

Anafilaksi

Anaphylaxis

Öz

Anafilaksi; ciddi, yaşamı tehdit eden jeneralize veya sistemik bir hipersensitivite reaksiyonudur. Sıklığı giderek artmaktadır. Anafilaksinin en sık sebepleri; ilaçlar, besinler ve böcek sokmalarıdır. Tanı esas olarak klinik ölçütlere göre konur. Anafilaksi tedavisinde adrenalın ilk seçilecek ilaçtır. Bu makalede anafilaksinin patogenezi, kliniği, tanı ve tedavisi sunulmuştur.

Abstract

Anaphylaxis is a severe, life-threatening, generalized or systemic hypersensitivity reaction. The incidence of anaphylaxis is increasing. Drugs, foods and insect stings are most frequent causes of anaphylaxis. Its diagnosis is based primarily on clinical criteria. Adrenaline is the first choice medication in the treatment of anaphylaxis. In this review pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of anaphylaxis were presented.

Giriş

Anafilaksi, mast hücresi ve bazofillerden immunglobülin E(IgE) aracılıklı immünolojik reaksiyon sonucu salınan mediatörlerin yol açtığı, ani başlayan sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur . Sıklığı giderek artan anafilaksinin sebepleri arasında ilaçlar, besinler ve böcek sokmaları önemli yer tutmaktadır. Tanıda klinik ölçütlerden yararlanılmaktadır. Tedavide adrenalın ilk seçilecek ilaçtır (1).

Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunda çalışmaların yetersiz oluşu, hastalığın uluslararası sınıflandırmasının standart olmayışı, anafilaksinin tanımında uzlaşma olmaması ve fatal olaylarla ilgili raporların yetersizliği anafilaksinin gerçek sıklığını belirlemede zorluk yaratmaktadır. İngiltere 'de hastaneye başvuranlar arasında anafilaksi sıklığı 1990-1991 yıllarından, 2003-2004 yıllarına kadar 7 kat artış gösterdiği ve artışın özellikle okul çocukları arasında olduğu bildirilmiştir (2). Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Koleji, yaşam boyu anafilaksi prevalansının %0.05-2 arasında olduğunu açık-

Yan Dal Asis. Hülya ANIL,
Prof. Dr. Abdülkadir KOÇAK
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji
Bölümü

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Yan Dal Asis. Hülya ANIL
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü
Meşelik, Eskişehir

Tel/phone: +90 222 239 79 29
mail: hulyaanil26@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Anafilaksi, tanı, tedavi.

Keywords:

Anaphylaxis, diagnosis,
treatment.

Geliş Tarihi - Received
23/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
18/01/2017

lamıştır (3). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin 2014 yılında yayınladığı uzlaşma raporunda da anafilaksi sıklığı % 0.3 olarak belirtilmiştir (4).

Etyoloji

Besinler

Çocuklarda anafilaksi nedenleri erişkinlerden farklıdır. En sık gıdalar, küçük bir kısım ilaçlar ve çok azı arı sokmasına bağlıdır. Özellikle süt, yumurta, yer fıstığı, ağaç fındığı, balık ve deniz ürünleri başta olmak üzere pek çok besine bağlı olarak anafilaksi ortaya çıkabilir. Erişkinlerde en sık sebep ilaçlar, insekt venom, gıdalar ve lateksdir (5,6).

İlaçlar

Besinlerden sonra ikinci en sık anafilaksi nedenidirler. İlaçlar arasında da en sık antibiyotikler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar suçlanmaktadır (7).

Böcek Sokmaları

En sık anafilaksiye neden olan hymenoptera türüdür. Anafilaksi olgularının %18.5'inden sorumludur. Böcek sokmalarından sonra anafilaksi çocukların %1'inde görülür (8).

Lateks

Lateksle sık temasta bulunan sağlık çalışanları, spina bifidalı hastalar, sık opere olanlar, kateter kullanan hastalar, AIDS'li hastalar riskli gruptadır (9).

