

HİDROKSİZİN VE TERFENADİNİN ALLERJEN VE HİSTAMİNLE YAPILAN DERİ TESTLERİNE ETKİLERİ

Mehmet Karaayvaz* • Yavuz Baykal** • Vedat Köseoğlu*** • Nejat Ozangüç****

ÖZET

Antihistaminiklerin deri testlerini etkiledikleri bilinen bir gerçektir. Fakat testlerden ne kadar önce kesilmeleri gerektiğine ait değişik görüşler mevcuttur. Bu konuda, daha önce yapılan çalışmaların çoğunda intradermal testler kullanılmış olup prick testle yapılan çalışmalar azdır. Bu çalışmada iki kuşak antihistamininin birer örneği olan hidrokisiz ve terfenadinin prick test üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışma, prick testleri pozitif olan 60 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar 20'şer kişilik 3 gruba ayrılarak, bir gruba hidrokisiz (4x25 mg.), bir gruba terfenadin (2x60 mg.), diğer gruba placebo verilmiştir. Hastalara ilaç almadan önce" alırken ve kesildikten sonra prick test yapılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlarımıza göre her iki antihistamininin de deri testlerini 1. günden itibaren baskıladığı ve 7. güne kadar artarak devam ettiği bulunmuştur. Baskılanmanın hidrokisiz grubunda daha fazla olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). İlaç kesildikten sonra her iki grupta da 1. günden itibaren gittikçe azalan baskılanma, 7. günde istatistiksel olarak anlamsız seviyelere inmiştir. Buna göre bu ilaçların deri testlerinden yedi gün önce kesilmeleri gerektiği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Prick test, Hidrokisiz, Terfenadin.

SUMMARY

Effects of Hydroxyzine and Terfenadine on Skin Test Performed By Allergen and Histamine

It is well known reality that antihistamines effect the skin tests. But there are different opinions about when to stop the therapy before the test. Most of the previous studies are performed by intradermal tests. The number of studies performed by prick test is small. In this study we evaluated the effects of hydroxyzine and terfenadins on the Prick test.

60 patients with prick test positivity were included in this study. First, they were divided into three groups with 20 patients. Then the first group of patients were given hydroxyzine (4x25 mg.), the second group were given terfenadine (2x60 mg.) and the third one were given placebo. All patients were evaluated before, during and after the administration of drugs by using skin prick tests.

According to our results, these two antihistamines suppress the skin tests starting on the first day. This effect lasts until the 7th day. The suppression is more prominent in the hydroxyzine group ($p < 0.05$). In both of these groups, after starting the drugs the suppression lessened starting on the first day. On the 7th day, the suppression became meaningless statistically. According to these results, we concluded that the drugs must be discontinued one week before performing skin tests..

Key Words: Prick test, Hydroxyzine, Terfenadine

Allerjik hastalıklarda hastanın duyarlı olduğu allerjenlerin tespit edilmesi gerekmektedir. Hastalara ait bu duyarlılığı uygulanan deri testleri ile tespit etmek mümkündür (14).

Allerjik hastaların semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlar belirli bir ölçüde deri testlerini etkilemektedir (13%). Bu ilaçların başında antihistaminikler gelmektedir. Antihistaminiklerin allerji deri test-

* GATA Allerji Hastalıkları B.D. Yrd. Doç. Dr.

** GATA İç hastalıkları B.D. Yrd. Doç. Dr.

*** GATA Çocuk Sağ. ve Hast. A.B.D. Yrd. Doç. Dr.

**** GATA Allerji Hastalıkları B.D. Başkanı Prof. Dr.

lerini baskıladığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve testten önce kesilmeleri önerilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda intradermal testler uygulanmış olup, prick testle yapılan çalışmalar azdır (10,13,16,19).

