

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA ALERGI OBAT

Yanuar Surya Saputra Poedjijo¹, Raveinal Raveinal², Dwitya Elvira³

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

ABSTRAK

Penggunaan obat memiliki risiko terjadinya reaksi simpang obat yang disebut dengan “*Adverse Drug Reaction*” (ADR), yaitu . Reaksi simpang obat didefinisikan sebagai reaksi yang tidak diinginkan atau merugikan akibat penggunaan suatu obat yang terjadi pada dosis tertentu. Reaksi simpang obat dapat dibedakan menjadi tipe A dan tipe B yang dipengaruhi oleh farmakogenetik dan reaksi hipersensitivitas. Reaksi simpang obat tipe A diantaranya adalah toksisitas obat (*drug overdose*), efek samping umum obat, efek sekunder, dan interaksi obat. Reaksi simpang obat tipe B diantaranya adalah alergi dan hipersensitivitas. Reaksi hipersensitif dapat dibedakan menjadi reaksi tipe I, II, III, dan IVa, IVb, IVc, IVd. Penegakan diagnosis alergi obat harus dilakukan dengan anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik dan penunjang seperti *skin testing* dan laboratorium. Prinsip pengobatan alergi obat yaitu dengan menghentikan segera pemberian obat yang dicurigai dapat menimbulkan gejala. Tatalaksana alergi obat dapat diberikan secara non-farmakologis seperti desensitisasi dan secara farmakologis yang bersifat suportif dan simptomatis. sering dijumpai *over diagnosis* atau *under diagnosis* dalam kejadian alergi obat dan berdampak buruk pada kualitas hidup pasien. Berdasarkan latar belakang diatas, tinjauan kepustakaan ini ditulis untuk meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme terjadinya alergi obat sehingga dapat menegakan diagnosis dan tatalaksana alergi obat yang tepat.

Kata Kunci : *Adverse Drug Reaction*, Reaksi Hipersensitivitas, Alergi Obat, Diagnosis, Tatalaksana

ABSTRACT

The use of drugs carries the risk of a drug storage reaction called "Adverse Drug Reaction" (ADR). Adverse drug reactions are defined as undesirable or adverse reactions resulting from the use of a drug that occur at certain doses. Adverse drug reactions can be divided into type A and type B which are influenced by pharmacogenetics and hypersensitivity reactions. Type A adverse drug reactions include drug toxicity (drug overdose), general drug side effects, secondary effects, and drug interactions. Adverse reactions to type B drugs include allergies and hypersensitivity. Hypersensitivity reactions can be divided into type I, II, III, and IVa, IVb, IVc, IVd reactions. The diagnosis of drug allergy must be carried out with a complete history, physical examination and supports such as skin tests and laboratories. The principle of treating drug allergies is to immediately stop administering the drug that causes symptoms. Allergy drug management can be given non-pharmacologically, such as desensitization and pharmacological treatments that are supportive and symptomatic. There is often over diagnosis or under diagnosis in the incidence of drug allergies and decrease the quality of life for patients. Based on the background above, this literature insight was written to increase understanding of the mechanisms of drug allergies so that appropriate diagnosis and management of drug allergies can be made.

Keywords : *Adverse Drug Reaction, Hypersensitivity Reaction, Drug Allergy, Diagnosis, Treatment*

Korespondensi : uyan.3515@gmail.com

Pendahuluan

Penggunaan obat memiliki risiko terjadinya reaksi simpang obat yang disebut dengan “*Adverse Drug Reaction*” (ADR). Reaksi simpang obat dapat dibedakan menjadi tipe A dan tipe B yang dipengaruhi oleh farmakogenetik dan reaksi hipersensitivitas. Reaksi simpang obat tipe A diantaranya adalah toksisitas obat (*drug overdose*), efek samping umum obat, efek sekunder, dan interaksi obat. Reaksi simpang obat tipe B adalah alergi dan hipersensitivitas. Reaksi hipersensitif dapat dibedakan menjadi reaksi tipe I, II, III, dan IV.^{1,2} ADR tipe B menurut WHO adalah tanda dan gejala yang terjadi akibat pemaparan obat pada dosis yang normalnya dapat ditoleransi oleh orang yang tidak hipersensitif, dimediasi secara imunologis, memiliki mekanisme patogenesis maupun presentasi klinis yang beragam.^{1,2}

