



Intravenöz Metilprednizolon Sonrası Anafilâksi Gelişen Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A Case Developing Anaphylaxis After Intravenous Methylprednisolone and Review of the Literature

Öner ÖZDEMİR¹, Hayrunnisa BEKİS BOZKURT²

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department Allergy and Immunology, Sakarya University, Medical Faculty, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatrics, Sakarya University, Medical Faculty, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

ÖZ

Kortikosteroidler anti-alerjik ilaç olarak bilinmesine rağmen; literatürde kortikosteroidlerin nadir allerjik yan etkileri bildirilmektedir. Bu reaksiyonlar basit döküntüden anafilâksiye kadar çeşitlilik göstermektedirler. Burada intravenöz metilprednizolon kullanımından birkaç dakika sonra anafilâksi gelişen bir hasta sunulmaktadır. Sunumumuzla metilprednizolonun anafilâksiye de içeren nadir yan etkilerine karşı klinisyenlerin farkındalığını artırmayı amaçladık. Son bir haftadır dengesiz yürüme, baş ağrısı, bulanık görme, desteksiz oturamama şikâyetleri olan 11 yaşında kız hasta dışarıda bir acil kliniğine başvurmuştu. Özgeçmişinde 2 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu. Genel durumu iyi ve sistem muayeneleri normal bulundu. Nörolojik sistem muayenesinde dengesiz yürüme mevcut olup, Romberg bulgusu ve Babinski refleksi pozitif. Göz muayenesinde bilateral papil ödemi görüldü. Laboratuvar bulgularında; tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon ve rutin biokimya değerleri normaldi. Kraniyal MR psödötümör serebri'yi düşündürdü ve çocuk servisinde intravenöz metilprednizolon puls tedavisi başlandı. Birkaç dakika sonra gövdesinde ve boynunda makülopapüler döküntüler ortaya çıktı; sonra bulantı, takipne, dispne ve taşikardi başladı. Bunun üzerine tip 1 hipersensitivite reaksiyonundan şüphelenilerek infüzyon geçici olarak durdurulmuş ve pediatrist tarafından antihistaminik uygulanmıştı. Semptomlar kısa sürede gerilemiş, fakat infüzyon hatayla tekrarlanınca bulgular yeniden ortaya çıkmıştı. Metilprednizolona karşı anafilaktik reaksiyon tanısı konuldu ve allerji bölümü tarafından metilprednizolon yerine deksametazon puls önerildi. Hastanın metilprednizolonun oral formunu önceden tolere etmesi reaksiyonun katkı maddesine karşı olma olasılığını doğrulattı. Bu olgu anti-alerjik ilaçlara bile allerjik reaksiyon gelişebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Metilprednizolon, anafilâksi, kortikosteroid, hipersensitivite

Geliş Tarihi: 24/01/2015 • **Kabul Tarihi:** 20/02/2015

ABSTRACT

Although glucocorticoids are also known as anti-allergic drugs, rare allergic side effects of glucocorticoids have been reported in the literature. These reactions vary from simple rash to anaphylaxis. Here, a patient who developed anaphylaxis several minutes after intravenous methylprednisolone administration is described. With this report, we want clinicians to be aware of rare side effects including anaphylaxis due to methylprednisolone, known as an anti-allergic drug. An 11-year-old female presented to an outside emergency clinic with ataxia, headache, blurred eyesight and being unable to sit without help for the last week. There was an upper respiratory tract infection within two weeks in her medical history. She seemed well and systemic examination revealed normal findings. Neurological exam showed ataxic gait with positive Romberg and Babinski signs. Eye examination revealed bilateral papillary edema. Laboratory investigations revealed normal CBC, ESR, CRP and routine biochemistry values. Cranial MR suggested pseudotumor cerebri and intravenous methylprednisolone pulse therapy was initiated at the pediatric ward. Several minutes later, a maculopapular rash appeared on her neck and trunk followed by nausea, tachypnea, dyspnea and tachycardia. Consequently, a type 1 hypersensitivity reaction was suspected so the infusion was stopped temporarily and an antihistaminic administered by the pediatrician. The symptoms were resolved but they reappeared when the infusion was restarted mistakenly. An anaphylactic reaction to methylprednisolone was considered and dexamethasone pulse was advised by the allergy unit instead of methylprednisolone. Previous tolerance to the oral form of methylprednisolone by the patient verified the presumption that the reaction was against an excipient. This case indicates that there may even be an allergic reaction to anti-allergic medications.