Teknolojik gelişmelere paralel olarak oldukça kaliteli allerjen ekstraları elde edilmiştir. Bu ekstralar sayesinde intradermal testlere gerek kalmadan epidermal testler ile allerjeni tespit etmek mümkündür. Bu çalışma, klasik antihistaminiklerden hidrok-sizin ile yeni kuşak antihistaminiklerin ilk örneklerinden terfenadinin prick test üzerine olan etkilerini ve testlerden ne kadar önce kesilmelerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, GATA Allerji Hastalıkları BD.'ne başvurarak allerjik rinit ve bronşial astma tanısı alan 60 kişi üzerinde çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. Bu hastalara daha önce immünoterapi uygulanmamış olup, allerjenlerle yapılan deri testlerinde en az bir antijene karşı (++++) deri reaksiyonu bulunmuştur (15). Hastaların kullanmış olduğu bütün ilaçlar testten iki hafta önce kesilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında, bütün hastalara duyarlı oldukları bir antijen ve histamin ile prick test uygulanmıştır. Hastalar daha sonra rastgele üç eşit gruba ayrılarak 7 gün süreyle bir gruba hidrok-sizin 4x25 mg.(100mg./gün), diğer gruba da terfenadin 2x60 mg. (120 mg./gün) verilmiş ve ayrıca 20 kişilik bir kontrol grubu da plasebo kullanmıştır.

Bütün hastalara ilaç verilmeye başlandığı günden itibaren 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerde saat: 13.00 -15.00 arasında prick test uygulanmıştır. İlaçlar kesildikten sonra yine 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerde deri testleri tekrarlanmış ve testlerden 10-15 dakika sonra değerlendirmeler yapılmıştır. Değerlendirme deride oluşan ödem ve eritem plağının birbirine dik en küçük ve en büyük çapları ölçüldükten sonra ortalama çap hesaplanarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz eşler arası farkın önemlilik testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 13 ile 47 arasında 27'si kadın (%46), 33'ü erkek (%55) 60 hasta katılmıştır. Yaş ortalaması hidrok-sizin alan grupta 24.3±6.8, terfenadin grubunda 22.7±5.9, kontrol grubunda ise 23.91±7.7'dir.

Hidrok-sizin verilen grupta, antijenle yapılan deri testinin birinci gününde ödemdeki baskılanma % 51.52 bulunmuştur. Bu baskılanma gittikçe artarak 2: gün % 56.82, 3. gün % 59.85, 5. gün % 62.88 ve 7. gün % 63.64 olmuştur (p < 0.01). İlaçın kesilmesinden sonra baskılanma gittikçe azalmış, 1. günde % 59.85 olan oran ilacın kesilmesinin 7. gününde %2.28'e düşmüştür. Eritem cevabındaki baskılanma ise tedavi sırasında testin 1. gününde % 55.94 iken 7. gün %69.44'e ulaşmıştır (p < 0.01). İlaçın kesilmesinden sonra 1. gün % 64.25 olan baskılanma gittikçe azalarak 7. gün % 3.63'e düşmüştür. İlaç kesildikten sonra 7. günde görülen baskılanmalar anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05) (Tablo I, Şekil 1).

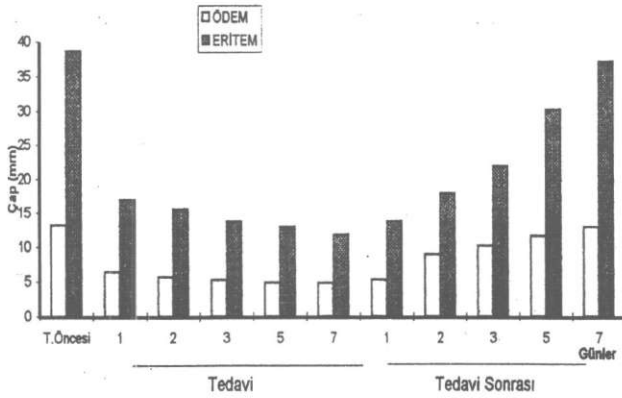
Aynı grupta histaminle yapılan deri testlerinde tedavi süresince ödem cevabındaki baskılanma 1.gün % 54.55'den gittikçe artarak 7.günde % 65.46'ya yükselmiştir. İlaçın kesilmesinden sonra 1.gün % 61.82 olan baskılanma gittikçe azalarak 7.günde % 3.64'e düşmüştür. Eritemdeki baskılanma ise 1. gün % 61.85 olup, 7. gün % 67.77'ye kadar yükselmiştir. İlaçın kesilmesinden sonra 1. günde % 57.90 olan baskılanma 7 gün % 1.98'e kadar azalmıştır.