Beberapa reaksi alergi obat yang dapat muncul berupa reaksi anafilaksis, urtikaria, angioedema, ruam, *Stevens-Johnson syndrome* (SJS), *toxic epidermal necrolysis* (TEN), *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), sesak nafas dan syok.³ Prevalensi alergi obat di IGD 3-6%, sedangkan di rawatan dilaporkan 10% sampai 15% kasus.^{1,4} Insidensi kejadian alergi obat dilaporkan lebih banyak pada pasien dewasa muda dan perempuan. Manifestasi kulit merupakan gejala klinis terbanyak dengan 68,2% kasus. Gejala anafilaksis atau sistemik dilaporkan 10,8% kasus.⁵

Etiologi penyebab terbanyak alergi obat dilaporkan yaitu antibiotik dan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID).⁵ Antibiotik merupakan penyebab utama yang banyak dilaporkan pada kasus reaksi alergi tipe cepat dan lambat, terutama golongan beta-laktam. Antibiotik sulfonamid, fluoroquinolone, makrolida, tetrasiklin,

dan glikopeptida merupakan penyebab lain yang dapat menyebabkan reaksi alergi obat.⁶

Penegakan diagnosis alergi obat harus dilakukan dengan anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis dilakukan untuk mengetahui kronologi, deskripsi konsumsi obat, manifestasi klinis, riwayat alergi sebelumnya dan mekanisme pemberian obat yang menyebabkan reaksi alergi. Pemeriksaan fisik berhubungan dengan manifestasi klinis yang terlihat. Pemeriksaan penunjang dengan pemeriksaan *skin testing* dan laboratorium seperti darah lengkap, fungsi ginjal, dan fungsi hepar. Prinsip pengobatan alergi obat yaitu dengan menghentikan segera pemberian obat yang dicurigai dapat menimbulkan gejala. Tatalaksana alergi obat dapat diberikan secara non-farmakologis seperti desensitisasi dan secara farmakologis yang bersifat suportif dan simptomatis seperti pemberian epinefrin yang dapat digunakan pada pasien dengan reaksi anafilaksis, pemberian antihistamin dan kortikosteroid akan membantu mengurangi gejala.^{1,4}

Pada praktek klinik, sering dijumpai *over diagnosis* atau *under diagnosis* dalam kejadian alergi obat. Alergi obat berdampak buruk pada kualitas hidup pasien, tertundanya perawatan, hingga dapat menyebabkan kematian. Berdasarkan latar belakang diatas, tinjauan kepustakaan ini ditulis untuk meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme terjadinya alergi obat sehingga dapat menegaskan diagnosis dan tatalaksana alergi obat yang tepat.

Imunologi Dasar

Imunologi berasal dari bahasa latin yang tergabung dari kata *imunos* dan *logos* yang merupakan ilmu yang mempelajari mengenai kekebalan

tubuh. Respon imun terdiri dari imunitas alamiah / bawaan / non spesifik / natural / *innate native / nonadaptive* dan imunitas yang didapat / spesifik / adaptif / *acquired*. Sistem imun alamiah didapatkan dari pertahanan tubuh yang melawan infeksi, sedangkan respon imun didapat terjadi karena setelah dimediasi oleh limfosit dan produknya, seperti vaksinasi.⁷