İmmunoterapi

Allerjen immunoterapisinin fatal anafilaksi yapma riski az olmasına karşın, uzman kişiler tarafından, doğru zaman ve endikasyonlarda uygulanmalıdır. Astımı kontrol altında olmayan hastalarda anafilaksi riski daha yüksektir (10).

Egzersiz

Bazen yemekten kısa süre sonra yapılan egzersiz sırasında veya sonrasında gelişebilir. Deniz ürünleri, buğday, fındık, üzüm, portakal, yumurta, tavuk eti, lahana ve kereviz en çok suçlanan gıdalar arasındadır (11).

Kişisel atopi öyküsü, yaşın ileri olması, daha önce bilinen gıda alerjisi olması, hastanın kontrol altında olmayan astımın olması ve adrenalin uygulamasında gecikme, gıda nedeni ile oluşan anafilaksinin ağırlığını artırır (Tablo 1) (7,12).

Mekanizma

Anafilaksi klasik olarak IgE aracılığıyla mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan mediyatörlerle oluşur (13). Bunlar histamin, lökötrienler, triptaz, prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör hedef organları etkileyerek klinik tablonun ortaya çıkmasına sebep olur (4,14,15). Ancak IgE aracılı olmayan immünolojik mekanizmalarla da anafilaksi ortaya çıkabilir (eskiden anafilaktoid reaksiyon olarak adlandırılmaktaydı). Mast hücreleri ve bazofiller IgG aracılığı ile uyarılabilirler. IgG aracılıklı anafilaksi yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran ve infliksimaba bağlı olarak bildirilmiştir. Anafilaksi immünolojik olmayan mekanizmalarla da gelişebilir. Bu akut sistemik reaksiyonlar mast hücrelerinden ve bazofillerden mediyatörlerin doğrudan salınması ile ortaya çıkar. Egzersiz, soğuk hava, etanol ve opiyatlar bu tabloya neden olabilir (10). Anafilaksi olgularının %20'sinde ise yapılan araştırmalarda hiçbir sebep saptanamamakta ve idiyomatik anafilaksi olarak adlandırılmaktadır (16). İdiyomatik anafilakside herhangi bir neden bulunmadan, mast hücrelerinden mediyatör salınımı olmaktadır. IgE ya da nonIgE yolla ortaya çıkan mediyatörlerin oluşturduğu temel patofizyolojik olaylar; düz kas spazmı (özellikle bronş, koroner arterler ve gastrointestinal sistem), vasküler geçirgenlikte artış, vazodilatasyon, sensöriyel sinir uçlarının uyarılmasıyla vagal efektör ve antidromik yolun refleksi stimülasyonu, miyokard depresyonu olarak sıralanabilir. Bu patofizyolojik etkiler, kızarma (flushing), ürtiker, anjioödem, hışıltı, hipotansiyon ve şok, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, ishal ve miyokardda iskemi gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur (17).

Klinik

Anafilaksi kliniği oldukça değişkendir. Bulgular hafif deri döküntüsünden hayatı tehdit eden reaksiyona kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilir. Tablo 2'de klinik semptomlar özetlenmiştir. Anafilaksi tanısı alan 2012 çocuk ve yetişkinin yer aldığı kohort çalışmasında en fazla etkilenen organların sırasıyla deri (%84), kardiyovasküler sistem (%72) ve solunum sistemi (%68) olduğu görülmüştür. Bunun yanında anafilaksi deri bulguları olmadan da ortaya çıkabilir. Çocuklarda genelde solunum sistemi semptomları görülürken, yetişkinlerde kardiyovasküler sistem bulguları daha fazla görülmektedir (18).

