

# BÖLÜM 38

## ANAFİLAKSİ

Serhat YASLIKAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlarında, Fransız fizyolog Charles Richet, Paul Portier ile birlikte ürtikere neden olan ve Physalia özlerinden elde edilen hipnotoksin üzerine bir araştırma yaptı (1). Neptün adlı köpek üzerinde önemli bir dizi deney yapıldı, burada ilk toksin enjeksiyonunu 22 gün sonra ikinci bir enjeksiyon izledi. İkinci enjeksiyondan birkaç dakika sonra, Neptün nefesi kesilmeye, hırıltılı solumaya ve kanlı kusmayla yere yığılmaya başladı ve 25 dakika içinde öldü. Richet, profilaksinin aksine durumu “anafilaksi” olarak adlandırdı ve bu çalışması için 1913’te Nobel Tıp Ödülü’ne layık görüldü (2).

Anafilaksi çeşitli tetikleyici ve koşullara bağlı ortaya çıkabilen dakikalar ve saatler içinde gelişebilen, birden fazla organ sistemini etkileyen ve ölümcül olabilen en şiddetli sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (3). Tarihsel olarak, anafilaksinin tanımı ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte mevcut fikir birliği, anafilaksinin, tedavi edilmediği takdirde ölüme neden olabilecek hızlı başlangıçlı şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu yönündedir (4). Genellikle cilt değişikliklerinin hızlı ilerlemesi ve yaşamı tehdit eden hava yolu, solunum veya kardiyovasküler bozulma veya bu üç özelliğin herhangi bir kombinasyonunun gelişimi vardır.

Yakın tarihli Uluslararası Anafilaksi Uzlaşısı anafilaksiyi “hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen ciddi, genelleştirilmiş veya sistemik, alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonu” olarak tanımlamıştır (5,6).

### EPİDEMİYOLOJİ

Literatürde bildirilen prevalans oranları değişkenlik göstermektedir ve yanlış tanı konması, eksik bildirim ve yanlış klinik kodlama nedeniyle tahminler

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD., dr.yaslikaya@gmail.com

her zaman doğru olmayabilir. Avrupa'da anafilaksi epidemiyolojisinin sistematik bir incelemesinde, tüm nedenlere bağlı anafilaksi insidans oranları yıllık 100.000 kişide 1.5 ila 7.9 arasında bulunmuştur. Bu veriler, popülasyonun tahmini %0,3'ünün yaşamlarının bir noktasında anafilaksi yaşadığını ve tetikleyiciler içerisinde en sık olarak gıda, ilaç, böcek zehiri ve lateksin olduğunu göstermiştir (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 ve 2016 yılları arasında anafilaksi insidansının yıllık 1.000 kişide 2.1 olduğu ve anafilaktik reaksiyonların dörtte birinin 17 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü belirtilmiştir (8) Başka çalışmalar da ise toplumda anafilaksin %0,5-2 oranında görüldüğünü bildirmiştir (9). Prevalansı henüz net olmayan nedenlerle artmaktadır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırma, 15 yıllık bir süre içinde anafilaksi nedeniyle hastaneye yatırılanların sayısında yedi kat artış olduğunu göstermiştir (10). Daha genç yaş gruplarında gıda kaynaklı anafilaksi prevalansı orantısız bir şekilde artmıştır. Avustralya'da yapılan bir araştırma, 0-4 yaş arası çocuklarda 10 yıllık bir süre içinde gıda aracılı anafilaksi nedeniyle hastaneye başvurularda beş kat artış saptamıştır (11). Yine anafilaksi nedeni ile hastaneye başvuruların yıldan yıla arttığı ve bu başvuruların çoğunun kadın ağırlıklı olduğu gösterilmiştir (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde anafilaksiye bağlı ölümlerin yıllık doğrulanmış sayısı 186 ile 225 arasında değişmektedir. Ortalama ölüm oranı %0,3'tür ve hastaların çoğunu hastaneye yatış yapılanlar oluşturmaktadır (8). Jeppesen ve ark. (12) Danimarka'da ulusal bilgi bankasını kullanarak anafilaksi geçirmiş 6707 hastayı değerlendirdiklerinde hastaların %65'inin yatırılarak tedavi edildiğini, %15'inde yoğun bakım gerekliliğinin olduğunu ve %0,7' sinin ise anafilaksiye bağlı öldüğünü bildirmiştir. Anafilaksiye bağlı ölümlerin ise zaman içerisinde arttığına inanılmaktadır (13,14).