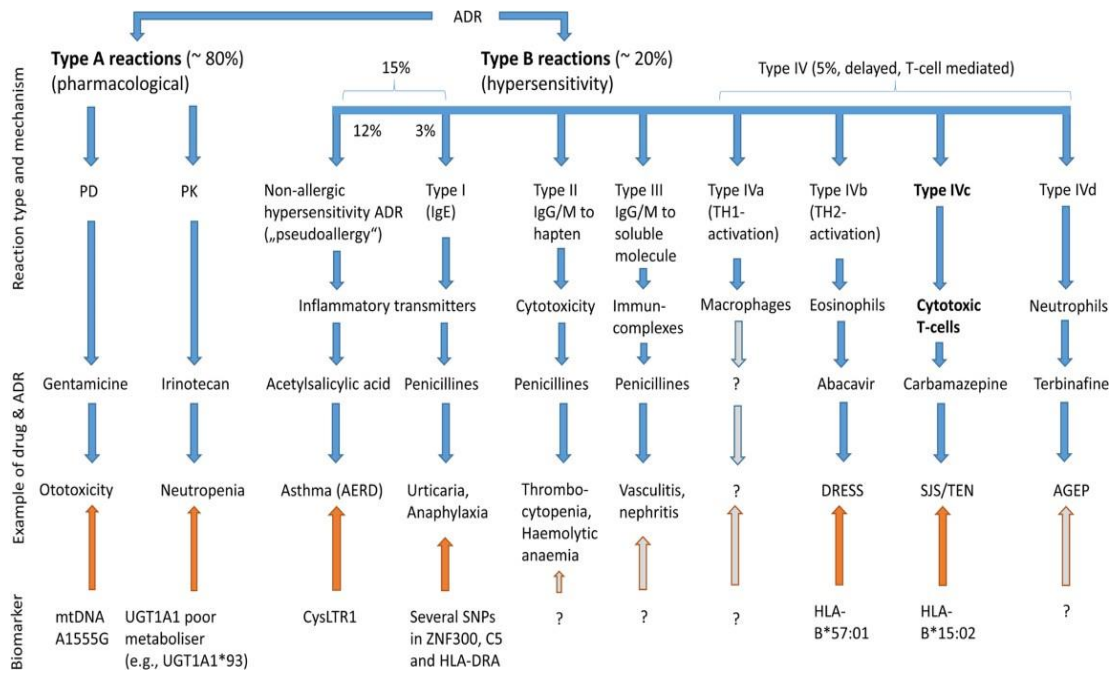
Hipersensitivitas merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan respons imun yang berlebihan terhadap antigen asing. Reaksi hipersensitivitas dapat terjadi pada individu yang sebelumnya telah mengalami suatu sensitisasi dengan antigen atau allergen tertentu. Reaksi hipersensitivitas dikelompokkan oleh Gell and Coombs menjadi 4 jenis yang dibedakan berdasarkan patofisiologis. Klasifikasi ini membedakan reaksi hipersensitivitas menjadi tipe I (dimediasi IgE), II (dimediasi sitotoksik, IgG, atau IgM), III (dimediasi kompleks imun), dan IV (tipe tertunda atau dimediasi sel-T).⁸

Reaksi hipersensitivitas tipe I atau reaksi hipersensitivitas tipe cepat dimediasi oleh IgE spesifik allergen. Sensitisasi terhadap allergen terjadi ketika sel Th2 dan mediatornya mendorong peralihan isotipe dalam sel B untuk menghasilkan IgE. Pada Reaksi hipersensitivitas tipe II, Antibodi IgG dan IgM merupakan komponen pertahanan terhadap mikroba dan

membantu secara langsung untuk membunuh dengan berbagai mekanisme. Hipersensitivitas tipe III terjadi karena antibodi berikatan dengan antigen yang membentuk kompleks imun. Kompleks ini akan tinggal dalam jaringan dan mengaktifkan komplemen menyebabkan kerusakan organ. Respon hipersensitivitas tipe IV disebut reaksi lambat dan melibatkan sel T sebagai sel efektor utama. Sel T yang tersensitisasi menyebabkan kerusakan secara langsung dengan sitotoksik dan mengaktifkan leukosit lain, seperti makrofag, neutrophil, dan eosinophil.⁸

Alergi Obat

Alergi obat adalah reaksi hipersensitivitas obat yang dimediasi secara imunologis dan memiliki mekanisme patogenesis maupun presentasi klinis yang beragam. Reaksi simpang obat secara umum dibagi menjadi 2 tipe, yaitu tipe A dan tipe B. Tipe A atau "*pharmacological adverse drug reaction (ADR)*" disebabkan oleh (1) perubahan dosis dan atau farmakokinetik dan efek samping farmakologis atau toksikodinami, (2) dipengaruhi oleh perubahan struktur target yang menyebabkan perbedaan afinitas obat terhadap target. Tipe B atau "*drug hypersensitivity ADR*" disebabkan oleh mekanisme alergi atau non-alergi yang melibatkan sistem imun dan atau mediator seperti histamine seperti yang dijelaskan pada gambar 1.³



Gambar 1. Perbedaan tipe ADR³

Faktor risiko alergi obat adalah usia, jenis kelamin, *genetic polymorphisms* dan infeksi. Faktor risiko yang berhubungan dengan obat yaitu frekuensi eksposur, rute masuknya obat dan berat molekul obat. Klasifikasi

a alergi obat yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh diklasifikasikan oleh *Gell and Coombs' sistem*, yang menggambarkan mekanisme imun yang terlibat di dalam reaksi ini seperti yang dijelaskan pada gambar 2.¹

