

PERAN DAN PROSEDUR UJI KULIT UNTUK IDENTIFIKASI PENYEBAB PADA KASUS REAKSI SIMPANG OBAT

Windy Keumala Budianti, Pandu Pradana, Mutiara Ramadhiani

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

ABSTRAK

Pada tatalaksana kasus erupsi obat alergik (EOA), identifikasi obat penyebab merupakan langkah utama untuk mencegah pajanan ulang terhadap obat yang menyebabkan EOA. Sebagian besar kasus EOA sulit menentukan obat penyebabnya, sehingga dibutuhkan uji provokasi beberapa obat yang diduga sebagai obat penyebab. Uji provokasi oral merupakan baku emas untuk menentukan obat penyebab, namun merupakan kontra-indikasi pada kasus EOA berat. Uji tempel, tusuk, dan intradermal merupakan metode *in vivo* yang relatif lebih aman digunakan untuk identifikasi obat penyebab, walaupun terdapat beberapa keterbatasan. Dasar pemilihan uji kulit adalah berdasarkan patomekanisme dan manifestasi klinis EOA, diduga paling sering dimediasi oleh reaksi hipersensitivitas Coombs dan Gel tipe I dan IV. Uji tempel dapat bermanfaat pada kasus EOA tipe makulopapular dan fixed drug eruption, sedangkan uji tusuk dapat bermanfaat untuk tipe urtikaria dan angioedema. Untuk mendapatkan hasil uji yang sah, perlu diperhatikan konsentrasi alergen obat dan vehikulum yang digunakan, serta persyaratan uji. Indikasi uji tempel pada kasus EOA semakin meningkat, tetapi terdapat variasi antar pusat layanan dan belum ada panduan yang disepakati bersama.

Kata kunci: erupsi obat alergik, identifikasi obat, uji kulit

THE ROLE OF SKIN TEST AND PROCEDURE IN DRUG IDENTIFICATION OF ADVERSE DRUG REACTION

ABSTRACT

Identification of the causative drug is important to prevent re-exposure to the drug in allergic drug eruption. In most cases of cutaneous adverse drug reaction (CADR), the causative drug can be difficult to identify, so that the provocation testing for some drugs need to be performed. Provocation test is the gold standard to determine the causative drug. However it is contraindicated in severe CADR. Skin testing (patch test, prick test and intradermal test) considerably safe determining the cause of CADR, although it has its limitation. The type of skin test should be chosen according to the pathomechanism and clinical features of CADR that assumed mostly caused by hypersensitivity type I and IV in the Gell and Coombs classification. In recent years, patch test is increasingly being used to determining the causative drug of CADR, but the guideline of its procedure has not been found yet. Patch test can be used in patients with CADR type maculopapular and fixed drug eruption, while prick test can be used in patients with urticaria and angioedema. To make sure that the result is valid, drug concentration and vehiculum should be considered. There remains a lack of standardized procedure in performing skin tests.

Keywords: allergic drug eruption, drug identification, skin test

PENDAHULUAN

Erupsi obat alergik (EOA) merupakan reaksi sim-pang obat yang mengenai kulit dan/atau mukosa akibat reaksi hipersensitivitas terhadap obat sistemik.¹ Sebagian besar EOA tidak mengancam jiwa, misalnya erupsi morbiliformis, makulopapular, *fixed drug eruption* (FDE), urtikaria, purpura, dan vaskulitis. EOA tipe berat yang dapat mengancam jiwa antara lain sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidemal toksik (NET), pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA), dan sindrom hipersensitivitas obat (SHO).²

Insidens EOA di poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo berjumlah 160 orang selama tahun 2014 sampai 2016, sedangkan jumlah pasien yang menjalani rawat inap berjumlah 55 orang selama tahun 2014 sampai 2016.³ Terdapat beberapa data epidemiologi yang ditemukan berdasarkan tipe EOA, misalnya (SSJ)/(NET) di Jerman berjumlah 1-2 kasus per 1 juta populasi per tahun.² Insidens PEGA di Austria berjumlah 1-5 kasus per 1 juta populasi per tahun,⁴ serta SHO di Jepang berjumlah 10 kasus per 1 juta populasi per tahun.⁵ Di Indonesia belum ada data lengkap mengenai insidens EOA. Sering kali pasien yang sedang dalam perawatan dengan berbagai medikasi mengalami episode alergi obat, hal ini tentu saja menghambat tata-laksana beberapa penyakit, terutama bila obat penyebab tersebut tidak ada penggantinya.

