

Khảo sát một số yếu tố liên quan đến mức độ nặng và kết quả điều trị ban đầu phản vệ

Survey of some factors related to the severity and initial treatment outcomes of anaphylaxis

Đỗ Thanh Hòa, Lê Đức Duẩn và Lê Xuân Dương*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát một số yếu tố liên quan đến mức độ nặng và kết quả điều trị ban đầu phản vệ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 203 bệnh nhân chẩn đoán phản vệ tại Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2021-2023. Thu thập các đặc điểm lâm sàng và điều trị. Đánh giá mối liên quan mức độ nặng phản vệ với các yếu tố liên quan và các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị ban đầu ở bệnh nhân phản vệ. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 45,6 (năm), nữ giới chiếm 61,6%. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ nặng của phản vệ với các nguyên nhân: Thuốc ($p=0,235$), thức ăn ($p=0,082$), côn trùng ($p=0,154$) và nguyên nhân khác ($p=0,143$). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ nặng của phản vệ và đường vào của dị nguyên: Truyền tĩnh mạch ($p=0,107$); tiêm bắp ($p=0,566$); hô hấp ($p=1,00$); tiêu hóa ($p=0,071$), côn trùng đốt ($p=0,253$) và qua da ($p=0,570$). Kết quả điều trị ban đầu kém liên quan với thời gian bắt đầu tiêm adrenalin từ khi khởi phát triệu chứng > 30 phút (OR = 1,54; 95% CI: 1,17-2,04) và sử dụng adrenalin > 2 liều (OR = 16,7; 95% CI: 1,11-253,71). **Kết luận:** Mức độ nặng phản vệ không phụ thuộc vào nguyên nhân và đường vào của dị nguyên gây phản vệ. Kết quả điều trị ban đầu kém liên quan với thời gian bắt đầu dùng adrenalin muộn và sử dụng adrenalin > 2 liều.

Từ khóa: Phản vệ, mức độ nặng, kết quả điều trị.

Summary

Objective: Survey of some factors related to the severity and initial treatment outcomes of anaphylaxis. **Subject and method:** A retrospective cross-sectional descriptive study of 203 patients diagnosed with anaphylaxis at the Emergency Department - 108 Military Central Hospital from 2021 to 2023. Collecting clinical characteristics and treatment trait. Evaluating the relationship of anaphylaxis severity with related factors and predictors of poor initial treatment outcomes. **Result:** Anaphylactic patients with a mean age of 45.59 (years), women accounted for 61.6%. No statistically significant relationship was found between the severity of anaphylaxis and the following causes: Drugs ($p=0.235$), food ($p=0.082$), insects ($p=0.154$) and other causes ($p=0.143$). There was no statistically significant relationship between the severity of anaphylaxis and the allergen entry route: Intravenous infusion ($p=0.107$); intramuscular injection ($p=0.566$); respiratory ($p=1.00$); ingestion ($p=0.071$), insect bites ($p=0.253$) and skin ($p=0.570$). Poor initial treatment outcomes were associated with time to start adrenaline injection from symptom onset > 30 minutes (OR = 1.54; 95% CI: 1.17-2.04) and adrenaline use

Ngày nhận bài: 5/10/2024, ngày chấp nhận đăng: 31/10/2024

* Tác giả liên hệ: duongicu108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

more than 2 dose (OR = 16.7; 95% CI: 1.11- 253.71). *Conclusion:* The severity of anaphylaxis did not depend on the cause and the route of entry of the allergen causing anaphylaxis. Poor initial treatment outcomes were associated with late initiation of adrenaline and use more than two doses of adrenaline.