İlaç kesildikten sonra 7. günde görülen ödem ve eritem baskılanmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05) (Tablo II, Şekil 2).

Terfenadin alan grupta antijenle yapılan deri testlerinde tedavi sırasında 1. gün % 32.12 olan baskılanma gittikçe artarak 7. gün % 54.75 olmuştur.

Tablo I: Hidroksizin grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

Tedavi öncesi	Günler		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün	7.gün
Ödem=13.2±1.5±	Tedavi Sırasında	Ödem	6.4±0.6	5.7±0.7	5.3±0.6	4.9±0.5	4.8±0.4
		Eritem	17.0±2.3	15.6±2.9	13.7±2.5	12.9±2.2	11.8±2.1
Eritem=38.6±6.2	İlaç kesildikten sonra	Ödem	5.3±0.5	8.9±0.7	10.2±0.7	11.6±0.9	12.9±1.2
		Eritem	13.8±2.0	17.9±2.3	22.0±2.5	30.3±4.6	37.2±5.7



Şekil 1: Hidroksizin grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

İlacın kesilmesinden sonra 1. gün % 48.91 olan baskılanma gittikçe azalarak 7. gün % 1.46'ya kadar düşmüştür. Eritem cevabındaki baskılanma ise 1. gün % 41.14 iken, 7. gün % 62.81'e yükselmiştir. İlacın kesilmesinden sonra 1. gün % 58.87 olan baskılanma 7. gün % 2.96 olmuştur. İlaç kesildikten sonra 7. günde görülen ödem ve eritemdeki baskılanmalar istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo III, Şekil 3).

Terfenadin grubunda, histaminle yapılan deri testinde tedavi sırasındaki ödem baskılanması 1. gün % 35.72'den, 7. gün % 58.93'e yükselmiştir. İlacın kesilmesinden sonra 1. gün % 50.00 olan baskılanma 7. gün % 3.58'e düşmüştür. Eritemdeki baskılanma ise 1. gün % 40.97 iken, 7. gün % 63.86'ya kadar yükselmiştir. İlacın kesilmesinden sonra 1. gün % 48.20 olan baskılanma gittikçe azalarak 7. gün % 1.21'e düşmüştür. Yine ilaç kesildikten sonra 7. günde görülen baskılanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo IV, Şekil 4).

Hidroksizin grubunda, tedavi sırasındaki ödem ve eritemde görülen baskılanma terfenadin grubuna göre daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca her iki ilacın da histamin ve allerjenle yapılan testleri

aynı oranda baskılandığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Placebo gruplarında ise gerek antijen, gerekse histaminle yapılan deri testlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo V,VI, Şekil 5,6).

TARTIŞMA

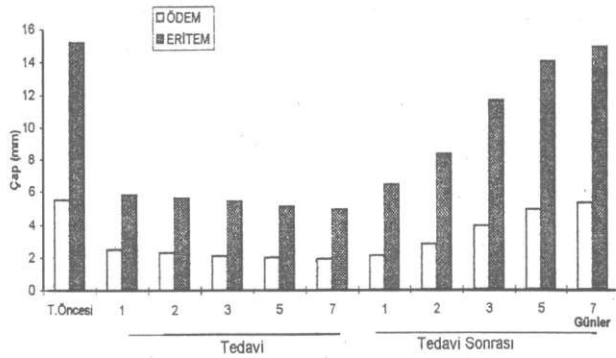
Klasik antihistaminiklerin ilk örneklerinden olan hidroksizin, piperazin sınıfından bir ilaç olup, anti-histaminik, anti-kolinergik ve anti-emetik etkileri bulunmaktadır. Terfenadin ise yeni jenerasyon anti-histaminik olup, bu tirofenon yapıdadır ve sedatif etkileri azdır (2,6,10).

