boğazda ödem	11
		Zorlu konuşma	13	
Deri	Ürtiker, anjiyoödem	85-90	Ürtiker	72
	Fluşing	45-55	Anjiyoödem	55
	Kaşıntı, döküntüsüz	2-5	Kaşıntı	11
Gastro intestinal	Bulantı, kusma, ishal, kramplı ağrı	25-30	Kusma, ishal, abdominal kramp	29
Kardiyo vasküler	Baş dönmesi, senkop, hipotansiyon	30-35	Hipotansiyon, solukluk, bilinç kaybı, kollaps	17

Tanı

Haziran 2005'te "Anafilaksinın tanımı ve tedavisi" konulu sempozyum düzenlenmiştir. Bu sempozyumda

anafilaksinın 3 kritik kriteri ortaya konulmuştur. (Tablo 2) (14)

Aşağıdaki 3 kriterden biri bulunuyorsa anafilaksi tanısı yüksek olasılıktır.

Tablo 2 Anafilaksi Tanısında Klinik Kriterler

1.	Deri, müköz membranlar veya her ikisinin tutulduğu (örn. jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudaklar-dil-uvula) ani başlayan hastalık (dakikalar-saatler) ve yandakilerden en az biri	a	Solunum sistemi tutulumu (örn. dispne, vizing, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
		b	Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn. hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
2.	Olası allerjenle temas sonrası hızla gelişen yandakilerden 2 veya daha fazlası	a	Deri-mukoza dokunun tutulması (örn. jeneralize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudaklar-dil-uvula)
		b	Solunum sistemi tutulumu (örn. dispne, vizing, bronkospazm, stridor, PEF'te azalma, hipoksemi)
		c	Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn. hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
		d	Dirençli gastrointestinal semptomlar (örn. kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)
3.	Bilinen allerjenle temas sonrası kan basıncında azalma	a	Bebekler ve çocuklar: Düşük sistolik kan basıncı (yaşa özgül) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme
		b	Erişkin: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'den veya hastanın bazal değerinden %30 daha az olması

Ayırıcı Tanı

Anafilaksisi olan çocukların %80-90'ında cilt tutulumu olması sebebiyle ilk kriter ile vakaların büyük çoğunluğuna tanı konulabilir. Cilt tutulumu genellikle ilk ve en sık ortaya çıkış semptomu olsa da her zaman görülmeyebilir. Kalan iki kriter bilinen ya da olası allerjenle temas sonrası ortaya çıkan klinik özelliklere işaret etmektedir (15).

Ayırıcı tanıda vazovagal reaksiyonlara dikkat edilmelidir. Bu reaksiyonlar sırasında hipotansiyon, solukluk, halsizlik, bulantı, kusma, terleme, şiddetli vakalarda bilinç kaybı görülür. Genellikle duygusal travma ve korku sonrasında gelişir. Anafilakside gözlenen ürtiker, anjiyoödem veya yüzde ani kızarıklık gibi bulgular yerine solukluğun gözlenmesi karakteristiktir (16).

Karsinoid sendrom, gastrointestinal ve tiroid tümörleri, hiperglisemi, menapoz gibi durumlar ve çeşitli ilaçlardan (niasin, nikotin, katekolamin, ACE inhibitörleri) sonra gözlenen flaşing tablosu da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Besinlerle alınan monosodyum glutamat (MSG), sülfidler veya histaminin neden olduğu postprandial sendromlar anafilaksiye benzeyen reaksiyonlara yol açabilir. Besinlerle alınan MSG göğüs ağrısı, yüzde yanma, kızarma, parestezi, terleme, baş ağrısı, çarpıntı, bulantı-kusmaya neden olabilir. Bozulmuş balık

yanmesini takiben oluşan histamin zehirlenmesi bozulmuş balıktaki histidin karboksilleyici bakterinin histidinden histamin oluşturmasıyla ilişkilidir. Anafilaksiden ayırt edilmesinde aynı masada yemek yiyen diğer insanların da etkilenmesi ve serumda triptaz düzeyleri yükselmeden sadece histaminin yükselmesi yardımcıdır (17).

Laboratuvar

Anafilakside plazma histamin düzeyinde ve serum triptaz düzeyinde artış gözlenir. Plazma histamin düzeyi 5-10 dakikada artmaya başlar, 30-60 dakika yüksek kalır. Serum triptaz düzeyi ise 30-60 dakikada pik yapar ve 5 saat kadar yüksek kalır (16).