2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde; Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü ve Gıda Alerjisi ve Anafilaksi Ağı (National Institute of Allergy and

Tablo 1. Anafilaksinin ağırlığını etkileyen faktörler

Kontrol altında olmayan astımın varlığı
İleri yaş
Atopi öyküsü
Alta yatan hastalık
Hastanın beta bloker, monoamino oksidaz, ACE inhibitörü kullanıyor olması
Adrenalin verilmesinde gecikme

Infectious Disease ve Food Alergy and Anaphylaxis Network) sponsorluğunda yapılan toplantıda anafilaksi tanımı için bir uzlaşma raporu oluşturulmuştur (19). Bu tanıma göre, aşağıdaki 3 ölçütten herhangi biri varsa anafilaksi olarak tanımlanır.

1. Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların akut başlaması ve aşağıdakilerden en az bir tanesi
 - a. Solunum sıkıntısı (dispne, hışıltı-bronkospazm, stridor, PEF (peak expiratory flow) azalması, hipoksemi)
 - b. Kan basıncı düşmesi veya son organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (kollaps, senkop, inkontinans)
2. Hastanın olası bir allejene maruz kalmasından hemen sonra aşağıdakilerden en az ikisinin oluşması:
 - a. Deri, mukoza veya her ikisini birden ilgilendiren ürtiker, kaşınma, dudak, dil ve uvula şişmesi gibi semptomların aniden başlaması
 - b. Solunum sıkıntısı (dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
 - c. Kan basıncı düşmesi veya son organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)
 - d. Gastrointestinal semptomlar (kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)
3. Hasta için bilinen bir alerjene maruz kalınmasından hemen sonra kan basıncı düşmesi
 - a. **Bebek ve çocuklar:** Düşük sistolik basınç veya sistolik basınçta %30'dan fazla düşme
 - b. **Yetişkinler:** 90 mm Hg'dan düşük sistolik kan basıncı veya o kişinin kan basıncının normalinden %30 veya daha fazla düşme

Hipotansiyon sınırları: Bir ay -1 yaş arasında < 70 mmHg, 1-10 yaş arasında 70+(2xyaş) mmHg, 11-17 yaş arasında <90 mm Hg

Anafilaksi semptomları kaybolduktan sonra 1-72 saat içinde yineleyebilir. Bifazik reaksiyon olarak adlandırılan bu durumun %90'ı 4-12 saat içinde olur ve sıklığı %1-20 arasındadır. Adrenalin enjeksiyonunun geç yapılması sıklığını artırır. Başlangıçta hipotansiyon ve hava yolu obstrüksiyonu olmadan da gelişebilir (20,21).

Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri anafilaksi tanısında sınırlı bir öneme sahiptir. Serum triptaz, plazma histamin ve 24 saatlik idrarda histamin metabolitlerinin ölçülmesi şüpheli durumlarda tanıya yardımcı olabilir. Plazma histamin düzeyinin 5-10 dakikada yükselip, 30-60 dakikada normale dönmesi nedeniyle pratikte kullanımı sınırlıdır. İdrarda histamin metabolit düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Serum triptazı ise, anafilaksin başlangıcından sonraki 60-90 dakika içinde en yüksek değerlere ulaşır 5 saat yüksek kalır (22). Ancak bu tetkiklerin hastane ortamında saptanan olgularda işe yarayabileceği, anafilaksi tanısının esas olarak klinik olarak konulabileceği unutulmamalıdır.

Ayırıcı Tanı

Anafilaksin tanısı dramatik seyri nedeni ile klinik olarak kolayca konulabilir. Ürtiker ve anjiyoödem olmaksızın ani gelişen kollaps durumunda diğer tanılar da düşünülmelidir. Bunlar arasında en yaygın olanı vazovagal senkopdur. Vazovagal senkopta solukluk ve terleme senkop öncesi bulantıya eşlik eden en yaygın semptomlardır. Bu