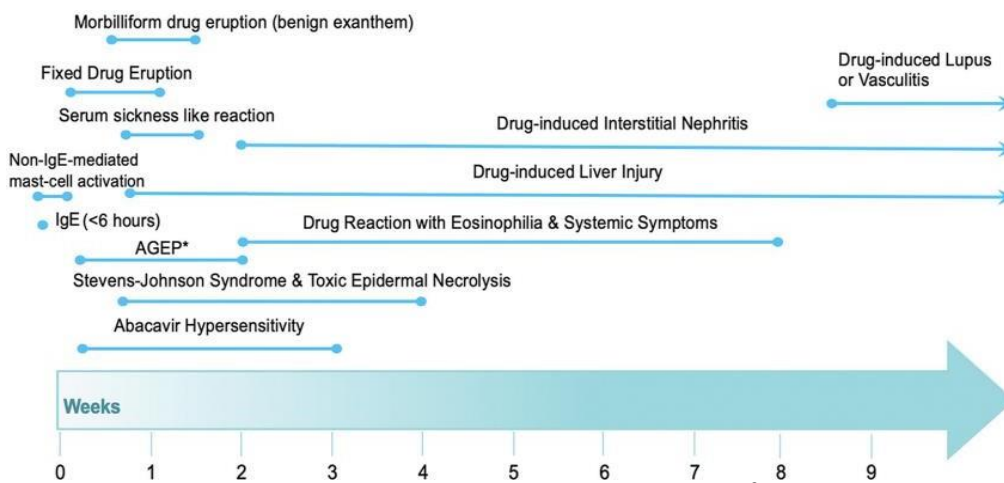
Antibody (I-III) and T cell-orchestrated hypersensitivity reactions (IVa-d)

	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 GM-CSF (T cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g. penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP, Behçet disease

Gambar 2. Klasifikasi alergi obat berdasarkan reaksi hipersensitivitas.⁹

Reaksi hipersensitivitas atau alergi obat dapat diklasifikasikan berdasarkan kronologi, mekanisme, dan fenotip klinis. Kronologi reaksi alergi obat merupakan kejadian alergi obat yang terjadi berhubungan dengan waktu, terdiri dari reaksi tipe cepat atau lambat. Reaksi tipe cepat merupakan reaksi yang terjadi dalam waktu 1 jam dalam waktu 6 jam setelah paparan obat. Reaksi alergi obat tipe lambat muncul gejala dalam bentuk exanthems, hingga kondisi berat seperti *drug reaction with*

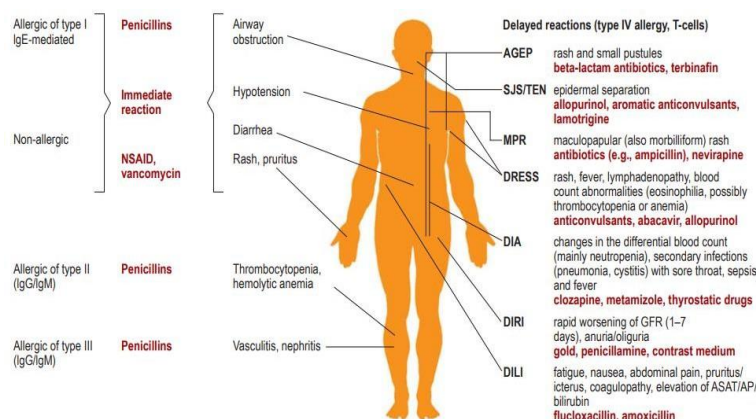
eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), dan Stevens-Johnson syndrome (SJS) atau toxic epidermal necrolysis (TEN). Secara fenotip, reaksi seperti urtikaria, angioedema, bronkospasme, atau pada kasus yang berat dapat menyebabkan anafilaksis.^{1,10,9} Gambar 3. menjelaskan mengenai *Timeline* reaksi hipersensitivitas obat.



Gambar 3. *Timeline* reaksi alergi obat⁸

Alergi obat dapat mempengaruhi banyak sistem organ yang menyebabkan gejala klinis tertentu. Gejala kulit dapat terjadi dari gejala jinak seperti urtikaria, angioedema, eksantema dan gejala ganas seperti SJS, TEN, atau keduanya.

