

## Perbedaan antara Uji Transformasi Limfosit dengan Uji Tempel Obat pada Pasien Erupsi Obat

### *(The Differences between Lymphocyte Transformation Test with Drugs Patch Test in Drug Eruption Patients)*

**Dhita Karina, Rahmadewi, Saut Sahat Pohan**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Diagnosis erupsi obat sering ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis saja sehingga sulit untuk mengetahui obat penyebabnya. Pemeriksaan penunjang diperlukan untuk diagnosis yang lebih pasti dan mengetahui penyebabnya. Uji Tempel Obat (UTO) adalah prosedur *in vivo* yang sering digunakan di praktek sehari-hari dan sensitivitasnya sebesar 30-50%. Uji Transformasi Limfosit (UTL) adalah suatu pemeriksaan laboratorium dengan prosedur *in vitro* yang sensitivitasnya dilaporkan 70-90% dalam mendiagnosis erupsi obat. **Tujuan:** Menganalisis perbedaan antara hasil UTO dan UTL pada pasien erupsi obat. **Metode:** Penelitian *cross sectional* dilakukan terhadap duapuluh dua pasien dengan riwayat erupsi obat di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dilakukan UTO pada punggung pasien dan pengambilan darah vena pasien untuk pemeriksaan UTL. **Hasil:** Dari duapuluh dua pasien didapatkan hasil positif UTO pada tujuh pasien dan negatif pada lima belas pasien, sedangkan hasil positif UTL pada dua puluh pasien dan negatif pada dua pasien. **Simpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara UTO dan UTL pada pasien erupsi obat. Kesesuaian dua pemeriksaan ini sebesar 40,9%, yang berarti UTL dapat dilakukan bila hasil UTO negatif atau meragukan.

**Kata kunci:** erupsi obat, uji tempel obat, uji transformasi limfosit.

#### ABSTRACT

**Background:** Up to now, to establish the diagnosis of Cutaneous Adverse Drug Reactions (CADR) is only made by anamnesis and clinical examination. Diagnostic examinations are needed to establish the accurate diagnosis. Drugs Patch Test (DPT) is an *in vivo* procedure that commonly used in the clinical settings and the sensitivity is 30-50%. Lymphocyte Transformation Test (LTT) is a laboratory examination with an *in vitro* procedures, the sensitivity is reported 70-90% in diagnosing CADR. **Purpose:** To analyze the difference between DPT and LTT in CADR patients. **Methods:** A cross sectional study was conducted in Dermato-Venereology outpatient clinic Dr. Soetomo General Hospital Surabaya on 22 patients with history of CADR in 2012. DPT was done on patient's skin and venous blood's patients were taken for LTT. **Results:** From 22 patients enrolled in this examination, DPT was positive in 7 patients and negative in 15 patients while LTT gave results positive in 20 patients and negative in 2 patients. **Conclusion:** Statistical analysis reveals a significant difference between DPT and LTT and the positivity of this two examination was 40.9%; it means LTT can be done when the result of DPT is negative or doubtful.

**Key words:** adverse drug reaction, lymphocyte transformation test, drugs patch test.

Alamat korespondensi: Dhita Karina, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609. Email: [dhitakarina@yahoo.com](mailto:dhitakarina@yahoo.com)

#### PENDAHULUAN

*Adverse Drug Reaction* (ADR)/efek samping obat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu reaksi tipe A dan

tipe B.<sup>1,2</sup> Manifestasi klinis yang sering didapatkan pada reaksi tipe B adalah reaksi kulit yang disebut *Cutaneous Adverse Drug Reactions* (CADR).

Efloresensi berupa makulopapular atau eksantema morbiliformis merupakan manifestasi klinis tersering yaitu sebesar 95% dari CADR.<sup>1</sup> Manifestasi lainnya yaitu *Fixed Drug Eruption* (FDE), *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (AGEP), *Steven Johnson Syndrome* (SJS), *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN), dan *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS). Semua itu termasuk reaksi alergi tipe IV atau *Delayed Drug Hypersensitivity* menurut klasifikasi Coomb dan Gel.<sup>3-5</sup>