Mast hücrelerinde bulunan triptazın sürekli salınan alfa-triptaz ve sadece degranülasyon sırasında salınan beta-triptaz olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Sistemik mastositoziste normal zamanlarda da alfa-triptaz artmışken diğer nedenlerle oluşan anafilakside bu artış gözlenmemektedir. Beta-triptaz ise hem sistemik mastositoziste hem de diğer nedenlerle oluşan anafilakside artar. Total triptazın (alfa+beta) beta triptaza oranının 10 veya daha az olması diğer nedenlerle oluşan anafilaksi ile, 20 veya üzerinde olması sistemik mastositozis ile uyumludur.

Tedavi

Anafilaktik reaksiyon geçirmekte olan ocuk hastanın başlangıç tedavisi hızlı değerlendirme, hava yolu, solunum ve dolaşım desteğinin sağlanması, acil ve doğru dozda intramüsküler adrenalini uygulamasını içermelidir. Üst havayolu tıkanıklığı bulguları (stridor,

dilin geriye kaçması veya uvula ödemi) olan hastalarda airway ile havayolu açıklığı sağlanmalıdır (18).

Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi tarafından önerilen anafilaksi tedavisi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3 Anafilaksi tedavisi

Hemen yapılması gerekenler	Değerlendirme (hızlı düşün, tanıda gecikme, çabuk ol) Solunum yolu kontrolü ve açık tutulması Bilinç düzeyinin hızla belirlenmesi Vital bulgular		
Tedavi	Adrenalin	Gerektiğinde 5-15 dakikada bir tekrarlanabilir. 1/1000 0.3-0.5 ml IM (erişkin) 1/1000 0.01 mg/kg IM (ocuk)	
		IV Adrenalin: şiddetli hipotansiyonda 5-10 µg iv bolus (0.2 µg/kg) ve kardiyovasküler arrestte 0.1-0.5 mg	
		Adrenalin infüzyonu: 1 mg (1 ml) 1:1000 Adrenalini 250 ml %5 dekstroza konunca 4.0 µg/ml'lik bir yoğunlaşma elde edilir. 1-4 µg/dk hızla başlanır ve erişkin ve adölesanlarda maksimum 10 µg/dk hıza kadar çıkılır. Çocuklarda 0.1 µg/kg/dk verilmesi gerekir.	
		Sublingual enjeksiyon (IM dozunda)	
		Endotrakeal uygulama (IV dozunda)	
		Rasemik Adrenalin: Larinks ödeminde kullanılır.	
	Trandelenburg pozisyonu		
	Oksijen(6-8 lt/dk)		
	Turnike uygulanması		
	Damar yolu açılması ve IV sıvı		
Hospitalizasyon ve monitörizasyon			
Klinik değerlendirmeye bağlı olarak	Antihistaminler	Difenhidramin: 25-50 mg IM veya IV (erişkin) 1 mg/kg (maksimum 50 mg) PO, IM veya IV (ocuk)	
		Ranitidin: 1 mg/kg IV (yavaş infüzyon)	
		Simetidin: 4 mg/kg IV, 6-8 saatte bir yavaş infüzyon ile verilebilir	
	Hacim genişleticiler	Kristaloidler: Serum fizyolojik veya Ringer laktat 1000-2000 ml hızlı (erişkinde) 30 ml/kg ilk bir saatte (ocukta)	
		Kolloidler: Hydroxyethyl starch 500 ml hızlı daha sonra yavaş infüzyon (erişkinde)	
	Vazopressörler	Dopamin: Erişkinde 400 mg, 500 ml %5 dekstroz içinde yavaş infüzyon (5-20 µg/kg/dk) Kan basıncı izlemi ile doz ayarlanır Devamlı infüzyon monitörizasyon gerektirir	
	Kortikosteroidler	Metil prednizolon:1-2 mg/kg/doz, her 6 saatte bir IV	
		Hidrokortizon: 100 mg- 1 gr IV/IM (erişkin) 10-100 mg IV (ocuk)	
		Prednizon: 30-60 mg (hafif vakalarda)	
	Rezistan bronkospazmda	Aerolize beta agonist (Albuterol): İlk tercih!!! 0.25-0.5 ml, 1.5-2 ml SF içerisinde (2.5 mg/2.5 ml nebül) 0.15 mg/kg (ocuk) 15-20 dk ara ile maksimum 6 doz	
Aminofilin: Astım dozunda			
Beta blokör kullanan hastalarda	Glukagon: İlk tercih İlk 5 dakikada 1-5 mg IV, takiben 5-15 µg/dk infüzyon (kan basıncı izlemi ile) ocukta ilk 5 dakikada 20-30 µg/kg (maks. doz, 1 mg)		