Beberapa organ lain selain kulit yang ditemukan yaitu gejala yang berhubungan dengan gastrointestinal, paru, hematologi, dan ginjal seperti yang dijelaskan pada gambar 4.^{3,10}

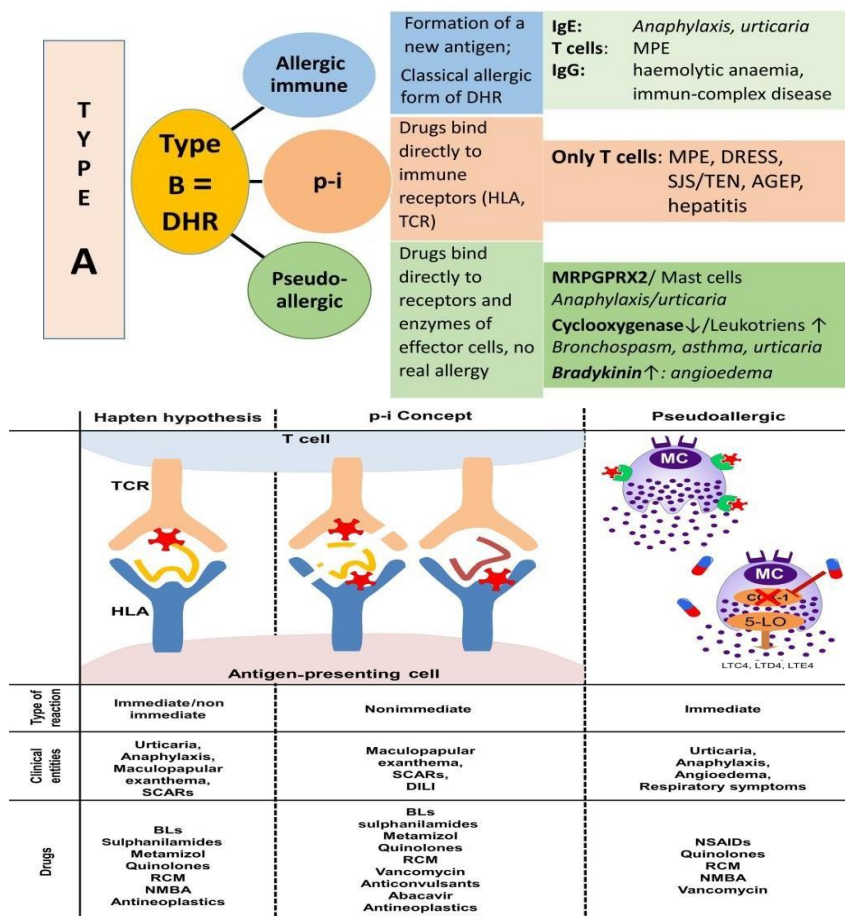


Gambar 4. Manifestasi klinis alergi obat berdasarkan tipe hipersensitivitas³

Patogenesis reaksi obat terdiri dari 3 bentuk yaitu mekanisme imun alergi, konsep p-I (*Pharmacological interaction*) dan pseudo alergi. Bentuk mekanisme alergi-imun melibatkan pengikatan kovalen obat atau bahan kimia menjadi protein (antigen) yang menyebabkan respon dari sistem imun humoral dan atau seluler. Konsep p-I (*pharmacological interaction*) merupakan interaksi farmakologis dengan reseptor imun yang akan menstimulasi sel T. Sedangkan, pseudo alergi merupakan interaksi obat dengan reseptor atau enzim sel inflamasi yang akan menyebabkan aktivasi langsung atau peningkatan peradangan seperti yang dijelaskan pada gambar 5.¹¹