Langkah penting dalam penatalaksanaan EOA adalah mengidentifikasi obat penyebab terutama pada pasien yang mendapat berbagai jenis obat. Identifikasi bermanfaat untuk mencegah pajanan ulang terhadap obat tersangka yang dapat menyebabkan reaksi lebih berat dibandingkan reaksi sebelumnya.⁶ Uji provokasi oral merupakan baku emas untuk menentukan obat penyebab, namun merupakan kontraindikasi pada EOA tipe berat. Uji kulit dapat membantu mengidentifikasi obat penyebab meskipun terdapat beberapa keterbatasan. Pada 10-15 tahun terakhir, banyak penelitian tentang uji kulit untuk membuktikan reaksi hipersensitivitas terhadap obat.^{1,7,8} Makalah ini akan membahas mengenai peran dan prosedur uji tempel, tusuk dan intradermal dalam identifikasi obat penyebab EOA.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK EOA

Pada saat klinisi melakukan pemeriksaan dan terdapat kecurigaan reaksi hipersensitivitas terhadap obat yang sedang dikonsumsi, perlu digali lebih cermat dan sistematis mengenai riwayat pajanan jenis obat, dosis, waktu konsumsi, serta interval waktu konsumsi obat hingga muncul manifestasi di kulit atau organ lain. Waspada juga penggunaan suplemen dan obat herbal atau jamu.

Pemeriksaan fisik yang menyeluruh sangat mem-

bantu menentukan tipe EOA dan patogenesis yang mendasarinya, sehingga dapat menentukan uji kulit yang akan dilakukan.⁶ Pemeriksaan laboratorium, uji kulit, dan provokasi oral dapat membantu klinisi menentukan tipe EOA dan obat penyebab.⁶

PERAN UJI KULIT

Uji kulit merupakan metode *in vivo* yang relatif aman dibandingkan uji provokasi oral.⁷ Studi retrospektif oleh Soebaryo dkk. (1998-2002) menyatakan 43 di antara 125 pasien EOA (34,4%) yang menjalani uji kulit (uji tempel dan uji tusuk) memberikan hasil positif terhadap antibiotik sebagai penyebab tersering.⁹ Barbaud dkk. (2013) melaporkan bahwa uji tempel bermanfaat dan aman untuk mencari obat penyebab pada PEGA, SSJ dan SHO.¹⁰