Tablo 2. Anafilakside görülme sıklığına göre belirti ve bulgular

Deri	Kaşınma, kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem
Solunum Sistemi	Stridor, hışıltı, öksürük, dispne, hipoksi ve solunum yetmezliği
Gastrointestinal Sistem	Disfaji, abdominal kramp, bulantı, kusma, ishal
Kardiyovasküler Sistem	Aritmi, vasküler kollaps, hipotansiyon, şok
Nörolojik Sistem	Baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, konvülsiyon, konfüzyon, şuur kaybı, çift görme, oryantasyon bozukluğu
Diğer bulgular	Terleme, gayta ve idrar inkontinansı, ölüm

Tablo 3. Anafilaksi ayırıcı tanısı

Vazovagal senkop
Hereditör anjiödem
Polen besin alerjisi sendromu
Postprandial sendromlar, restoran sendromları
Sistemik mastositoz
Ürtikerya pigmentosa
Rüptüre hidatik kist
Akut jeneralize ürtiker
Astım atak
Panik atak
Yabancı cisim aspirasyonu
Pulmoner emboli
Miyokard infarktüsü
Kardiak arrest

tabloda kaşıntı ve siyanoz yotur. Dispne gözlenmez, kan basıncı semptomimetik ajanlar verilmeksizin, pozisyon verilmesiyle düzeltilebilir. Hereditör anjiödem, abdominal ağrıya eşlik eden laringeal ödem olduğu zaman düşünülmelidir. Fakat hereditör anjiödemin başlangıcı yavaştır ve sıklıkla aile öyküsü pozitifdir.

Polen besin alerjisi sendromu; bitkilerdeki çeşitli proteinlerin sebze ve meyve proteinleri ile çapraz reaksiyon vermesi sonucu oluşur. Çoğu kez, önce polen alerjisi gelişir ve takiben çapraz alerjiler gelir. Besin alımından sonra dudak, dil, damak, boğaz ve kulaklarda kaşıntı, şişlik,