Adrenalin

Adrenalin direkt etkili sempatomimetik bir ajan olup pek çok özelliği ile anafilaksinin patofizyolojik etkilerini geri döndürmektedir. Alfa-adrenerjik etkisi ile periferik vasküler direnci artırır, periferik vazodilatasyonu düzeltir, anjiyoödem ve ürtikeri azaltır. Beta-1 adrenerjik etkisi ile kalp üzerinde pozitif kronotropik ve inotropik etki gösterirken, beta-2 adrenerjik etkisi ile bronkodilatasyona ve mast hücreleri ve bazofillerden inflamatuvar mediyatör salınımında azalmaya yol açar (18). Adrenalin 1:1000 uyuğun anterolateral bölümüne IM olarak 0.01 mg/kg (maksimum doz 0.5 mg) olarak uygulanmalıdır ve gerektiğinde hastanın cevabına göre 5-15 dakikada bir tekrar edilmelidir (16). Adrenalinin uyuğa IM olarak uygulanmasının deltoide IM ya da subkutan (SC) yapılmasına kıyasla daha yüksek plazma konsantrasyonları sağladığı saptanmıştır (19). Ek olarak IM uygulama ile pik plazma konsantrasyonuna daha hızlı ulaşıldığı saptanmıştır (20). Potansiyel ölümcül aritmiler oluşabileceğinden intravenöz adrenalin, tekrarlayan dozlarda IM adrenalin tedavisine ve sıvı replasmanına yanıt vermeyen şiddetli hipotansiyon ve kardiyak arrest vakalarında uygulanmalıdır (16).

Anafilaksinin hayat kurtarıcı tedavisi IM adrenalin olmasına rağmen ülkemizde yapılan araştırmalarda anafilaksi nedeniyle sağlık merkezlerine başvuran vakaların tümüne adrenalin tedavisi uygulanmadığı saptanmıştır (12,21,22). Bu sonuçlar da ülkemizde anafilaksi tedavisine yaklaşımda eksiklikler olduğunu göstermektedir.

H1 ve H2 Antagonistler

Antihistaminikler anafilaksinin ilk basamak tedavisi için uygun ajanlar değildir ve hiçbir zaman IM adrenalin yerine kullanılmamalıdır (23,24). Setirizin ve difenhidramin gibi H1 antagonistler anafilaksinin cilt bulgularını tedavi etmede kullanılır. H1 antagonistlerin anafilaksinin respiratuvar, gastrointestinal ve kardiyovasküler semptomları üzerinde etkisi yoktur. Ranitidin gibi H2 antagonistlerin H1 antagonistler ile birlikte verilmesinin tek başına H1 antagonistlerden daha etkili olduğu saptanmıştır (25,26).

Kortikosteroidler

Anafilaksi tedavisindeki yeri tam olarak gösterilememiştir. Çünkü bu konuda randomize

kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İntravenöz olarak verilse dahi etkileri 4-6 saatte başladığından akut tedavide yerleri yoktur. Geç faz ve bifazik reaksiyonda, hastanın astımı varsa yararlı olacağı düşünülür (16).

Aerolize Beta Agonistler

Bronkospazm ve vizingi olan çocuklar ya da astım öyküsü olan çocuklar inhale salbutamolden fayda görebilir. Albuterol gibi inhale beta2 agonistler adrenaline dirençli bronkospazmda verilebilir (14).

Glukagon

Düzenli beta blokör kullanan hastalarda görülen anafilaktik şokta adrenalin uygulamasına rağmen persistan hipotansiyon görülebilir. Glukagon beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat siklazı aktive ederek hipotansiyonu ve bronkospazmı düzelttiğinden bu hastalarda kullanılmaktadır (14).