Penegakan diagnosis erupsi obat sering mengalami banyak hambatan, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang, misalnya biopsi kulit, Uji Tempel Obat (UTO)/*Drug Patch Test*, Tes Tusuk/*Prick Test*, Tes Provokasi, Uji Transformasi Limfosit (UTL)/*Lymphocyte Transformation Test* (LTT), dan Tes Aktivasi Basofil (*Basophil Activation Test*).<sup>2,6,7</sup> Uji Tempel Obat (UTO) digunakan untuk menegakkan diagnosis erupsi obat, terutama dari manifestasi klinis yang diduga disebabkan oleh reaksi alergi tipe IV. Beberapa literatur menunjukkan hasil positif UTO didapatkan pada 31,7-50% pasien erupsi obat.<sup>2</sup> Penelitian Vella pada tahun 2011 terhadap 25 penderita erupsi obat yang dilakukan UTO menunjukkan hasil positif pada 7 (28%) pasien.<sup>8</sup> Uji Transformasi Limfosit (UTL) digunakan untuk mendeteksi sensitisasi sel T terhadap obat dan mendiagnosis erupsi obat.<sup>2,9,10</sup> Berdasarkan analisis retrospektif terhadap 923 penderita dengan riwayat disangka alergi obat didapatkan hasil UTL yang positif pada 78 dari 100 pasien, yang menunjukkan sensitifitas UTL sebesar 78%.<sup>11</sup> Penelitian Lopez dan Torres pada tahun 2009 terhadap 7 pasien dengan hipersensitivitas tipe IV terhadap heparin didapatkan 2 pasien dengan UTO negatif tetapi UTL positif.<sup>12</sup> Oleh sebab itu beberapa literatur mengatakan UTL merupakan alat bantu untuk menegakkan diagnosis erupsi obat, terutama jika tidak didapatkan korelasi antara anamnesis dan UTO.<sup>2,13-15</sup> Uji Transformasi Limfosit (UTL) merupakan pemeriksaan yang membutuhkan kultur sel steril, waktu yang lama, pengerjaannya yang rumit, mahal, sehingga prosedur UTL ini masih belum dapat digunakan sebagai prosedur yang rutin, selain karena tidak semua sarana penunjang diagnostik dapat melakukan prosedur ini.<sup>2,13</sup>

Masih belum jelas pemeriksaan yang lebih baik antara UTO dan UTL untuk mengetahui penyebab

erupsi obat, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis perbedaan antara hasil UTO dan UTL. Seandainya tidak didapatkan perbedaan antara hasil UTO dan UTL, kemungkinan kedua pemeriksaan ini perlu dilakukan untuk mengetahui penyebab erupsi obat. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis perbedaan antara hasil UTO dan UTL pada pasien erupsi obat. Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat memahami patogenesis erupsi obat dan reaksi hipersensitivitas tipe IV, selain memberikan wawasan yang lebih akurat dalam penegakan diagnosis dan mengetahui kemungkinan penyebabnya sehingga dapat memberikan edukasi kepada pasien untuk lebih waspada supaya tidak terjadi kasus erupsi obat yang sama seperti sebelumnya.

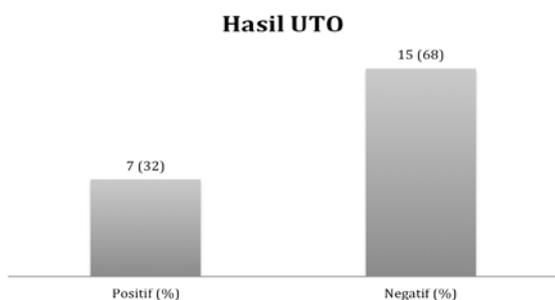
## METODE

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah analitik observasional dengan bentuk *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien yang didiagnosis erupsi obat di Instalasi Rawat Inap (IRNA) dan Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria penerimaan sampel pada penelitian ini meliputi pasien yang pernah didiagnosis erupsi obat oleh dokter spesialis kulit dan kelamin dengan tipe erupsi *maculopapular*, SJS, TEN, AGEP, FDE, DRESS; berusia 15-60 tahun; selama enam minggu sampai enam bulan setelah sembuh dari erupsi obat dan sekurang-kurangnya satu bulan tidak mengkonsumsi kortikosteroid sistemik atau obat immunosupresan lainnya serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