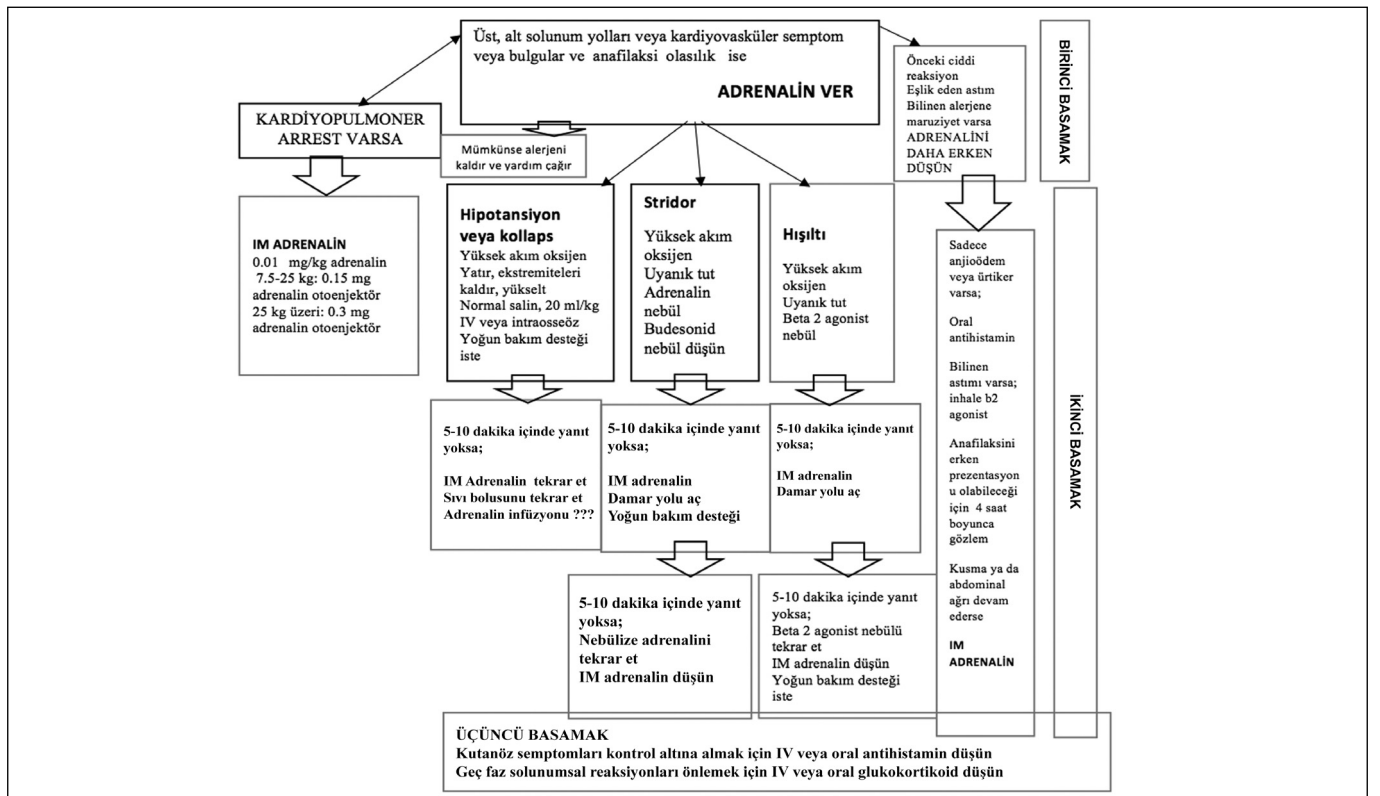
karıncalanma ve kızarıklık olur. Anafilaksiye benzeyen postprandial sendromlar monosodyum glutamat, sülfiter veya histaminin neden olduğu "restoran sendromlarıdır". Besinlerle alınan monosodyum glutamat göğüs ağrısı, yüzde yanma, kızarma, parestezi, terleme, baş ağrısı, çarpıntı, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Çocuklarda ise titreme, irritabilite, çılglık atma ve deliryum gözlenebilir. Sistemik mastositoz, ürtikerya pigmentosa, bazı lösemiler ve rüptüre hidatik kistler gibi fazla miktarda histamin salınımına neden olan hastalıklar da anafilaksiyi taklit edebilir.

Anafilaksinin ayırıcı tanısında pek çok neden bulunmasına karşın, sık karıştığı durumlar arasında akut jeneralize ürtiker, akut astım atağı, panik atak, yabancı cisim aspirasyonu, kardiyovasküler hastalıklar (myokard infarktüsü, pulmoner emboli) ve nörolojik hastalıklar (nöbet, inme) da bulunmaktadır (Tablo 3) (23,24).

Tedavi

Anafilaksi, acil tedavi gerektiren bir durumdur. Öncelikle, hastanın vital bulgular yönünden değerlendirilmesi, solunum yolunun açılması ve bacakları yukarda olacak şekilde sırtüstü yatırılması gerekir. Anafilaksi yönetimindeki algoritma şekil 1'de, tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları tablo 4'te özetlenmiştir.

Tedavide verilmesi gereken ilk ilaç adrenalindir.