Diagnosis dan Tatalaksana Alergi Obat

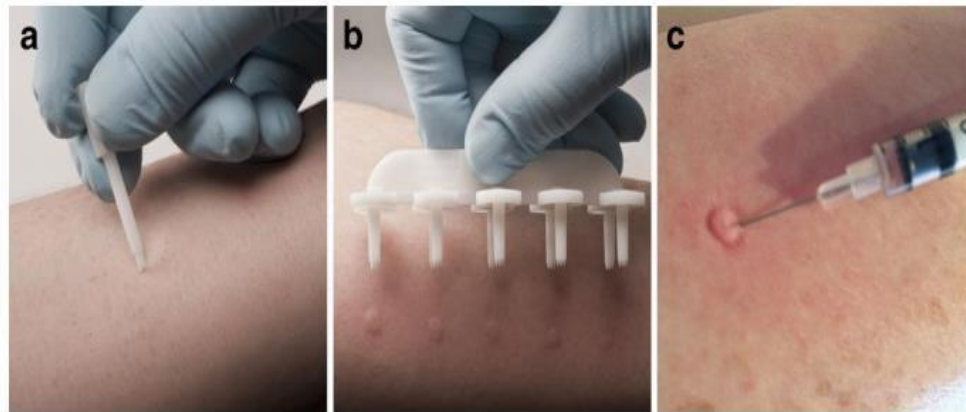
Anamnesis pasien dengan reaksi alergi obat harus dilakukan dengan rinci mengenai semua obat yang pernah diminum oleh pasien, seperti waktu pemberian, formulasi obat, dosis dan rute pemberian, jenis dan waktu gejala muncul setelah paparan obat, dan riwayat reaksi alergi obat sebelumnya.^{1,10} Pemeriksaan fisik untuk mencari manifestasi klinis. Tanda reaksi hipersensitivitas obat serius meliputi demam, lesi membran mukosa, limfadenopati, bengkak dan nyeri sendi atau abnormalitas pada pemeriksaan paru. Kulit merupakan organ yang paling sering menimbulkan gejala yang dipengaruhi oleh reaksi alergi obat.



Gambar 5. Patogenesis reaksi alergi obat¹¹

Pemeriksaan penunjang dengan melakukan pengujian kulit langsung (*Skin testing*) dan *drug challenges*. *Skin testing* yang dilakukan untuk menilai reaksi alergi obat tipe 1 adalah *skin prick test* (SPT) dan *Intradermal test*, pengujian ini dilakukan dengan

“prick/puncture” obat secara intradermal. *Skin testing* untuk menilai reaksi alergi obat tipe IV adalah tes dIDT (*delayed intradermal test*) dan PT (*patch test*).¹



Gambar 6. (a) *single site* (b) *multiple site skin prick test* (c) *intradermal test*¹²

Untuk mengetahui reaksi tipe lambat (melalui mekanisme *T-cell dependent*) dapat menggunakan *patch test*. *Patch testing* atau uji tempel merupakan uji reaksi alergi dengan menempelkan alergen pada punggung

pasien selama 48 jam dan kemudian dinilai reaksi alergi yang terjadi. Dapat dilakukan pada pasien yang dicurigai menderita dermatitis kontak alergi, untuk membedakan dermatitis kontak alergi dan dermatitis kontak iritan.¹



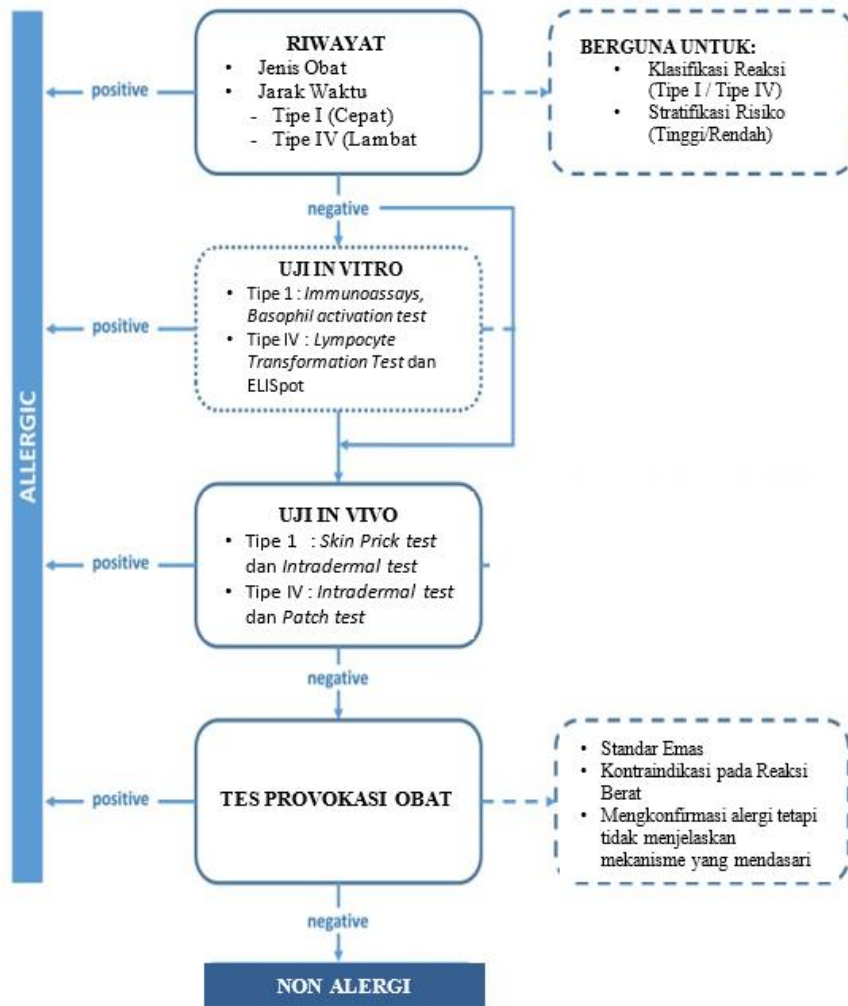
Gambar 7. *Patch testing* dan Interpretasi¹³