Key words: Methylprednisolone, anaphylaxis, corticosteroid, hypersensitivity

Received: 24/01/2015 • **Accepted:** 20/02/2015

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
e-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

GİRİŞ

1950'lerin başından beri kortikosteroidler değişik (atopik, otoimmün ve inflamatuvar) hastalıkların farmakoterapisinde kullanılmaktadır. Bunların arasında en çok bilinen özelliklerinden biri anti-allerjik etkileridir. Bu etkisi nedeniyle kullanılmalarına rağmen kortikosteroidlere karşı nadiren sistemik dâhil allerjik reaksiyonlara da rastlanabilmektedir. Bu reaksiyonlar ürtiker gibi hafif bir reaksiyondan yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar çeşitlilik gösterebilmektedir (1).

Kortikosteroidlere bağlı gelişen reaksiyonlar genelde sistemik uygulama sonrası gelişen erken tip allerjik reaksiyonlar ve topikal uygulama sonrası gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (2). Sistemik allerjik reaksiyonlar göreceli olarak daha nadir görülmekle birlikte oral, intravenöz ve intra-artiküler kullanımından sonra erken dönemde gelişen yan etkiler tanımlanmıştır. Oluşan semptomlar ürtiker, kaşıntı, hışırtı, bulantı / kusma, nefes darlığı, bronkospazm, anjiyoödem, hipotansiyon, bilinç bulanıklığı, solunum arresti, anafilaksi ve ölüm olarak bildirilmiştir (3).

Bu tür reaksiyonların sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber, kortikosteroidlere bağlı allerjik reaksiyonlar 1962'den beri bildirilmektedir ve de günümüze kadar olgu sayısı 100' ü geçmiştir (4-6). Erişkinlerde çocuklardan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte son zamanlarda çocuk olgular da bildirilmektedir (4,7-9). Yazarlar özellikle astımlı hastalarda bu tür reaksiyonların sık görüldüğü ve astım alevlenmesi zannedilip, yanıtıcı olabileceğini bu nedenle steroidin indüklediği aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanı almamış ya da atlanmış olabileceğini de bildirmişlerdir. Astımlı bir hasta özellikle steroid uygulandıktan sonra kötüleşir ya da tedaviye hiç cevap alınamazsa steroide bağlı yan etki meydana gelmiş olabileceği de akılda tutulmalıdır (9). Astım dışı hastalıklarda da çocuklarda özellikle yüksek doz steroid kullanımının önemli sistemik yan etkileri bildirilmiştir (10).

Bu olgu sunumundaki amacımız kortikosteroidlerin anti-allerjik tedavide kullanılmalarına rağmen çok nadir de olsa anafilaksiye kadar gidebilen allerjik reaksiyona neden olabileceğini klinisyenlere hatırlatmak ve farkındalığı artırmaktır. Burada psödötümör serebri nedeniyle intravenöz metilprednizolon kullanılmak zorunda kalan ve kullanım sonrası anafilaktik reaksiyon gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