**Şekil 1.** Anafilaksi yönetiminin algoritması

Tablo 4. Anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

Adrenalin	1/1000, 0.01 mg/kg veya 0.1-0.3 ml IM (çocuk) 0,1 ml 1/1000 adrenalin 10 ml dilüe edilerek IV 1/1000, 0.3-0.5 ml IM (erişkin)
Difenhidramin	12.5-25 mg PO, IM veya IV (çocuk) 25-50 mg IM veya IV (erişkin)
Ranitidin, simetidin	4 mg/kg simetidin IV 1 mg/kg ranitidin IV
Hidrokortizon	10-100 mg IV (çocuk) 30-60 mg prednizon 100 mg- 1 gram IV veya IM (erişkin)
İnhale beta-agonist	0.15 mg/kg (çocuk), 0.25-0.5 ml (erişkin)
Kristalloidler, ringer laktat, kolloidler	İlk saatte 30 ml/kg ,500 ml hızlıca verilir ardından yavaş infüzyon
Dopamin	2-20 µg/kg/dakika (400 mg %5 dekstroz içinde) IV infüzyon
Beta-bloker kullanan hastalarda uygulanabilecek ilaçlar Atropin sülfat Glukagon	0.3-0.5 mg IV (toplam 2 mg'a kadar) Başlangıçta 1-5 mg IV, takiben 5-15 µg/dakika

KORUNMA

Her hastada dikkatli bir öykü alınmalıdır.

Düzenli kullandığı bir ilaç ve ilaç alerjisi sorgulanmalıdır.

İlaç kullanılması gerekiyorsa çapraz reaksiyon vermeyen ilaçlar tercih edilmelidir.

Hastalar duyarlı oldukları besin ve ilaçla çapraz reaksiyon veren maddeler hakkında bilgilendirilmelidir.

Anafilaksi geçiren hastalara bilinen veya şüpheli tetikleyicilerden kaçınma hakkında eğitim verilmelidir.

Hastalar yanlarında anafilaksi tanıtım kartları ve anafilaksisi olduğunu belirten kolye, bilezik taşınmalıdır.

Okulda öğretmenlerin ve hastanın sınıf arkadaşlarının sorumlu ajanlar yönünden uyarılmaları da riskin azaltılması bakımından önemlidir.

Anafilaksi geçiren hastalar taburcu edilmeden önce adrenalin otoenjektör yazılmalı ve eğitimi verilmelidir.

1. Adrenalin dozu 0.01 mg/kg olup (maksimum doz 0.3 mg) vastus lateralise intramuskuler yolla yapılmalıdır. Hastada semptomlar devam ettiği sürece adrenalin 10-15 dakika ara ile iki kere daha verilebilir.
2. Damar yolu açılır ve intravenöz (IV) sıvı (serum fizyolojik) başlanır (10 ml/kg 10 dakika içinde)
3. Adrenalinden sonra oral, intramuskuler veya IV yollardan H1 antihistamin (difenhidramin 1 mg/kg, maksimum 50 mg) verilir. Gerektiğinde bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanır.
4. Bronkospazm bulguları varsa 2,5-5 mg salbutamol nebulizer ile, nebulizer yoksa salbutamol inhaler 4 puf verilir. Gerekirse bu doz 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlanabilir.
5. Ranitidin 1 mg/kg (maksimum 50 mg) damar yoluyla verilir.
6. Metilprednizolon 2 mg/kg (maksimum 50 mg) IV yolla verilir, bu doz gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır.
Beta bloker kullanım öyküsü varsa glukagon 1-5 mg IV verilmelidir (10).

Kaynaklar

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
2. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *British Medical Journal* 2003;327:1142-3.
3. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2006;117: 470-5.
6. Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, et al. Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2005;28:547-556
7. Kris G McGrath. Anaphylaxis. Leslie C Grammer, Paul A Gre-

- enberger (eds). *Patterson's Allergic Diseases (sixth ed)*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2002; 415-435.
8. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
 9. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter:2010 Update. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2010; 126:477-480.
 10. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:47-55.
 11. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:15-21.
 12. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106:762-766.
 13. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2006;117:367-377.
 14. Simons FE, Arduzzo LR, Biló MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
 15. Santos AF, Lack G. Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:698-706.
 16. Webb L, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006;97:39-43.
 17. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994;69:16-23.
 18. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691-698.
 19. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report –second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-80.
 20. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2001;66:1-14.
 21. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, ed. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed China. Elsevier, 2009;1027-49.
 22. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991;75:945-9.
 23. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:161-81
 24. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284-92.