Pemeriksaan laboratorium dengan pengukuran kadar histamin dan tryptase terbukti berguna dalam mengkonfirmasi reaksi akut yang dimediasi IgE, terutama anafilaksis. Pemeriksaan serum total tryptase yang meningkat dari *baseline level* membantu

diagnosis. Tryptase meningkat dan puncaknya 0,5 - 2 jam setelah administrasi obat lalu menurun dengan waktu paruh sekitar 2 jam. *Drug challenges* merupakan tes diagnostik dan dianggap sebagai *Gold standard* untuk identifikasi reaksi alergi obat.

Beberapa istilah lain yang digunakan untuk *drug challenges* yaitu “*drug provocation test*”, “*graded challenges*”, dan “*test doses*”. Biasanya digunakan kepada pasien yang tidak jelas memiliki

riwayat alergi terhadap obat.^{1,14} Penegakan diagnosis alergi obat dijelaskan pada gambar 8 mengenai algoritma diagnosis alergi obat.¹⁵



Gambar 8. Algoritma diagnosis alergi obat¹⁵

Tatalaksana Alergi Obat

Prinsip tatalaksana pengobatan alergi obat yang paling efektif yaitu penghentian penggunaan obat, pemberian pengobatan alternatif dilakukan untuk menghindari penggunaan obat yang menyebabkan reaksi alergi, terapi suportif dan simptomatik.¹ Tatalaksana nonfarmakologi seperti melakukan desensitisasi. Desensitisasi adalah proses obat yang menjadi penyebab

alergi pada pasien diberikan kepada pasien tersebut dalam dosis kecil dan ditingkatkan dosisnya secara bertahap untuk menginduksi toleransi temporer terhadap obat sehingga sel efektor menjadi kurang atau tidak responsif terhadap respons imun yang diperantarai IgE. Desensitisasi dikatakan sukses jika pasien dapat menyelesaikan sampai dengan dosis terapeutik dan dapat mentoleransi pemberian dosis berulang sampai pengobatan selesai. Efek

samping yang sering terjadi adalah *flushing*, pruritus, eritema, dan urtikaria.^{1,4}

Tatalaksana farmakologis pasien dengan alergi obat biasanya diberikan terapi yang bersifat suportif dan simptomatik. Pemberian epinefrin intramuscular merupakan pilihan pengobatan utama untuk mencegah perkembangan kondisi menjadi lebih berat. Kortikosteroid dilaporkan dapat menurunkan gejala klinis alergi. Pemberian antihistamin dan bronkodilator dapat membantu meredakan gejala. Pasien dengan gejala klinis alergi obat seperti SJS atau TEN membutuhkan pengobatan secara komprehensif. Pemilihan pengobatan yang dapat diberikan yaitu sistemik immunosupresan atau immunomodulator, seperti kortikosteroid, immunoglobulin intravena (IVIG) dan plasmapheresis. Kortikosteroid merupakan pemilihan terapi yang paling umum diberikan. Pemberian IVIG merupakan terapi yang umum diberikan pada kasus SJS/TEN yang berat.¹⁶