Koruyucu Önlemler

Anafilaksi riski taşıyan çocukların uyarı künyeleri takmaları, yanlarında adrenalin bulundurmaları ve duyarlı oldukları ajanlardan sakınmaları önerilmektedir. Günümüzde hastaların kendi kendilerine kolayca uygulayabilecekleri dört farklı ticari isimde adrenalin otoenjektör preparatları mevcuttur. Bunlar; EpiPen® (Dey, LP, Napa, CA, USA), AnaPen® (Lincoln Medical, Salisbury, Wiltshire, UK), TwinJect® (Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan) ve Adranaclik® (Shionogi Pharma, Inc, Atlanta, GE, USA) olarak üretim sırasına göre sıralanabilir. Günümüzde EpiPen® tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan adrenalin otoenjektördür. Adrenalin otoenjektör cihazları içindeki standart ilaç dozu, kullanımda bazı sorunlara neden olmaktadır. Erişkin hastalar için 0,3 mg'lık formlar, düşük doz adrenalinin uygulanmasına neden olmaktadır. Bu sorun kısmen AnaPen'in 0,5 mg'lık formunun 2009 yılında kullanıma girmesiyle çözüme kavuşmuştur. Benzer sorunlar çocuklarda da görülmektedir. Bu nedenle, son dönemde yayınlanan rehberler ve uzman görüşlerinde 7,5-22,5 kg arasındaki çocuklarda 0,15 mg, 22,5 kg'ın üzerindeki çocuklarda da 0,3 mg adrenalin içeren formların kullanılması önerilmektedir. Çocuk 7,5 kg'ın altında ise hala konvansiyonel şırınga yönteminin kullanılması önerilmektedir (27).

KAYNAKLAR

- 1- Tupper J, Visser S. Anaphylaxis. A review and update. Canadian Family Physician 2010;56(10):1009-11.
- 2- Lane RD, Bolte RG. Pediatric anaphylaxis. Pediatr Emerg Care 2007;23(1):49-56.
- 3- Dean D, Richard D, Peavy M, Gilfillan A. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):639-48.
- 4- Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27(2):249-60.
- 5- Finkelman FD. Anaphylaxis: Lessons from mouse models. J Allergy Clin Immunol 2007;120(3):506-15.
- 6- Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. Nat Rev Immunol 2007;7(5):365-78.
- 7- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associate hematologic disorder. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(23):10560-4.
- 8- Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with 'idiopathic' anaphylaxis. Blood 2007;110(7):2331-3.
- 9- Dinakar C. Anaphylaxis in Children: Current Understanding and key Issues in diagnosis and treatment. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12(6):641-9.
- 10- Serbes M, Can D, Atlıhan F. Common features of anaphylaxis in children. Allergol Immunopathol 2013;41(4):255-60.
- 11- De Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Pediatric anaphylaxis: A 5 year retrospective review. Allergy 2008;63(8):1071-6.
- 12- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. Clinical Et Experimental Allergy 2011;41(12):1767-76
- 13- Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. Pediatrics 2000;106(4):762-6.
- 14- Sampson HA, Munoz- Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):391-7.
- 15- Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. Canadian Pediatric Society, Acute Care Committee. Pediatr Child Health 2011;16(1):35-40.
- 16- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115(3 Suppl 2):483-523.
- 17- Settipane GA. The restaurant syndromes. Arch Intern Med 1986;146(11):2129-30.
- 18- Davis JE, Norris RL. Allergic emergencies in children: The pivotal role of epinephrine. Pediatric Emergency Medicine Practice 2007;4(2):1-28.
- 19- Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injections. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5):871-3.
- 20- Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998;101(1 Pt 1):33-7.
- 21- Topal E, Bakırtaş A, Yılmaz O, et al. Epidemiological and Clinical Features of Anaphylaxis: Single Center Experience with 109 Children 2013;26(2):88-92
- 22- Topal E, Bakırtaş A, Yılmaz O, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. Allergy Asthma Proc 2013;34(3):233-8
- 23- Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systemic review. Allergy 2007;62(8):830-7.
- 24- Andreae DA, Andreae MA. Should antihistamines be used to treat anaphylaxis? BMJ 2009;339:b2489.
- 25- Knight R, Lin RY, Curry A, et al. Clinical effects of combined antiH1 and antiH2 treatment in patients presenting with acute allergic syndromes: A randomized controlled trial. Ann Emerg Med 1999;34(4):18-9.
- 26- Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. Ann Emergency Med 2000;36(5):462-8.
- 27- Arga M, Bakirtas A. The past, the present and the future of epinephrine autoinjectors. Asthma Allergy Immunol 2011;9(3):115-122