Günümüzdeki çok kaliteli allerjen ekstratları ile intradermal testlere gerek kalmadan prick testler ile allerjeni tespit etmek mümkündür. Antihistaminiklerin deri testlerine etkilerini araştıran çalışmaların çoğu intradermal deri testleri ile yapılmıştır (5,10,13,14,20). Fakat biz kolay uygulanabilirliği ve anafilaksi riski olmaması nedeniyle artık tercih edilen prick test üzerine iki kuşak antihistaminikten birer örnek ilacın etkilerini araştırdık.

Stanislaus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hidroksizin mast hücrelerinde antijenin neden olduğu ultrastrüktürel değişikliklere etkisi incelenmiş ve bu çalışmada hidroksizin mast hücrelerinden histamin salınımını azalttığı bulunmuş, fakat bunun mekanizması açıklanamamıştır. Ayrıca hidroksizin deri testlerini de baskılandığı görülmüş, fakat ilaç kesildikten sonraki dönemde deri testlerine devam edilmemiştir (19). Galant ve arkadaşlarının çalışmasında hidroksizin deri testlerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada ilacın birinci saatten itibaren deri testlerini baskılandığı ve bunun 24 saate kadar devam ettiği bildirilmiştir. 24 saatten sonra çalışmaya devam edilmemiş ve 24 saatlik kesintinin test yapmak için yeterli olmayacağı vurgulanmıştır. Ay-

Tablo II: Hidroksizin grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

Tedavi öncesi	Günler		1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7.gün
Ödem = 5.5±0.7	tedavi sırasında	Ödem	25.3±0.3	2.3±0.3	2.1±0.4	2.0±0.3	1.9±0.3
		Eritem	5.8±0.6	5.6±0.7	5.4±0.6	5.1±0.6	4.9±0.5
Eritem=15.2±1.2	ilaç kesildikten sonra	Ödem	2.1±0.4	2.8±0.4	3.9±0.5	4.9±0.7	5.3±0.8
		Eritem	6.4±0.9	8.3±1.0	11.6±1.2	14.0±1.2	14.9±1.1



Şekil 2: Hidroksizin grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

rıca hem histamin hem de allerjenle yapılan deri testinin hidroksizinle aynı düzeyde inhibe edildiği de bildirilmiştir (6). Cook ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3 gün süreyle hidroksizin verilmesinden sonra yapılan deri testlerindeki baskılanmanın 4. güne kadar devam ettiği bildirilmiştir (5). Fakat bizim çalışmamızda 5. gündeki baskılanma anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

Leynadier ve arkadaşları, sağlıklı gönüllülerde histaminle yapılan prick test üzerine terfenadin ve acrivastinin etkilerini araştırmışlardır. İlaç verildikten otuz dakika sonra acrivastinin eritem ve ödem cevabını daha iyi baskıladığı, fakat daha sonraki saatlerde terfenadinin eritem cevabına daha etkili olduğu bildirilmiştir. Fakat bu araştırmada allerjenlerle test yapılmadığı gibi ilaç kesildikten sonraki durumlar da değerlendirilmemiştir (9). Spaulding ve arkadaşlarının terfenadinin antikolinergik etkilerini

araştırdığı bir çalışmada histaminle prick testleri de yapılmıştır. Baskılanma birinci haftada % 83.8 iken, ikinci haftada % 87.8 bulunmuştur. Yine bu çalışmada antijenle testler yapılmamış ve ilaç kesildikten sonraki baskılanmanın ne kadar sürdüğü araştırılmamıştır (18). Terfenadinin etkisinin 2 saat içinde başladığı ve histaminle yapılan deri testlerinin %100'e varan oranlarda baskılandığı bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (8,17). Fakat bu oranlarda baskılanma bizim çalışmamızda ve başka çalışmalarda görülmemiştir (1,4). Almind ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da terfenadinin sadece histaminle yapılan prick test üzerine etkisi araştırılmış ve bizim oranlara yakın baskılanma görülmüştür. Ayrıca baskılanmanın ilaç kesildikten sonra bizim gibi 7 gün sürdüğü ifade edilmiştir (1).

Goetz ve arkadaşlarının 3x50 mg. hidroksizin, 2x60 mg. terfenadin vererek yaptığı çalışmada her iki ilacın da histaminle yapılan deri testlerindeki ödem ve eritemi baskıladığı ve bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bu etkinin hidroksizin grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzeyen bu çalışmada allerjenler ile testler yapılmadığı gibi ilaç kesildikten sonra da test uygulanmamıştır (7).