## **PATOFİZYOLOJİ**

Anafilaktik reaksiyonları immünolojik ve immünolojik olmayan (doğrudan aktivasyon) olarak ayırabiliriz. İmmünolojik olan immün globulin E (IgE) aracılı olan ve olmayan olarak ayrılabilir (15). IgE aracılı anafilaksi nedenleri arasında yiyecekler, hava kaynaklı alerjenler, böcek zehirleri, ilaçlar, lateks, hormonlar, seminal sıvı, radyo kontrast maddeler, alfa-gal ve egzersiz-besin birlikteliği sayılabilirken, IgE aracılı olmayan anafilaksi nedenlerinden immün agregatlar, IVIG, aspirin ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve radyo kont-

rast maddeler (IgE aracılı da etki ederler), diyaliz membranları, dekstranlar ve heparin sayılabilir. Non immünolojik anafilakside ise sıcak ya da soğuk gibi fiziksel etkenler ve mast hücre aktivasyon sendromundan bahsedilebilir. Ayrıca idiyopatik anafilaksi de görülebilir (16).

Anafilaksi vakalarının çoğu, belirli bir alerjene karşı antikorların mast hücrelerini ve bazofilleri aktive ederek degranülasyonu tetiklemesi ve çok çeşitli kimyasal araçların ortaya çıkması sonucu gelişir. İmmün olmayan anafilaksi ise, mast ve bazofil hücreleri reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu veya kompleman aracılı aktivasyon ile oluşur. İki tip arasındaki ayrım klinik olarak mümkün olmakla birlikte tedavi her ikisi için de aynıdır (15).

Geleneksel yola, T hücreleri, IL-4 ve 5 gibi sitokinler, B-hücresi IgE üretimi ve ardından mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne IgE-antijen kompleksinin çapraz bağlanması aracılık eder. IgG immün kompleksleri, kompleman ürünleri, nöropeptidler, opiyatlar ve radyo kontrast maddeler dahil olmak üzere diğer tetikleyiciler yoluyla da IgE'ye bağımlı olmayan bir şekilde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu meydana gelebilir. İmmünolojik olmayan direkt aktivasyonda tetikleyiciler, mast hücresi ve bazofil degranülasyonu ile sonuçlanan bir sinyal kaskadının meydana gelmesine neden olurlar. Mediatörlerin ortaya çıkması kapiller kaçağa, inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve kardiyopulmoner sekellerin oluşmasına neden olur. Seçilmiş durumlarda, kinin yolunun aktivasyonu, kontamine Çin heparinine verilen reaksiyonlarda açıklandığı gibi, vasküler sızıntının mast hücresinden bağımsız aktivasyonuna yol açabilir. Anafilaksi, patofizyolojik süreçleri büyütebilen diğer enflamatuvar yolların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunlar arasında kompleman, kallikrein-kinin ve pıhtılaşma yollarını sayılabilir (16).

## **TEŞHİS**

Anafilaksi farklı durumlara göre çeşitli şiddetteki çok sayıda semptomla ortaya çıkabilir. Bu nedenle tanı, semptomların hızlı ilerlemesiyle birlikte tipik klinik özellikler ve genellikle bir önceki tetikleyici öyküsüyle konur. Anafilaksi hafif ya da orta bir alerjik reaksiyondan ani bir şekilde ortaya çıkıp iki veya daha fazla organ sistemini tutması, dilin şişmesi, boğazda şişme veya sıkışma, hırıltı, ani kalıcı öksürük, karın ağrısı, kusma ve hipotansiyon gibi bulgularla ayırt edilir. Bununla birlikte, klinik tablo bireysel aşırı duyarlılığa, tetikleme- nin dozuna ve yoluna ve ayrıca astım varlığı gibi bireysel özelliklere bağlı ola-

rak önemli ölçüde değişebilir. Anafilaksi, bilinen bir alerjene maruz kaldıktan sonra hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps durumunda kardiyovasküler sistemin izole tutulumu ile de teşhis edilebilir (4,17).