11 yaşında kız hastada 10 gün önceki üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme sonrasında, son bir haftadır dengesiz yürüme, baş ağrısı, 3 gündür desteksiz oturamama ve bulanık görme şikâyetleri gelişmişti. Bu şikâyetle dışarıda çocuk acil kliniğine başvurduktan sonra üniversite hastanemize sevk edilmişti. Öz geçmişi uzun süredir astım nedeniyle takipli oluşu dışında ve soy geçmişi bir özellik yoktu. Genel durumu iyi, şuuru açık, KTA: 82/dak, TA: 120/80mmHg idi. Göz dibi incelemesinde bilateral papil ödem saptandı. Nörolojik sistem muayenesinde ataksik yürüyüşü belirgin, Romberg bulgusu pozitif, kas gücü 5/5 ve Babinski refleksi bilateral ekstansördü. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar bulgularında: tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon ve rutin biokimya değerleri normaldi. MR ile kraniyal görüntülemesinde kitle imajı saptanmayan hastaya psödötümör serebri tanısıyla 1 saatlik metilprednizolon pulse tedavisi düzenlendi. İntravenöz metilprednizolon puls (20 mg/kg/gün: 900 mg/gün olarak) uygulaması başladıktan birkaç dakika sonra yüz, boyun ve gövdede makulopapuler döküntü, bulantı, dispne, taşipne, taşikardi ve hipotansiyon (70/50 mmHg) gelişti. Hastayı izleyen çocuk uzmanı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu geliştiğini düşünerek hastanın metilprednizolon infüzyonunu durdurmuş, epinefrin yerine öncelikle 1 ampul antihistaminik (intravenöz, yavaş yavaş -dakikada 1 ml-, 1mg/kg/doz, 45.5 mg feniramin) uygulamış ve şikâyetlerin gerilediğini bildirmişti. Fakat durdurulan infüzyonun kısa bir süre sonra hatayla tekrarlanması üzerine benzer şikâyetler görülmüştü. Bunun üzerine metilprednizolona karşı reaksiyon geliştirdiğinden emin olunan hastada allerji bölümünden konsültasyon istenmişti. Allerji bölümünce hastanın tedavisi gözden geçirilerek, hastaya deksametazon puls (2-5 mg/kg/gün: 100 mg/gün olarak) tedavisi önerildi. 3 gün boyunca üst üste uygulanan 1 saatlik deksametazon puls tedavisi problemsiz tolere edildi. Hastamızın 2 ay sonraki poliklinik kontrolünde, riskler göz önünde bulundurularak (damar yolu açık şekilde), intravenöz form ile sulandırılmadan aynı konsantrasyondaki steroid (metilprednizolon, Prednol-L[®] 40 mg) preparatıyla yapılan deri prik testi pozitif (negatif kontrol: 0x0 mm ve pozitif kontrol: 4x4 mm). Prik testi pozitif olduğundan intradermal test uygulanmadı. Yine hastanın hikâyesi değerlendirildiğinde; geçmişte 1-2 kez astım atağı nedeniyle hastaya tedavi olarak metilprednizolon'un oral formu verilmişti. Hasta bu ilaca karşı herhangi bir reaksiyon geliştirmemiş ve tedaviyi iyi tolere etmişti.

Bundan dolayı gelişen bu reaksiyon metilprednizolona karşı anafilaktik reaksiyon olabileceği fakat reaksiyonun daha çok i.v. preparatın içindeki katkı maddelerine de bağlı olabileceğini akla getirdi.

TARTIŞMA

Kortikosteroidler birçok sağlık probleminde yaygın olarak kullanılmakla beraber, daha çok anti-allerjik, anti-inflamatuvar ve immünoşüpresif amaçla kullanılırlar. Buna rağmen kortikosteroidlere karşı yan etkiler geliştiği bilinmekte, özellikle kortikosteroidlere karşı gelişen allerjik reaksiyonların bildirimleri her geçen gün artmaktadır. Bu reaksiyonlar hafif döküntüden yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar çeşitlilik gösterebilmektedir (1,2). Olgumuzda metilprednizolon puls tedavisi sırasında makülopapüler döküntü ve sonrasında gelişen taşipne, steroide karşı anafilaktik tipte çok nadir bir allerjik reaksiyonun geliştiğini düşündürmüş daha sonra hatayla tekrarlanan infüzyonla semptomların yinelenmesi allerjinin varlığını doğrulamıştır. Hastamızda da ilk reaksiyondan sonra, ilacın bir tür hatayla da olsa tekrarlanması sonucu aynı reaksiyonun görülmesi provokasyon ile allerjinin doğrulanması olarak düşünülmüştür. Hastamızda şüpheli bir allerjene (ilaç) maruz kaldıktan kısa bir süre sonra tekrarlayan cilt, solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sisteme ait bulguların gelişmesi bu ani gelişen reaksiyonun anafilaksi olabileceğini düşündürmüştür (11).