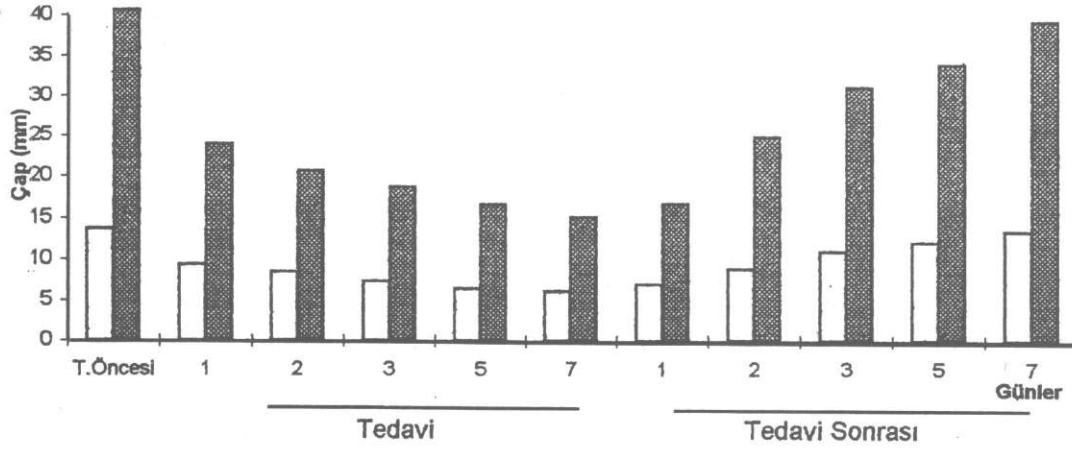
Genel olarak antihistaminiklerin en az 24 saat, tercihen 48 saat önce kesilmeleri önerilmiştir. Terfenadin, hidroksizin, klorpromazin ve trisiklik anti-depresanların ise en az testten 5 gün önce kesilmesi gerekli görülmüştür (3). Fakat çalışmamızın sonuçlarına göre her iki antihistaminik de histamin ve antijenle yapılan deri testlerini tedavi sırasında birinci günden başlayarak baskıladığı ve bunun ye-

Tablo III: Terfenadin grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

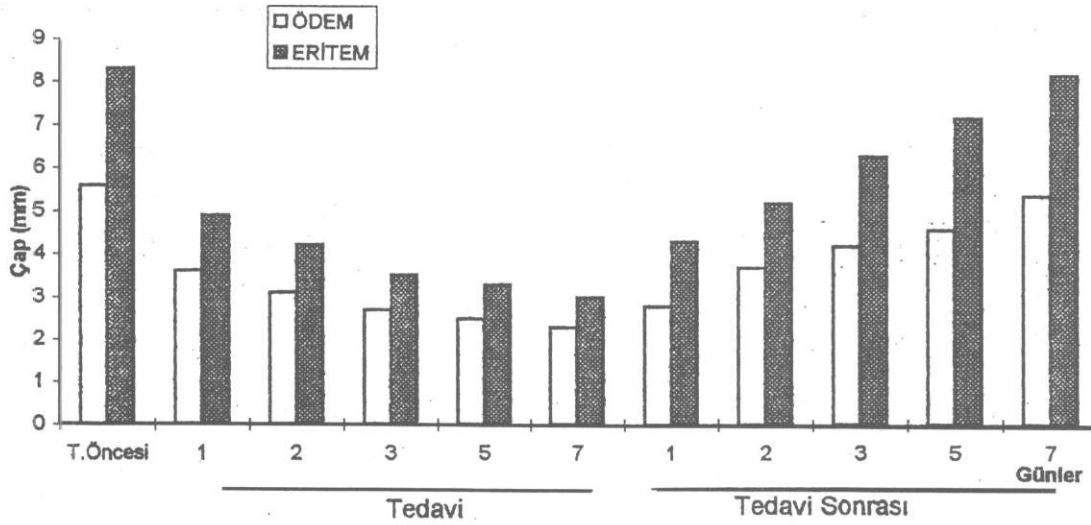
Tedavi öncesi	Günler		1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün
Ödem= 13.7±1.6	tedavi sırasında	Ödem	9.3±0.7	8.4±0.6	7.3±0.7	6.4±0.6	6.1±0.5
		Eritem	23.9±3.2	20.6±3.9	18.7±4.2	16.6±3.8	15.1±2.9
Eritem=40.6±5.6	ilaç kesildikten sonra	Ödem	7.0±0.4	8.9±0.3	11.0±0.4	12.1±0.5	13.5±0.9
		Eritem	16.7±3.1	24.9±3.8	31.3±4.1	34.2±4.2	39.4±4.6