Anafilaksi teşhisi şu durumlarda konulur; Mukokutanöz tutulum (kaşıntı, kızarma, ürtiker, anjiyoödem) ile birlikte ve solunumsal komplikasyonların (hırıltı, stridor, hipoksemi/siyanoz) veya hipotansiyon veya uç organ hasarının (ensefalopati, böbrek hasarı vb.) olması ya da mukokutanöz tutulum, solunumsal sıkıntısı, düşük kan basıncı ve bu nedenle ortaya çıkan bozukluklar ve gastrointestinal semptomlardan (örneğin karın krampları, kusma) en az ikisinin olması veya alerjen maruziyetine bağlı ani olarak kan basıncının düşmesi (erişkinlerde 90 mm Hg'den düşük sistolik kan basıncı veya başlangıca göre %30 veya daha fazla düşüş; bebekler ve çocuklarda yaşa özgü düşük sistolik kan basıncı veya sistolik kan basıncında %30 veya daha fazla düşüş) durumlarında anafilaksi tanısı konabilir (4).

## **AYIRICI TANI**

Birçok durum anafilaksiyi taklit edebilir veya alerjiye benzeyen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sistemik belirtilere eşlik edebilir. Dikkat gerektiren önemli bozukluklar arasında Flushing sendromu (otonomik epilepsi, karsinoid, tiroid medüller karsinomu, perimenopozal sıcak basması, kırmızı adam sendromu vb.), hipotansiyon (kardiyojenik şok, hipovolemik şok, septik şok, vazovagal reaksiyon), hırıltılı solunum veya stridor ile solunum sıkıntısı (yabancı cisim aspirasyonu, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, vokal kord disfonksiyon sendromu) ve diğer anksiyete, panik atak, kalıtsal anjiyoödem, aşırı histamin üretimi olan lösemi, sistemik mastositoz, skombroid balık zehirlenmesi ve sülfid alımı sayılabilir (18).

## **TEDAVİ**

Anafilaksinin akut tedavisinde ve yönetiminde ilk kullanılacak ilaç adrenalin dir ve hayat kurtarıcıdır. Anafilaksidede diğer hızla yapılacak olan anafilaksinin tetikleyicisi biliniyorsa kişiden uzaklaştırmaktır. Hastanın ayaktan, acil serviste, ameliyathanede veya hastane ortamında tedavi edilip edilmediğine bakılmaksızın, başlangıç yönetim ilkeleri aynıdır. Respiratuar semptomları olan hastalara mutlaka oksijen verilmeli solunum desteği sağlanmalıdır. Daha şiddetli kardiyorespiratuar komplikasyonları olan hastalar yoğun bakım üni-

tesinde tedavi edilmelidir (2,5,19-21,22). İlk tedavi vastus lateralis kasının orta kısmına 0,3-0,5 mg adrenalin (1:1,000) yapılmasıdır. Bunun her 5 ila 15 dakikada bir tekrarlanması gerekebilir (5,15,23,24). Potansiyel tetikleyici antijenin çıkarılması, hastayı supin pozisyona getirme, dolaşım hava yolu ve solunumun hızlıca değerlendirilmesi önemlidir (20,24,25,26). Solunum sıkıntısı durumunda hasta rahat bir pozisyona getirilmeli ve kısıtlayıcı giysiler çıkarılması veya gevşetilmelidir. Kısa etkili bir  $\beta_2$  agonist bronkodilatör (albuterol), semptomatik rahatlama sağlanana kadar her 2 ila 4 saatte bir inhalasyonla 2.5 veya 5 mg olarak uygulanmalıdır. İntravenöz damar yolu büyük çaplı kateterler ve mümkün olduğunca hızlı uygulanan sıvılar kullanılarak oluşturulmalıdır. Kemik içi erişim kabul edilebilir bir alternatiftir.