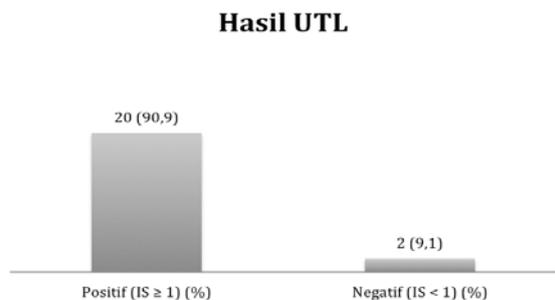
Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak dua puluh dua penderita yang diambil secara *consecutive sampling*. Dilakukan UTO pada punggung masing-masing penderita dan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan UTL. Pembacaan UTO dilakukan pada 48, 72, dan 96 jam dengan interpretasi positif bila didapatkan positif lemah (+), positif kuat (++) , positif sangat kuat (+++), dan negatif bila ditemukan reaksi negatif (-), reaksi iritan (IR), atau meragukan (?). Interpretasi UTL dinyatakan dalam Indeks Stimulasi (IS) yaitu hasil proliferasi limfosit setelah ditambahkan obat dibagi dengan proliferasi tanpa obat, dikatakan positif bila  $IS \geq 1$  dan negatif bila  $IS < 1$ .

**HASIL**

Pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita erupsi obat dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 12 pasien (54,6%) dan perempuan sebanyak 10 pasien (45,4%). Kelompok umur terbanyak pada penelitian ini adalah 45-64 tahun sebanyak 11 pasien (50%). Diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah tipe makulopapular sebanyak 13 pasien (59%), diikuti FDE sebanyak 6 pasien (27%), SJS/TEN sebanyak 2 pasien (9%) dan tipe AGEP sebanyak 1 pasien (5%). Hasil positif UTO didapatkan pada 7 pasien (31,8%) dan hasil negatif UTO pada 15 pasien (68,2%) (Gambar 1). Sedangkan hasil UTL didapatkan positif pada 20 pasien (90,9%) dan negatif pada 2 pasien (9,1%) (Gambar 2).



**Gambar 1.** Hasil UTO pasien erupsi obat dengan manifestasi kulit di Divisi Alergi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.



**Gambar 2.** Hasil UTL pasien erupsi obat dengan manifestasi kulit di Divisi Alergi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Didapatkan hasil UTO dan UTL yang positif sebanyak 7 pasien (31,8%), dan hasil UTO negatif tetapi UTL positif didapatkan pada 13 pasien (59,1%), hasil UTO positif tetapi UTL negatif tidak didapatkan (0%), sedangkan hasil UTO negatif dan UTL negatif didapatkan pada 2 pasien (9,1%) seperti ditunjukkan Tabel 1. Uji Mc Nemar menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil UTO dan UTL ( $p < 0,05$ ), dengan nilai *Kappa* adalah 0,311 dan kesesuaian antara UTO dengan UTL sebesar 40,9%.

**Tabel 1.** Tabulasi silang hasil UTO dan UTL pada penderita erupsi obat dengan manifestasi kulit di Divisi Alergi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

		UTL		Jumlah (n = 22)
		Positif (%)	Negatif (%)	
UTO	Positif	7 (31,8)	0 (0)	7 (31,8)
	Negatif	13 (59,1)	2 (9,1)	15 (68,2)
Jumlah		20 (90,9)	2 (9,1)	22 (100)

**PEMBAHASAN**

Pasien usia lanjut sering mengalami ADR karena tindakan yang kurang tepat seperti kurangnya perhatian tentang efek samping obat terkait dengan fungsi eliminasi obat pada ginjal dan hepar yang menurun, dan dosis obat yang diberikan terlalu besar. Beberapa literatur menyebutkan penderita usia lebih dari 65 tahun menggunakan rata-rata 1-3 obat bebas, sehingga akan meningkatkan kejadian ADR.<sup>3</sup> Tipe erupsi obat yang paling sering didapatkan adalah tipe *maculopapular* sebanyak 95%. Tipe lain yang juga didapatkan seperti FDE, SJS/TEN, AGEP yang semuanya termasuk dalam reaksi tipe IV Coombs & Gel.<sup>1,3-5</sup>