Epinefrin adalah pengobatan utama atau *life-saving* pasien dan lini pertama pada tatalaksana anafilaksis. Epinefrin akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan penurunan edema mukosa. Efek adrenergik epinefrin akan meningkatkan kontraktilitas miokard, perbaikan aliran darah pada arteri koroner, dan bronkodilatasi.¹⁷ Antihistamin merupakan terapi lini kedua pada gejala alergi yang diketahui dapat mengurangi gejala pruritus. Antihistamin tidak dapat digunakan sebagai monoterapi pada beberapa kasus alergi yang berat, karena tidak dapat meredakan obstruksi jalan nafas, syok, atau hipotensi.¹⁸ Kortikosteroid memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresif yang dapat mengurangi reaksi peradangan. *Beta-agonist* dapat

digunakan pada pasien yang tidak respon terhadap pemberian epinefrin untuk mengobati bronkospasme.¹⁹ Immunoglobulin intravena (IVIG) telah menarik banyak perhatian karena menunjukkan aktivasi ligand pada SJS/TEN dan keberhasilan terapi dengan IVIG. Plasmapheresis dapat menghilangkan racun dan mediator yang berbahaya dari pasien dan beberapa laporan menunjukkan perbaikan cepat. direkomendasikan di Jepang untuk pasien TEN yang refrakter terhadap kortikosteroid dosis tinggi.¹⁶

Simpulan dan Saran

Reaksi simpang obat/*Adverse Drug Reaction* (ADR) dibagi menjadi 2 tipe yaitu tipe A dan tipe B yang dipengaruhi oleh farmakogenetik dan reaksi hipersensitivitas. Diagnosis alergi obat ditegakkan berdasarkan algoritma yang meliputi riwayat klinis, manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang seperti laboratorium, *skin testing* dan *drug challenges test*. Tatalaksana alergi obat yang utama dan efektif yaitu penghentian penggunaan obat, pemberian pengobatan alternatif, terapi suportif dan simptomatik. Tatalaksana non-farmakologis dapat dilakukan Desensitisasi, tatalaksana farmakologis dengan pemberian kortikosteroid, antihistamin, bronkodilator dan pada kondisi berat dapat diberikan Epinephrin, sistemik immunosupresan atau immunomodulator dan plasmapheresis. Disarankan Pemeriksaan *In Vitro test* dapat dilakukan untuk menegakan diagnosis alergi obat sesuai dengan alur diagnostik. *Skin testing, drug challenges test* dan desensitisasi dilakukan secara rutin dalam diagnostik dan tatalaksana alergi obat. Pemberian IVIG dan Plasmapheresis dapat dipertimbangan sebagai terapi pada kasus alergi obat yang berat.

Daftar Pustaka

1. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am.* 2020 Jan;104(1):109–28.
2. Sadreddini HAS, Starkey ES. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people; a look at NICE guidance. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(5):239–42.
3. Böhm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and Predictive Testing of Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Pharmacol.* 2016;7:396.
4. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy, asthma, Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):60.
5. Cardinale F, Amato D, Mastrototaro MF, Caffarelli C, Crisafulli G, Franceschini F, et al. Drug-induced anaphylaxis in children. *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):30–5.
6. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet (London, England).* 2019;393(10167):183–98.
7. Yoshida T. Allergy and Sleep: Basic Principles and Clinical Practice. Vol. 93, *The Yale Journal of Biology and Medicine.* 2020. p. 771–2.
8. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy asthma Proc.* 2019;40(6):470–3.
9. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:32–46.
10. Seth D, Kamat D. Drug Allergy. *Pediatr Ann.* 2018;47(10):e419–25.
11. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(8):1457–71.
12. Sharma M, Khaitan T, Vishal, Jain R. Skin Prick Test in Educating Population of Rural Part of Eastern India and Promoting Health in Allergic Rhinitis: An Epidemiological Study. *Indian J Otolaryngol head neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India.* 2022;74(Suppl 2):980–3.
13. Garg V, Brod B, Gaspari AA. Patch testing: Uses, systems, risks/benefits, and its role in managing the patient with contact dermatitis. *Clin Dermatol.* 2021;39(4):580–90.
14. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333–93.
15. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155-1167.e5.
16. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res.* 2018;2018:6431694.
17. Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the Management of Anaphylaxis. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1186–95.
18. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, Miraglia Del Giudice M, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):753–62.
19. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In

Treasure Island (FL). (Online)
2023 di
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/>. [diakses tanggal 4
Februari 2024].