Antihistaminikler (antagonistler H1 ve H2) ve ayrıca kortikosteroidler yardımcı tedaviler olarak kabul edilir; bazı klavuzlar onları "isteğe bağlı" terapi olarak görür. Bu tedavilerin uygulanması, epinefrin uygulamasını asla geciktirmemelidir (20,23,24,27). Anafilaksi sırasında uygulanacak ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

<b>Tablo 1. Anafilakside uygulanan ilaçlar ve uygulama yöntemleri</b>				
<b>İlaç ismi</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Doz</b>	<b>Verilme yolu</b>	<b>Verilme sıklığı</b>
Adrenalin	1:1,000 (1 mg/mL) 1:10,000 (0.1mg/mL)	0.01 mg/kg 0.3 -0.5 mg 0.01 mg/kg 0.5-1.0 mg (5-10 mL)	IM IV	Her 5-15 dk.
Vazopressin	-	0.04 U	IV	Dakikada bir
Norepinefrin	-	0.02-1 mcg/kg	IV	Dakikada bir
Dopamin	-	1-50 mcg/kg	IV	Dakikada bir
Albuterol	2.5 mg 2.5 mg/3 Ml (nebul) 5 mg/3 Ml (nebul)	1-2 püskürtme (2.5-5 mg) 3 Ml 3 Ml	İnhalasyon	2-4 saatte bir
Glukagon	-	3-10 mg 0.05-0.1 mg/ kg/h	IV(yavaş infüzyon)	Bir kez devamlı
Difenhidramin	-	25-50 mg	IV	Bir kez
Hidrokortizon	-	100 mg	IV	8 saatte bir
Prednizolon	-	1-2 mg/kg	IV	Bir kez

## **Solunum Komplikasyonlarının Yönetimi**

Solunum yetmezliği gelişme olasılığı yüksek olan, obstrüksiyon orofarengeal veya larengeal ödem kanıtı bulunan hastalarda, en ideal hava yolu araçlarıyla hızlı endotrakeal entübasyona yapılmalıdır (ideal olarak hastanın hala spontan solunumu varken) (19). Bu tür hastalarda larengeal ödemden şüpheleniliyorsa uyanırken fiberoptik entübasyon kullanılabilir. Krikotirotomi veya trakeotomi gibi bir cerrahinin yapılması son çare olmalı, ancak önemli üst solunum yolu tıkanıklığı durumlarında olduğu gibi gerekliyse ertelenmemelidir. Laringeal ödemi azaltmak ve entübasyonu kolaylaştırmak için nebulizer ile rasemik epinefrin uygulanabilir (20).

## **İnatçı Hipotansiyon**

Hacim resüsitasyonuna (30 mL/kg) izotonik kristalloid sıvı ile çoklu, geniş çaplı (20 gauge) anjiyokaterler aracılığıyla hemen başlanmalıdır, bundan sonra kolloid solüsyonlarla takviye önerilmiştir (20,23,24,27). Beta bloker kullanan hastalarda refrakter şok sırasında glukagon uygulanabilir. Glukagon, adenil siklazı doğrudan aktive ederek, pozitif inotropi, bronkodilatasyon ve vazokonstriksiyon üreten  $\beta_2$  adrenerjik reseptörünü bertaraf eder (23). Glukagon, yetişkinde 3 ila 10 mg dozlarda yavaş olarak IV yolla ve ardından IV infüzyonla 0,05 ila 0,1 mg/kg/saat uygulanabilir (28).