Keywords: Anaphylaxis, severity, treatment outcomes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phản vệ là tình trạng dị ứng đặc biệt nghiêm trọng có thể đe dọa đến tính mạng nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Phản vệ từ mức độ nhẹ có thể diễn biến nhanh chóng thành phản vệ nặng đặc trưng bởi tắc nghẽn đường thở, hô hấp và/hoặc tuần hoàn đe dọa tính mạng mà có thể xảy ra mà không có biểu hiện đặc trưng tại da hoặc biểu hiện của sốc phản vệ¹. Tỷ lệ mắc phản vệ tăng liên tục trong 20 năm qua và có thể để lại những ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và gia đình của người bệnh. Việc xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao, kết quả tiên lượng kém để điều trị hợp lý phản vệ có thể làm giảm gánh nặng kinh tế-xã hội của tình trạng này. Trên Thế giới và Việt Nam đã có một số nghiên cứu đã đánh giá mối liên quan một số yếu tố làm gia tăng mức độ nặng phản vệ². Để có thêm cơ sở khoa học, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát một số yếu tố liên quan đến mức độ nặng và kết quả điều trị bệnh nhân phản vệ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Gồm 203 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, điều trị tại Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2021-2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được chẩn đoán phản vệ theo tiêu chuẩn của thông tư 51 ngày 29/12/2017 về dự phòng, chẩn đoán và điều trị phản vệ của Bộ Y tế³. Theo 3 bệnh cảnh lâm sàng có thể gặp. Bệnh cảnh 1: Xuất hiện các triệu chứng da, niêm mạc kèm triệu chứng hô hấp hoặc tim mạch. Bệnh cảnh 2: Xuất hiện 2/4 nhóm triệu chứng (da niêm mạc, hô hấp, tim mạch và tiêu hóa). Bệnh cảnh 3: Tụt huyết áp sau khi tiếp xúc với dị nguyên nghi ngờ sau vài giây đến vài giờ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Tất cả các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tương tự phản vệ nhưng do các nguyên nhân khác như sốc, đột quỵ, các bệnh hô hấp (hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính...), mê say, cơn bão giáp, hạ đường máu, ngộ độc thuốc tê.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang.

Cách thức tiến hành:

Thu thập các thông tin tuổi, giới, nguyên nhân phản vệ, đường vào của dị nguyên, các triệu chứng phản vệ ban đầu, mức độ nặng của phản vệ, một số đặc điểm điều trị, kết quả điều trị ban đầu (Hồi phục hoàn toàn: Các triệu chứng hết nhanh sau khi dùng thuốc; Hồi phục kém: Các triệu chứng còn dai dẳng, không hết khi điều trị liều đầu adrenalin hoặc cần phải nhập viện, theo dõi và điều trị tích cực).

Xác định mối liên quan giữa mức độ nặng phản vệ với nguyên nhân gây phản vệ, đường vào của dị nguyên. Xác định một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ban đầu: Thời gian bắt đầu tiêm adrenalin từ khi khởi phát triệu chứng > 30 phút và liều dùng adrenalin > 2 liều; tuổi ≥ 60 năm; nữ giới.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Cỡ mẫu toàn bộ, cách chọn mẫu thuận tiện.

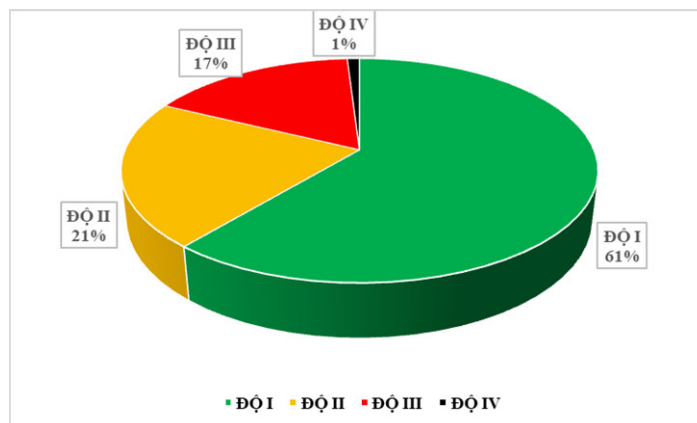
Phân tích số liệu: Các biến số định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) với biến không phân phối chuẩn. Các biến định tính trình bày dưới dạng số lượng (tỉ lệ %). Kiểm định mối liên quan sử dụng kiểm định χ^2 hoặc Fisher's exact test với biến phân loại. Phân tích tương quan thứ hạng sử dụng kiểm định Spearman. Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố liên quan đến kết quả phục hồi. Giá trị p 2 phía < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê. Xử lý số liệu sử dụng phần mềm SPSS 22.0 (IBM).

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 203)

Các đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi: $\bar{X} \pm SD$ (năm)	45,6 $\pm$ 19,5 (Min: 16 - Max: 89)	
Nam/nữ	78/125	38,4/61,6
Các nguyên nhân gây phản vệ		
Thuốc	137	67,5
Thức ăn	54	26,6
Côn trùng	4	2
Khác	8	3,9
Đường vào của dị nguyên		
Tiêu hóa	133	65,4
Tiêm truyền tĩnh mạch	30	14,8
Tiêm bắp	30	14,8
Qua da	5	2,5
Côn trùng đốt	4	2
Hô hấp	1	0,5
Các triệu chứng lâm sàng		
Da niêm mạc	188	92,6
Hô hấp	55	27,1
Tuần hoàn	30	14,8
Tiêu hóa	21	10,3
Thần kinh	11	5,4

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 45,59, trẻ nhất 7 tuổi, cao nhất là 89 tuổi. Nữ chiếm chủ yếu 61,6%. Nguyên nhân gây phản vệ hàng đầu là thuốc (67,5%), sau đó là thức ăn (26,6%). Đường vào của dị nguyên chủ yếu là tiêu hóa (65,4%), sau đó là đường tiêm truyền và tiêm bắp (14,8%). Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu là da niêm mạc (92,6%), sau đó là các triệu chứng hô hấp (27,1%), tuần hoàn (14,8%), tiêu hóa (10,3%), thần kinh (5,4%).