Tablo IV: Terfenadin grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

Tedavi öncesi	Günler		1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün
Ödem = 5.6±0.9	Tedavi sırasında	Ödem	3.6±0.6	3.1±0.5	2.7±0.5	2.5±0.4	2.3±0.5
		Eritem	4.9±0.8	4.2±0.7	3.5±0.7	3.3±0.6	3.0±0.7
Eritem=8.3±1.2	ilaç kesildikten sonra	Ödem	2.8±0.5	3.7±0.6	4.2±0.7	4.2±0.7	5.4±0.8
		Eritem	4.3±0.7	5.2±0.8	6.3±0.6	7.2±0.8	8.2±0.9



Şekil 3: Terfenadin grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).



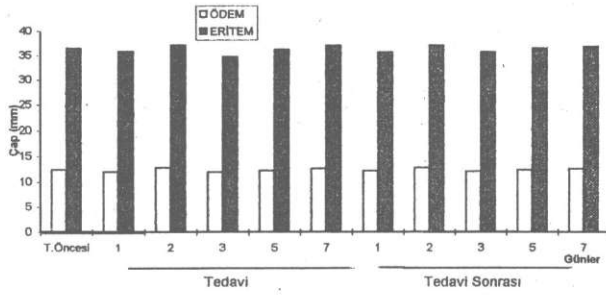
Şekil 4: Ternafenadin grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

Tablo V: Placebo grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

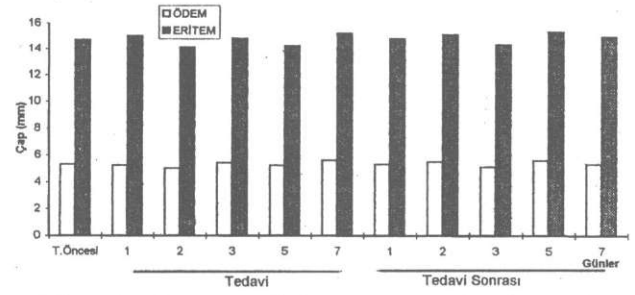
Tedavi öncesi	Günler		1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün
Ödem=12.4±1.5	Tedavi sırasında	Ödem	12.0±1.4	12.8±1.6	11.9±1.2	12.2±1.4	12.6±1.1
		Eritem	35.8±5.8	37.1±5.7	34.7±6.0	36.2±6.1	37.0±5.8
Eritem=36.5±6.3	İlaç kesildikten sonra	Ödem	12.1±1.2	12.7±1.3	12.0±1.2	12.3±1.1	12.5±1.2
		Eritem	35.6±6.1±37.0±6.2		35.6±6.3	36.4±6.0	36.8±5.9

Tablo VI: Placebo grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm).

Tedavi öncesi	Günler		1. gün	2. gün	3. gün	5. gün	7. gün
Ödem=5.3±0.8	Tedavi sırasında	Ödem	5.2±0.6	5.0±0.8	5.4±0.9	5.2±0.7	5.6±0.8
		Eritem	15.0±1.1	14.1±0.9	14.8±1.0	14.2±1.1	15.2±1.1
Eritem=14.7±1.2	İlaç kesildikten sonra	Ödem	5.3±0.8	5.5±0.8	5.1±0.7	5.6±0.9	5.3±0.7
		Eritem	14.8±1.3	15.1±1.1	14.3±1.0	15.3±1.3	14.9±1.1



Şekil 5: Placebo grubunda antijenle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)