## **ANAFİLAKSİ SONRASI ÖNLEMLER**

Anafilaksi riski taşıyan tüm hastalara, epinefrinin uygun şekilde uygulanması da dahil olmak üzere, bir anafilaksi epizodunun nasıl yönetileceği konusunda talimat veren bir eylem planı sağlanmalıdır (20,24). Eylem planı, doğrulanmış alerjenlerin dokümantasyonunu, anafilaksinin belirti ve semptomlarını, birinci basamak tedavi olarak epinefrine vurgu yapmayı, ilk yardım müdahalesini içermelidir. Epinefrin otomatik enjektörleri doğru kullanıldığında güvenlidir. Kılavuzlar, anafilaktik reaksiyon teşhisi konan tüm hastalara otomatik enjektör reçete edilmesini önermektedir. Epinefrin enjektörlerinin hemen her zaman kullanıma hazır halde olması gerektiğinin eğitimi hastaya verilmelidir.

Bir klinisyen eğitim vermek için kendini yetersiz hissediyorsa veya anafilaksiye neden olan ajan doğrulanamıyorsa bir alerji uzmanına sevk uygundur (20,24). Alerji uzmanları ayrıntılı bir hasta öyküsü almalı, ek ayakta tedavi testlerini koordine etmeli, ek alerjen önleme danışmanlığı sunmalı ve hastaya tıbbi uyarı belgesi veya alerji kimliği sağlamalıdır.

## SONUÇ

Anafilaksi dakikalar ve saatler içinde aniden gelişen ve hayatı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Akut tedavisinde kullanılması gereken ilk ilaç adrenalindir. Anafilaksiyi tetikleyen etkenlerden hasta uzaklaştırılmalı, hastaya solunum desteği sağlanmalıdır. Anafilaksinin tekrar edebileceği unutulmamalı hastalara kişisel olarak kullanabilecekleri adrenalin enjektörleri reçete edilmeli ve bu enjektörleri sürekli olarak hazır şekilde yanlarında taşımaları gerektiği anlatılmalıdır. Ayrıca hastaların bir alerji uzmanına yönlendirilmeleri de uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. Novartis Found Symp. 2004;257:6-16.
2. Ghably J, Saleh H, Vyas H, et al. Paul Ehrlich's mastzellen: a historical perspective of relevant developments in mast cell biology. Methods Mol Biol. 2015;1220:3-10. doi:10.1007/978-1-4939-1568-2\_1
3. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Anaphylaxis: Assessment to Confirm an Anaphylactic Episode and the Decision to Refer After Emergency Treatment for a Suspected Anaphylactic Episode. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). 2011:1e95.
4. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report e Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391e7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
5. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2014;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9
6. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(2):321-33. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012
7. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013;68(11):1353-61. doi: 10.1111/all.12272
8. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(4): 1075-1083. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029
9. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, 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(5):596e602. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
10. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Time trends in allergic disorders in the UK. Thorax.2007;62(1):91-96. doi: 10.1136/thx.2004.038844
11. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalisations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia 1993-1994 to 2004-2005. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):878-884. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040

12. Jeppesen AN, Christiansen CF, Froslev T, et al. Hospitalization rates and prognosis of patients with anaphylactic shock in Denmark from 1995 through 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1143-1147. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.027
13. Shen Y, Li L, Grant J, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (US) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004-2006. *Forensic Sci Int.* 2009;186(1-3):1-5. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.12.007
14. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-442. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.049
15. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al.; World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4(2): 13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c
16. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest.* 2018;153(2):528-543. doi:10.1016/j.chest.2017.07.033
17. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Acute management of anaphylaxis. (Accessed September 18, 2022. [https:// www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines](https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines))
18. Tang AW. A practical guide to anaphylaxis [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2004 Mar 1;69(5):1049]. *Am Fam Physician.* 2003;68(7):1325-1332.
19. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017;45(4):725-735. doi: 10.1097/CCM.0000000000002281
20. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599-608. doi: 10.1016/j.anai.2014.10.007
21. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: underdiagnosed, underreported, and undertreated. *Am J Med.* 2014;127(1): S1-S5. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.007
22. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp.* 2004;257:6-16.
23. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
24. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5): 341-384. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.019
25. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):451-452. doi: 10.1067/mai.2003.1614.
26. Commins SP. Outpatient emergencies: anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):521-536. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.003
27. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-1045. doi: 10.1111/all.12437
28. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on betablockers. *Emerg Med J.* 2005;22(4):272-273. doi: 10.1136/emj.2005.023507