Biểu đồ 1. Mức độ nặng của phản vệ

Nhận xét: Mức độ nhẹ chiếm cao nhất (61,1%), mức độ nặng là 21,1%, mức độ nguy kịch (16,7%) và ngừng tuần hoàn do phản vệ là 1%.

Bảng 2. Mối liên quan mức độ nặng phản vệ và nguyên nhân gây phản vệ (n = 203)

Nguyên nhân	Độ I (n = 124)	Độ II (n = 43)	Độ III (n = 34)	Độ IV (n = 2)	p*
Thuốc	81 (65,3%)	27 (62,8%)	27 (79,4%)	2 (100%)	0,235
Thức ăn	33 (26,6%)	16 (37,2%)	5 (14,7%)	0 (0%)	0,082
Côn trùng	2 (1,6%)	0 (0%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0,154
Khác	8 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,143

*Kiểm định χ^2 và Fisher's exact test

Nhận xét: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ giữa mức độ nặng của phản vệ và các nguyên nhân gây phản vệ.

Bảng 3. Mối liên quan mức độ nặng của phản vệ và đường vào dị nguyên (n = 203)

Đường vào	Độ I (n = 124)	Độ II (n = 43)	Độ III (n = 34)	Độ IV (n = 2)	p*
Tiêm truyền	10 (8,1%)	7 (16,3%)	11 (32,4%)	2 (100%)	0,107
Tiêm bắp	22 (17,7%)	5 (11,6%)	3 (8,8%)	0 (0%)	0,566
Hô hấp	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Đường tiêu hóa	86 (69,4%)	29 (67,4%)	18 (52,9%)	0 (0%)	0,071
Côn trùng đốt	2 (1,6%)	0 (0%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0,253
Qua da	3 (2,4%)	2 (4,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,570

*Kiểm định χ^2 và Fisher's exact test

Nhận xét: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ giữa mức độ nặng của phản vệ với đường vào của dị nguyên.

Bảng 4. Sử dụng adrenalin trong cấp cứu phản vệ (n = 79)

Thông số	($\bar{X} \pm SD$)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thời gian dùng (phút)	20,1 $\pm$ 9,3	5	45
Liều dùng (mg)	1,87 $\pm$ 2,61	0,5	15
Số trường hợp dùng adrenalin	Thời gian dùng trong 30 phút đầu từ khi phản vệ	Thời gian dùng sau 30 phút từ khi phản vệ	
	49 (62%)	30 (38%)	
Số trường hợp dùng adrenalin theo liều (n = 79)	Sử dụng $\leq$ 2 liều	Sử dụng $>$ 2 liều	
	44 (55,7%)	35 (44,3%)	

Nhận xét: Thời gian dùng adrenalin trung bình sau khi phản vệ xảy ra là 20,1 phút, sớm nhất là 5 phút và muộn nhất là 45 phút. Trong đó liều dùng trung bình là 1,87mg, với liều thấp nhất là 0,5mg và cao nhất là 15mg. Dùng sớm adrenalin ($\leq$ 30 phút) là 62% và sau 30 phút là 38%. Dùng $>$ 2 liều adrenalin là 44,3%.

Bảng 5. Kết quả điều trị ban đầu phản vệ (n = 203)

Kết quả	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Hồi phục hoàn toàn	146	71,9
Hồi phục kém	57	28,1

Nhận xét: Bệnh nhân phản vệ sau xử trí cấp cứu ban đầu có 71,9% hồi phục hoàn toàn, còn 28,1% các triệu chứng còn dai dẳng.