Steroidlere karşı gelişen allerjik reaksiyonun immünoopatogenezinde kortikosteroid molekülüne karşı IgE-aracılığıyla gelişen tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun rolü olduğu ileri sürülmektedir. Kortikosteroidler proteinler ile bağlanıp vücutta antijenik yapıya dönüşebilen haptenlerdir. Sulu çözeltilerinde proteinlerin guanin gruplarıyla kovalent şekilde bağlanırlar ve immünojenik olan steroid-protein bileşimini oluştururlar. Suda iyi çözünmesi ve proteinlere yüksek afinitesi, süksinat esterli türevlerin immünojenik rolüne de yardım eder (2,4). Süksinatlı türevler steroid molekülünün haptenden tam bir antijene dönüşümünü sağlarlar ve IgE-aracılı reaksiyon gelişimini kolaylaştırırlar. Metilprednizolon sodyum süksinat verilimi sonrası aşırı duyarlılık gelişen bir hastada Burgdorff ve ark. spesifik IgE antikorlarını göstermişlerdir (12). Buradan yola çıkılarak tanı amaçlı deri prik testlerinin klinikte uygulanması da düşünülebilir. Hastamızda 2 ay sonraki poliklinik kontrolünde yapılan deri prik testi pozitifliği tip 1 hipersensitivite reaksiyonunu doğrulamıştır. Prik testi pozitif saptandığından ve

standardize/güvenilir olmadığından hastamızda intradermal test uygulanmamıştır (13,14). Literatürde bildirilen olgularda deri prik testi de her olguda pozitif değildir ancak testin duyarlılığı yüksektir (4,9). Tanıda hastanın kliniği ve deri prik testi önemini korumakla birlikte bazofil aktivasyon testini öneren çalışmalar da mevcuttur (13,15).

Literatüre göre erişkinde daha çok yan etki bildirilmesine rağmen son yıllarda çocukluk çağında da benzer olgular bildirilmiştir (9). Klein-Gitelman ve Pachman (10) A.B.D. Chicago'da pediatrik hasta grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada %22 oranında kortikosteroidlere karşı yan etki bildirilmiştir, %0.5 oranında da allerjik reaksiyon gözlenmiştir. Anafilaksiye karşı kullanılan sistemik kortikosteroidlerin, kendilerine karşı bu tür bir allerjik reaksiyonun gelişmesi dikkat çekicidir. Değişik steroid türleri ile gelişen reaksiyonlar, bu sırada oluşan semptomlar ve tedavi şekline örnekler Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Tablo I'de Sousa ve ark.nın (16) altı hastada bildirdiği ve basit ürtikerden anafilaktik şoka kadar değişen reaksiyon türleri gösterilmiştir. Tablo II'de ise Nakamura ve ark.nın (17) yedi hastada bazı steroid türlerinin yol açtığı anafilaktik reaksiyona kadar gelişen semptomlar ve bu esnada uyguladıkları tedaviler verilmiştir.

Çocukluk çağında, sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı oluşan yan etkiler, genellikle yaşa ve cinsiyete bağımlı değildirler (18). Özellikle renal transplant sonrası steroid kullananlar, astımlı ve atopik çocukların kortikosteroidlere karşı aşırı duyarlılık için risk grubundaki kişileri oluşturduğu bildirilmektedir (17). Meydana gelen reaksiyonlar kortikosteroidlerin oral veya

Tablo I. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu gelişen bazı kortikosteroid türleri ile görülen semptomlar (16 no'lu referanstan, Sousa ve ark.dan, uyarlanmıştır)

Olgu	Steroid Türü	Uygulama şekli	Semptomlar
1	MP	IV	Bronkospazm
2	P	IV	Bronkospazm
3	HK	IV	Ürtiker, anjiödem
4	MP (ilk verilen) P (ikincisi)	IV	Ürtiker (ilkinde) Bronkospazm, Anafilaktik şok (ikincisinde)
5	MP	IV	Anafilaktik şok
6	P	IV	Bronkospazm

MP: Metilprednizolon, P: Prednizolon, HK: Hidrokortizon, IV: İntravenöz.

Tablo II. Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu geliştiren bazı kortikosteroid türleri, oluşan semptomları ve uygulanan tedavileri göstermektedir (17 no'lu referanstan, Nakamura ve ark.dan, uyarlanmıştır)

Olgu	Steroid	Uygulama	Önceden steroid	Görülen semptomlar	Semptomatik tedavi
1	MP	DIV	Evet	Ürtiker, anjioödem anafilaktik reaksiyon	Epinefrin
2	MP	IV	Evet	Anafilaksi, Bronkospazm	Epinefrin, Salbutamol, Aminofilin
3	MP	IV	Evet	Ürtiker, anjioödem, anafilaktik reaksiyon	Epinefrin
4	MP	DIV	Evet	Anafilaksi, Bronkospazm	Epinefrin, Salbutamol, Aminofilin
5	HK	IV	Evet	Anafilaksi, Bronkospazm	Ventilasyon
6	HK	IV	Evet	Anafilaksi, Bronkospazm	Aminofilin
7	HK	IV	Evet	Anafilaksi, Bronkospazm	Aminofilin

MP: Metilprednizolon, HK: Hidrokortizon, IV: İntravenöz, DIV: Drip intravenöz uygulama.