Pasien dengan hasil positif UTO didapatkan eritema sampai terbentuknya papul atau pustul pada panel alergen UTO yang sesuai dengan obat yang dicurigai, yang menetap mulai pembacaan hari kedua dan bila diperlukan sampai hari ketujuh. Satu penderita dapat mempunyai alergi lebih dari satu obat maka bila salah satu dari obat yang dicurigai tersebut memberikan hasil yang positif maka dapat dianggap UTO positif terhadap obat tersebut. Selain itu juga didapatkan reaksi silang antara amoksisilin dan sefadroksil karena kemiripan struktur kimia molekulnya, sehingga beberapa didapatkan hasil yang positif terhadap amoksisilin pada penderita dengan riwayat obat yang dicurigai adalah sefadroksil.<sup>10,16</sup> Hasil ini juga dapat disimpulkan positif atau relevan, sedangkan hasil negatif UTO dapat disebabkan kondisi sistem imun penderita yang berubah, misal lelah, stres, ataupun waktu yang terlalu lama sejak awal penyakit hingga dilakukannya UTO.

Uji Tempel Obat (UTO) bergantung pada peristiwa kaskade (penetrasi obat ke kulit, presentasi obat ke sel T, pengenalan obat oleh sel T, infiltrasi sel T ke kulit, migrasi sel efektor ke kulit) dengan pembentukan papul, vesikel, dan atau pustul. Reaksi

ini mungkin positif jika reaksi imun terhadap obat kuat. Sensitivitasnya dapat berbeda tergantung tipe obat yang diuji (kemampuan obat untuk penetrasi ke kulit) dan tipe reaksi imun. Semakin banyak komponen inflamasi yang dipunyai reaksi hipersensitivitas (misalnya AGEP, erupsi bulosa, dan lain-lain) semakin tinggi kemungkinan untuk dapat mendeteksi reaksinya dengan tes kulit. Bila obat tersebut membutuhkan metabolisme di hepar untuk menjadi imunogenik, pada respon vaskular, maka UTO akan negatif.<sup>2,8,13</sup>

Uji Tempel Obat (UTO) positif memberikan hasil bahwa erupsi obat dapat melalui reaksi hipersensitivitas tipe IV menurut Gell and Coombs. Prediksi hasil yang negatif sangat rendah pada kebanyakan obat, karena pada beberapa obat, hasil metabolit obat yang bertanggung jawab atas reaksi yang timbul bukan obat aktifnya, atau obat lain yang bertindak sebagai haptent harus dikonjugasikan dengan protein *carrier* sebelum menjadi alergen. Oleh karena itu, hasil UTO negatif terhadap suatu obat tidak dapat menghilangkan kemungkinan hipersensitivitas obat tersebut.<sup>13,14,17</sup> Penelitian Vella pada tahun 2011 terhadap 25 pasien erupsi obat yang dilakukan UTO menunjukkan hasil positif pada 7 (28%) pasien, yaitu 2 (15,4%) pasien dengan tipe *maculopapular*, 3 (50%) pasien dengan FDE, 2 (50%) pasien dengan SJS. Antara obat penyebab dan hasil UTO positif didapatkan relevansi pada 5 (71,4%) pasien.<sup>8</sup>

Hasil UTL positif dilihat dari adanya peningkatan aktivitas atau proliferasi limfosit pada saat ditambahkan obat, aktivitas ini dihitung menggunakan IS yaitu dengan membagi nilai *absorbancy* setelah penambahan obat dibagi dengan kontrol (tidak ditambahkan obat). Apabila hasil IS  $\geq 1$  maka dikatakan positif, artinya terdapat peningkatan aktivitas limfosit setelah ditambahkan obat. Hasil UTL yang negatif adalah didapatkan sedikit sekali peningkatan aktivitas limfosit setelah ditambahkan obat, atau setelah dihitung dengan IS didapatkan nilai  $< 1$ . Selain itu hasil UTL yang negatif dapat disebabkan oleh teknik pengambilan darah yang kurang tepat, darah yang lisis, teknik pengerjaan yang kurang tepat, maupun kondisi sistem imun penderita yang berubah.<sup>13</sup> Berdasarkan analisis retrospektif terhadap 923 penderita dengan riwayat disangka alergi obat didapatkan hasil UTL yang positif pada 78 dari 100 penderita, yang menunjukkan sensitivitas UTL sebesar 78%.<sup>11</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Luque