Bảng 6. Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố liên quan đến kết quả phục hồi kém

Biến độc lập	OR	95% CI	p
Tuổi ≥ 60 năm	1,081	0,586-1,99	0,403
Giới nữ	0,729	0,391-1,339	0,163
Thời gian bắt đầu tiêm adrenalin từ khi khởi phát triệu chứng > 30 phút	1,54	1,17-2,04	0,002
Sử dụng adrenalin > 2 liều	16,7	1,11-253,71	0,042

Nhận xét: Thời gian bắt đầu tiêm adrenalin từ khi khởi phát triệu chứng > 30 phút (OR = 1,56) và sử dụng adrenalin > 2 liều (OR = 16,7) là các yếu tố nguy cơ của kết quả phục hồi kém có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 203 bệnh nhân phản vệ, có độ tuổi trung bình là 45,59, trong đó chủ yếu là nữ giới chiếm 61,6%. Có rất nhiều nguyên nhân gây phản vệ nhưng hay gặp nhất là thuốc, hóa chất dùng trong chẩn đoán và điều trị, thức ăn, nọc côn trùng... Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nguyên nhân do thuốc chiếm cao nhất (67,5%), sau đó là thức ăn (26,6%), côn trùng đốt (2%) và một số nguyên nhân khác. Vì tính khác biệt giữa các vùng miền nên một số nghiên cứu có kết quả khác như tác giả Ahanchian (2019) báo cáo, tỷ lệ cao nhất do thức ăn 61,4%, thuốc 15,7%, vô căn 5,7%⁴. Trong nhóm nghiên cứu, dị nguyên gây phản vệ đường tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (65,4%), sau đó là tiêm bắp (14,8%), tiêm truyền tĩnh mạch (14,8%), và tỷ lệ nhỏ qua các đường da, hô hấp và côn trùng đốt. Có thể giải thích bởi vì trong nghiên cứu của chúng tôi tác nhân gây phản vệ hàng đầu là các thuốc và thức ăn, thường được sử dụng chủ yếu qua đường ăn uống. Trong các biểu hiện phản vệ trong nghiên

cứu của chúng tôi, thường gặp nhất là các triệu chứng da niêm mạc (92,6%), sau đó là các triệu chứng hô hấp (27,1%), tim mạch (14,8%), tiêu hóa (10,3%) và thần kinh (5,4%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ nặng của phản vệ giảm dần theo thứ tự từ độ I (mức độ nhẹ) là 61,1%, độ II (mức độ nặng) 21,2%, độ III (mức độ nguy kịch) là 16,7% và độ IV là 1%. Báo cáo của Brown, trong 1.125 bệnh nhân phản vệ có 545 trường hợp được phân loại là nhẹ, 441 là mức vừa, là 139 ở mức nặng⁵. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có mối liên quan giữa mức độ nặng của phản vệ với loại dị nguyên, đường vào của dị nguyên ($p > 0,05$). Một số nghiên cứu cho kết quả khác nhau. Nghiên cứu của tác giả Kim (2018) cho thấy các yếu tố nguy cơ mức độ nặng phản vệ là tuổi cao, nam giới và phản vệ do thuốc. Tuy nhiên tác giả cũng nhấn mạnh mức độ nặng của phản vệ được nghiên cứu ít ỏi vì tỷ lệ mắc thấp². Theo tác giả Motosue (2017), nghiên cứu trên 38.695 bệnh nhân phản vệ cho thấy phản vệ do thuốc, tuổi > 65, có bệnh nền tim và phổi là các yếu tố làm tăng mức độ nặng của phản vệ cần phải nhập viện, cần điều trị hồi sức tích cực hoặc đặt ống nội khí quản⁶. Theo báo cáo của tác giả Brown thì cho thấy không cho thấy có bệnh đồng mắc tim mạch hoặc phản vệ do thuốc là yếu tố tiên lượng độc lập mức độ nặng

phản vệ, còn tuổi cao, phản vệ do nọc độc và các nguyên nhân vô căn lại là các yếu tố nguy cơ mức độ nặng⁵. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn nhỏ, tỷ lệ 1 số nguyên nhân gây phản vệ còn thấp. Một khi bệnh nhân tiếp xúc với phản vệ dù đường nào thì cũng xuất hiện biểu hiện nặng ngay từ đầu, và khi người bệnh có bệnh nền khi mắc phản vệ làm bùng phát và làm nặng lên các bệnh nền vì vậy làm gia tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân phản vệ.