Tablo III. Kortikosteroidlerin katkı maddelerine karşı gelişen tip 1 hipersensitivite reaksiyon olguları ve tolere edilen alternatif steroidler (4 no'lu referanstan, Venturini ve ark.dan, uyarlanmıştır)

Olgu	Steroid	Katkı maddeleri	Reaksiyon türü	Tolere edilen kortikosteroid
1	TS	Karboksi metilsellüloz, Tween 80, Benzil alkol	Ürtiker, Anjioödem	Deksametazon, Budesonid, Deflazacort
2	TS	Karboksi metilsellüloz, Tween 80, Benzil alkol	Ürtiker	Deksametazon, Budesonid, Deflazacort, Metilprednizolon, Betametazon
3	TS	Karboksi metilsellüloz, Tween 80, Benzil alkol	Anafilaksi	Deflazacort, Metilprednizolon
4	TS	Karboksi metilsellüloz, Tween 80, Benzil alkol	Anafilaksi	Deksametazon, Budesonid
5	MP	Süksinat	Anafilaksi	Budesonid, Deflazacort, Betametazon, Hidrokortizon, Triamsinolon
6	MP	Süksinat	Anafilaksi	Betametazon, Triamsinolon
7	MP	Süksinat	Ürtiker	Budesonid, Deflazacort, Betametazon, Triamsinolon

TS: Triamsinolon, MP: Metilprednizolon.

parenteral verilisinden sonra çok küçük miktarlarla bile gerçekleşebilir (2,19). Olgumuz aynı ilacın intravenöz uygulamaya reaksiyon geliştirmiş fakat oral formunu tolere edebilmiştir. Bu da bize reaksiyonun muhtemelen intravenöz form içindeki katkı maddelerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda en sık allerjik reaksiyon gelişen steroid türleri prednizolon, metilprednizolon, hidrokortizon olmakla beraber, katkı maddesi olarak da karboksimetilsellüloz, Tween 80, benzil alkol ve süksinatı görmekteyiz (4,17,20,21). Katkı maddelerine karşı gelişen anafilaktik reaksiyon olguları ve hastaların tolere ettiği steroid türlerine örnekler Tablo III' de gösterilmiştir.

Kortikosteroidlere bağlı allerjik reaksiyon etken maddenin kendisine bağlı olabileceği gibi preparatın katkı maddelerine bağlı da olabilir (20). Kortikosteroidler suda az çözündüğünden, süksinat, fosfat gibi esterlerle birleştirilerek suda çözünebilir hale gelirler. Yan etkiler genelde bu esterleşmiş türevlere bağlı geliştiği bilinmektedir

(4,20). Hastamızda süksinat esterlerine spesifik bir durum olduğu düşünülmektedir. Hidrokortizon, prednizolon ve metilprednizolonun süksinat esterlerine bağlı duyarlılık steroidlerin kendilerine karşı olan duyarlılıktan daha sık karşımıza çıkmaktadır (12,20). Örneğin; Nahum ve ark. (9) 2009 yılında 5 ile 8 yaşları arasında astım tanısı ile izlenen 3 çocuğa i.v. metilprednizolon uygulaması sonrası anafilaktik reaksiyon geliştiğini bildirmişler ancak yapılan prik testinde 3 çocuktan 2'sinde metilprednizolon sodyum süksinata karşı pozitiflik saptanırken, diğer süksinat esteri olan steroidlere (hidrokortizon, prednizolon vb.) karşı pozitiflik saptanmamıştır. Olgumuz oral metilprednizolon preparatını bu reaksiyon öncesinde en az 2 kez kullanarak tolere ettiği için gelişen tablonun ilacın parenteral formunda bulunan süksinata bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği düşünüldü.