*et al.* (2001) pada 50 penderita dengan hipersensitivitas tipe lambat dan tipe cepat terhadap  $\beta$ -laktam dengan menggunakan tes kulit (intradermal atau tusuk), *radioallergosorbent test* (RAST), dan bila perlu tes provokasi yang terkontrol, didapatkan tes kulit positif sebesar 77,4% pada penderita dengan reaksi cepat dan 36,8% pada penderita dengan reaksi lambat. UTL juga dilakukan pada semua subyek ini, dengan hasil sensitivitas UTL keseluruhan pada penderita alergi sebesar 62%, tetapi bila dianalisa terpisah, sensitivitasnya sebesar 64,5% untuk kelompok tipe cepat dan 57,9% untuk kelompok tipe lambat. Spesifisitas UTL sebesar 92,8%.<sup>18</sup> Pada analisis UTL terhadap obat anti epilepsi yang menyebabkan DRESS menunjukkan sensitivitas sebesar 97% dan spesifisitas terhadap carbamazepine sebesar 100%.<sup>19</sup>

Beberapa obat dapat menyebabkan proliferasi sel T bahkan pada individu yang tidak tersensitisasi, contohnya adalah vankomisin, kemungkinan parasetamol dan beberapa media kontras. Mekanisme dari hal ini dikatakan masih belum jelas, tetapi beberapa peneliti menganggap ini dapat dijelaskan dengan konsep p-i. Beberapa NSAID (*Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*) dapat sedikit meningkatkan proliferasi sel T, tetapi, seperti diklofenak dan *pyrazolone* dapat menimbulkan reaksi alergi dengan hasil UTL yang jelas. Golongan penisilin seperti amoksisilin adalah haptent, yang memodifikasi protein dan dapat menstimulasi beberapa sel T, oleh karena itu nilai IS untuk golongan penisilin lebih tinggi dibandingkan obat-obat lainnya.<sup>2,13</sup>

Beberapa literatur mengatakan UTL ditemukan positif tersering ( $>50\%$ ) pada erupsi eksantematosa, AGEP, erupsi bulosa, sindroma hipersensitivitas obat, reaksi anafilaksis. Positif sering pada hepatitis, nefritis, urtikaria, angioedema, pankreatitis. Hasil positif jarang pada TEN, vaskulitis, FDE, purpura trombositopenia idiopatik, Guillain-Barre. Interpretasi hasil UTL dapat menjadi *false positive* terutama pada beberapa NSAID seperti diklofenak.<sup>11,13</sup> Uji Transformasi Limfosit (UTL) mengukur respons sel T memori. Hasilnya dapat positif sampai beberapa tahun, bahkan dalam 10-20 tahun.<sup>13,20</sup> Dalam fase akut reaksi hipersensitivitas, sistem imun terutama sel T akan sangat aktif dan sebaiknya tidak dilakukan tes UTL. UTL sebaiknya dilakukan setelah fase akut terlewati, beberapa peneliti menyarankan waktu terbaik adalah 3-6 bulan setelah reaksi.<sup>13,20</sup>

Berdasarkan Uji Mc Nemar didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara UTO dan UTL dengan nilai *Kappa* 0,311; yang berarti hasil UTO berbeda dengan UTL dan kedua pemeriksaan ini tidak dapat saling menggantikan. Hasil analisis statistik tersebut menunjukkan kesesuaian antara UTO dengan UTL sebesar 40,9%; yang berarti UTO merupakan prosedur diagnostik yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis erupsi obat tetapi bila hasilnya meragukan atau negatif dapat dilakukan UTL. Diagnosis erupsi obat menjadi lebih pasti bila kedua pemeriksaan ini memberikan hasil positif, tetapi bila kedua pemeriksaan ini negatif maka tidak bisa menyingkirkan diagnosis.