Adrenalin là thuốc được lựa chọn tuyệt đối trong điều trị phản vệ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dùng adrenalin kể từ khi phản vệ xảy ra là trung bình là $20,1 \pm 9,3$ phút, với liều dùng trung bình là 1,87mg. Theo khuyến cáo của WAO, liều dùng mỗi lần cho adrenalin là 0,01mg/kg, không quá 0,5mg cho mỗi lần, cách nhau mỗi 5-15 phút¹. Với các bệnh nhân chưa hồi phục tình trạng phản vệ thì cần nhiều hơn 1 liều adrenalin. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sử dụng > 2 liều là 44,3%. Ngoài ra, bệnh nhân được sử dụng adrenalin sớm (trong 30 phút đầu) chiếm 62%. Dùng muộn adrenalin có thể do bệnh nhân đến cấp cứu muộn kể từ khi phản vệ và đôi khi do chẩn đoán ban đầu của bác sĩ cấp cứu chậm trễ do bệnh cảnh tương tự với nhiều bệnh lý khác. Người ta nhận thấy rằng sử dụng chậm adrenalin sau 60-190 phút tương quan với phản vệ pha hai⁷. Vì vậy sử dụng adrenalin càng sớm càng tốt kể từ khi phản vệ xảy ra. Kết quả chính sau xử trí ban đầu phản vệ trong nghiên cứu chúng tôi phần lớn là hồi phục hoàn toàn (71,9%), còn tỷ lệ nhỏ là hồi phục không hoàn toàn (28,1%). Hồi phục không hoàn toàn liên quan đến nhiều yếu tố như: Mức độ nặng phản vệ ban đầu, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như tuổi già hoặc quá trẻ, phụ nữ có thai, có các bệnh lý nền nặng⁸, tổn thương nhiều cơ quan hoặc có các bệnh lý dị ứng⁹. Phản vệ ban đầu nặng còn làm gia tăng tỷ lệ phản vệ pha hai¹⁰. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vì mức độ nặng ban đầu không liên quan đến nguyên nhân và đường vào của dị nguyên nên chúng tôi không phân tích liên quan giữa nguyên nhân và đường vào dị nguyên với kết cục phản vệ.

Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy hồi phục không hoàn toàn còn liên quan đến việc thời điểm sử dụng adrenalin và liều dùng adrenalin. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra thời gian bắt đầu tiêm adrenalin từ khi khởi phát triệu chứng > 30 phút và sử dụng adrenalin > 2 liều là yếu tố nguy cơ của điều trị ban đầu hồi phục kém. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả Alqurashi và CS; việc sử dụng hơn 1 liều adrenalin làm tăng nguy cơ phản vệ nặng và phản vệ pha hai¹¹. Một số nghiên cứu cho thấy thời điểm sử dụng adrenalin trễ 30-60 phút từ khi khởi phát triệu chứng liên quan có ý nghĩa thống kê với việc kết quả hồi phục kém và phản vệ pha hai^{12, 13}; hoặc kết luận từ tác giả Alqaurashi chỉ ra sử dụng muộn làm tăng nguy cơ biến cố nặng ($p=0,01$)¹¹.

V. KẾT LUẬN

Mức độ nặng phản vệ không liên quan có ý nghĩa thống kê với nguyên nhân và đường vào của dị nguyên gây phản vệ. Kết quả hồi phục kém sau điều trị ban đầu liên quan với thời gian dùng adrenalin muộn > 30 phút từ khi khởi phát triệu chứng (OR: 1,54, 95% CI: 1,17-2,04) và liều adrenalin > 2 liều (OR: 16,7, 95% CI: 1,11-253,71).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al (2020) *World allergy organization anaphylaxis guidance 2020*. World Allergy Organ J 13(10): 100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472.
2. Kim SY, Kim MH, Cho YJ (2018) *Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions*. Allergol Int 67(1): 96-102. doi:10.1016/j.alit.2017.05.005.
3. Bộ Y tế (2017) *Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ*. Thông tư 51/2017 BYT.
4. Ahanchian H, Behmanesh F, Azad FJ et al (2018) *A survey of anaphylaxis etiology and treatment*. Med Gas Res 8(4): 129-134. doi:10.4103/2045-9912.248262.
5. Brown SG (2004) *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 114(2):371-376. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.029.

6. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL (2017) *Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014*. J Allergy Clin Immunol Pract 5(1): 171-175. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.013.
7. Pourmand A, Robinson C, Syed W, Mazer-Amirshahi M (2018) *Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management*. Am J Emerg Med 36(8): 1480-1485. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.009.
8. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB et al (2011) *World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. World Allergy Organ J 4(2): 13-37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c.
9. Ye YM, Kim MK, Kang HR et al (2015) *Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in korean adults: a multicenter retrospective case study*. Allergy Asthma Immunol Res 7(1): 22-29. doi:10.4168/aair.2015.7.1.22.
10. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM et al (2013) *Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity*. J Allergy Clin Immunol 132(5): 1141-1149.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.015.
11. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G (2015) *Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 115(3):217-223.e2. doi:10.1016/j.anai.2015.05.013.
12. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al (2020) *Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis*. J Allergy Clin Immunol 145(4): 1082-1123. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.017.
13. Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL (2020) *Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: a prospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol Pract 8(4): 1230-1238. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.027.