Şekil 6: Placebo grubunda histaminle yapılan deri testlerinin sonuçları (mm)

dinci güne kadar artarak devam ettiği bulunmuştur. İlaç kesildikten sonra her iki grupta da birinci günden itibaren gittikçe azalan baskılanmanın yedinci günde istatistiksel olarak anlamsız düzeylere indiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; gerek klasik antihistaminik olan hidrokisiz, gerekse yeni jenerasyon terfenadinin deri testleri üzerindeki baskılayıcı etkileri 7. güne kadar devam etmektedir. Bu nedenle deri testlerinden 7 gün önce kesilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Almind M, Dirksen A, Nielsen NH, Svendsen UG. Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy* 43:593-6, 1988
- Bernstein JA, Antihistamines. 1n: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR. *Allergic Diseases 4th Edition*. 1993: Lippincott Co., Philadelphia: 73-91
- Booth BH, Diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Patterson R, Grammer LC, Geerberger PA, Zeiss CR. *Allergic Disease; 4th.ed*. 1993: Lippincott Co. Philadelphia:205-9.
- Christensen M, Moelby L, Svendsen F. Reliability of skin prick tests during terfenadine treatment in adults with pollen rhinitis. A Clinical Study. *Allergy*, Oct: 49(9):702-6, 1994.
- Cooke TJ, Mc Queen DM, Witting HJ et al. Degree and duration on skin test suppression and side effects with antihistamines. *J. Allergy Clin Immunol*, 51:71, 1973.
- Galant SP, Bullosk J, Wong D et al. The inhibitory effect of anti allergy drugs on allergen and histamine induced wheal and flare response. *J Allergy Clin Immunol*, 51:11-21, 1973.
- Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DN, Martin ME. Objective antihistamine side effects are mitigate by evening dosing of hydroxyzine. *Ann Allergy*, 67 (4):448-54, 1991.
- Hüther KJ, Renftle G, Bamid N. Inhibitory activity of terfenadine on histamine-induced skin wheals in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 12:195-9, 1977.
- Leynadier F, Murrieta M, Dry J, Colin NJ, Gilotin C, Steru D. Effects of acrivastine and terfenadine on skin test to histamine. *Ann Allergy*, 72(6):520-4, 1994.
- Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, et al. Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 76:77, 1985.
- Nicholson AN. Antihistaminic activity and central effect of terfenadine. *Drug Res.*, 32:1191-3, 1982.
- Ofon R, Kazping MH, Sheianski S, Atlcins PC, Zweiman B. Skin reactivity to codeine and histamine during prolonged corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 86 (2):153-9, 1990.
- Rihou JP, Van Neste DJJ. Quantitative time course study of the skin response to histamine and the effect of H1 blockers. *Dermatologia*, 179:129-34, 1989.
- Saraçlar Y, Tuncer A, Adalıoğlu G, Doğanç T, Tomac N. Bronş astmalı çocuklarda ketotifenin deri testlerine etkisi. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi*, 32:187-92, 1989.
- Saxon A. Immediate Hypersensitivity: Approach to Diagnosis. In: Lawlor GJ, Fisctier TJ. *Manual of Allergy and Immunology*. 2nd. edit. 1988, Little, Brown and Co. Boston:28-32
- Sharon SM, Wang MD, Soo RW, Benjamin NC. Suppressive effects of oral ketotifen on skin responses to histamine codeine and allergen skin test. *Ann of Allergy*, 55:57-61, 1985.
- Sorkin EM, Hee1 RC. Terfenadine. *Drugs*. 29:34-56, 1985.
- Spaulding HS, Sutherland RS, Sklarew PP, Punja MK, Thrasher JB, Vaughan TR, Donatucci CF. Effect of terfenadine on urination. *Ann Allergy*, 72(5):441-5, 1994.
- Stanislaus T, Davit OR, Bernard EFR. Inhibitory effect of hydroxyzine on antigen release in vivo. *J Allergy Clin Immunol*, 75(1):63-6, 1985.
- Ting S, Dunsks EH, Lauker RM, Zeiman B. Pattern of mast cell alterations and in vivo mediator release in human allergic skin reaction. *J Allergy Clin Immunol*, 66:417, 1980.