Prosedur UTO merupakan tes *in vivo* yang mudah dilakukan di praktek klinik, sudah terstandarisasi, dan biaya terjangkau. Pelaksanaan UTO memerlukan kondisi kulit yang baik, kadang dapat terjadi reaksi yang berulang atau berlebihan (misalnya *Angry Back Syndrome*) dan bergantung pada kuat atau tidaknya reaksi imun yang dihasilkan.<sup>2,8,14,15</sup> Uji Transformasi Limfosit (UTL) memiliki beberapa keuntungan yaitu merupakan prosedur yang aman, dapat mencegah timbulnya reaksi alergi obat yang sama seperti sebelumnya, dan mungkin dapat menjelaskan patofisiologi yang mendasari. Namun, pemeriksaan ini masih merupakan alat penelitian, belum terstandarisasi, hanya cocok untuk beberapa tipe erupsi obat dan bergantung pada substansi murni dan sel darah segar atau sel mononuklear beku yang tidak selalu tersedia.<sup>2,13</sup> UTL bila dikombinasi dengan UTO akan menghasilkan sensitivitas sebesar 76%, sehingga disarankan untuk mendiagnosis erupsi obat atau reaksi hipersensitivitas tipe IV dilakukan kombinasi keduanya.<sup>2,13</sup>

Dapat disimpulkan dari penelitian ini bahwa hasil positif UTL lebih tinggi dibandingkan hasil positif UTO. Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan antara UTO dan UTL dan kedua pemeriksaan ini tidak dapat saling menggantikan. UTO adalah prosedur yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis erupsi obat, tetapi bila hasilnya meragukan atau negatif dapat dilakukan UTL, sedangkan bila kedua pemeriksaan ini hasilnya negatif tetap tidak menyingkirkan diagnosis. UTO masih merupakan pemeriksaan penunjang yang lebih mudah dilakukan di praktek sehari-hari untuk mendiagnosis erupsi obat. Penelitian ini masih memiliki keterbatasan, perlu dilakukan penelitian lain misalnya dengan menambah panel alergen UTO

dengan obat-obat lain yang juga sering menyebabkan alergi seperti alopurinol, dimenhidrinat, tetrasiklin, dan lain-lain. Selain itu dapat dilakukan penelitian dengan yang membandingkan UTO atau UTL dengan tes tusuk dan tes intradermal secara *delayed reading* maupun tes provokasi, atau dapat dilakukan dengan menggunakan jumlah sampel yang representatif dan kontrol negatif serta positif pada laboratorium.

#### KEPUSTAKAAN

1. Shear NH, Knowles SR, Shapiro R. Cutaneous reactions to drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2008.p.355-61.
2. Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007.
3. Routledge PA, Mahonyl O, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 2003;57(2):121-6.
4. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: The paradox of drug treatment. J Int Med 2001;250:372-41.
5. Mockenhaupt M, Viboud C. Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR Study. J Invest Dermatol 2008;128:35-44.
6. Schnyder B, Pichler WJ. Clinical manifestations of allergic diseases: Drug hypersensitivity. Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics 2009:403-21.
7. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003;139:683-93.
8. Vella. *Drug Patch Test* pada pasien *cutaneous adverse drug reaction* (CADR) dengan reaksi hipersensitivitas tipe IV (*Delayed Hypersensitivity*) di RSUD Dr. Soetomo (Karya Akhir). Surabaya: Universitas Airlangga; 2011.
9. Farmer ER, Robert E. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reaction. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 458-61.
10. Schmid DA, Depta PH, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. Clin and Exp Allergy 2006;36:59-69.
11. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug

- allergy: Sensitivity and spesificity. *Clin and Exp Allergy* 1997;2:175-81.
12. Lopez S, Torres MJ. Lymphocyte proliferation response in patients with delayed hypersensitivity reactions to heparins. *British J Dermatol* 2009;160:259-65.
  13. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-20.
  14. Barbaud A, The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reaction. *British J Dermatol* 1998;139:49-58.
  15. Barbaud A, Trechot P, Penetrat SR, Commun N, Schmutz L. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:265-68.
  16. Yawalkar N, Hari Y, Frutig K. T cells isolated from positive epicutaneous test reactions to amoxicillin and ceftriaxone are drug specific and cytotoxic. *J Invest Dermatol* 2000;115:647-52.
  17. Lachapelle JM. Testing procedures in cutaneous adverse drug reactions. In: Lachapelle JM and Maibach HI, editors. *Patch testing and patch testing: A practical guide*. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p.155-66.
  18. Luque I, Leyva L, Jose M. In vitro T-cell responses to  $\beta$ -lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-18.
  19. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of specificity, phenotype, and cytokine profile of drug specific T cell clones. *Mol Pharmacol* 2003;63:732-41.
  20. Kano Y, Hirahara K. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62: 1439-44.