Kortikosteroid tedavisi sırasındaki meydana gelebilen advers olayları açıklayabilecek diğer bir teori ise özellikle kortikosteroidle indüklenen bronkospazmın, non-IgE

aracılı, siklooksijenaz inhibisyonu ile ilgili olabileceği iddia edilmiştir. Bronkospazm aspirin allerjisi olan astımlı hastalarda daha çok bildirilmiştir. Steroid kullanılıp fayda görmeyen ya da durumu kötüleşen astımlı hastalarda bu mutlaka akla getirilmelidir (22,23). Hastamız geçmişte 1-2 kez astım atağı geçirmiş, metilprednizolonun oral formunu bu ataklar sırasında tolere edip fayda gördüğünden ve yapılan deri prik testinin pozitif bulunması dolayısıyla ilacın kendisine karşı allerji olasılığından uzaklaşmıştır.

Kortikosteroidlere bağlı allerjik reaksiyonlarda alternatif tedavi önerileri arasında deksametazon, betametazon ve deflazakort gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bunların güvenli alternatif olabileceğini göstermektedir (16,17). Hastamızda da deksametazon tedavisi önerilmiş ve reaksiyon gelişmemiştir. Literatürdeki alternatif steroid tedavilerine örnekler Tablo II ve III' de gösterilmiştir.

Sonuç olarak: Bu olgu sistemik kortikosteroidlerin ciddi ve ölümcül allerjik reaksiyonlara neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, kortikosteroidlerle tedavi sırasında semptomların aniden kötüleşmesi her zaman tedavinin başarısızlığına değil, kortikosteroidlere karşı gelişen allerjik bir reaksiyona da bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Erdmann SM, Abuzahra F, Merk HF, Schroeder A, Baron JM. Anaphylaxis induced by glucocorticoids. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 143-6.
2. Goossens A, Matura M. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55:698-704.
3. Khan A, Siddiqui EU, Ahmed S. Glucocorticoids induced allergic reaction. *J Pak Med Assoc* 2013; 63:1547-8.
4. Venturini M, Lobera T, del Pozo MD, González I, Blasco A. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:51-6.
5. Butani L. Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:439-45.
6. Rodrigues-Alves R, Spinola-Santos A, Pedro E, Branco-Ferreira M, Pereira-Barbosa M. Immediate hypersensitivity to corticosteroids: Finding an alternative. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:284-5.
7. Saito R, Moroi S, Okuno H, Ogawa O. Anaphylaxis following administration of intravenous methylprednisolone sodium succinate in a renal transplant recipient. *Int J Urol* 2004;11: 171-4.
8. Thompson JF, Chalmers DH, Wood RF, Kirkham SR, Morris PJ. Sudden death following high-dose intravenous methylprednisolone. *Transplantation* 1983;36:594-6.
9. Nahum A, Garty BZ, Marcus N, Shoenfeld T, Levy Y. Severe hypersensitivity reactions to corticosteroids in children. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:339-41.
10. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more viable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25:1995-2002.
11. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Aller Clin Immunol* 2011; 11:492-6.
12. Burgdorff T, Venemalm L, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(4):425-8.
13. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermat* 2001;45:321-8.
14. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005;152: 968-74.
15. Said BB, Leray V, Nicolas JF, Rozieres A, Berard F. Methylprednisolone-induced anaphylaxis: Diagnosis by skin test and Basophil Activation Test. *Allergy Net* 2010; 65:531-6.
16. Sousa NG, Faria E, Carrapatoso I, Almeida E, Gerales L, Chieira C. Deflazacort: A possible alternative in corticosteroid allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:446-53.
17. Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomari S, Saeki S, et al. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration* 2002; 6:309-13.
18. Yüksel DT, Ertan Ü, Baş AY, Yüksel M. Çocukluk çağı hastalıklarında oral prednizolon tedavisi ile oluşan yan etkiler. *J Phys Med Rehab Sci* 2001; 4: 91-7.
19. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Blanca-Lopez N, Canto G, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 2010; 65(11):1376-80.
20. Walker AI, Råwer HC, Sieber W, Przybilla B. Immediate-type hypersensitivity to succinylated corticosteroids. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(1):86-92.
21. Beaudouin E, Kanny G, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose: Report of 2 cases of shock from injectable corticoids. *Allerg Immunol* 1992; 24:333-5.
22. Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, Hamzeh YS. Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:201-4.
23. Sheth A, Reddymasu S, Jackson R. Worsening of asthma with systemic corticosteroids. A case report and review of literature. *J Gen Intern Med* 2006; 21(2): C11-3.