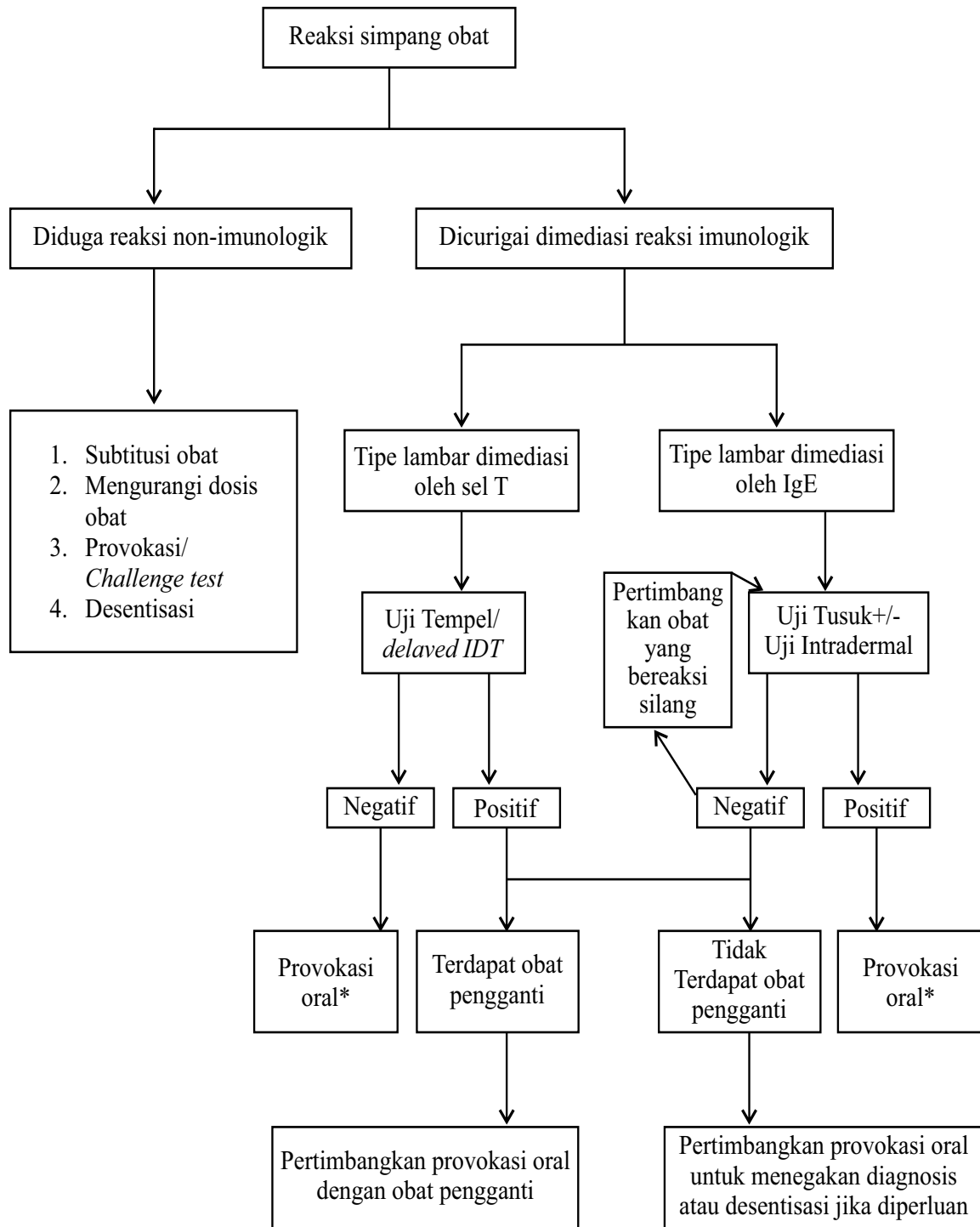
Pemilihan uji kulit untuk identifikasi penyebab obat tersangka berdasarkan mekanisme hipersensitivitas yang terjadi. Pada tabel 1 dapat dilihat berbagai uji kulit dan pemeriksaan lain berdasarkan mekanisme dan tanda klinis EOA.

Nilai diagnostik uji kulit belum banyak dievaluasi.⁷ Saat ini masih banyak variasi antar pusat pelayanan dan belum ada panduan baku yang disepakati bersama.⁸

PROSEDUR UJI KULIT

Sebelum melakukan prosedur uji kulit penting untuk menjelaskan kepada pasien mengenai tujuan, risiko, persiapan dan prosedur uji kulit yang akan dilakukan, serta mendapatkan persetujuan tertulis dari pasien (*informed consent*). Uji kulit dilakukan antara 6 minggu hingga 6 bulan setelah lesi aktif EOA sembuh dan kurang-lebih 4 minggu setelah penghentian terapi kortikosteroid sistemik atau obat immunosupresan lain. Sebaiknya uji kulit dihindari pada saat kehamilan karena alasan mediko-legal.¹¹

Pada saat melakukan uji kulit, sering kali digunakan obat komersial yang dikonsumsi oleh pasien, dan jika tersedia dapat digunakan sediaan murni obat tersebut. Bila diduga terdapat reaksi silang dengan obat lain dapat dilakukan uji terhadap obat dengan struktur kimia yang sama.¹¹ Pemilihan uji kulit berdasarkan patomekanisme dan manifestasi klinis EOA.¹ Pada saat melakukan uji kulit harus tersedia peralatan kegawatdaruratan terutama pada kasus anafilaksis. Untuk memudahkan identifikasi obat tersangka pada kasus EOA. Berikut adalah algoritma pemilihan uji kulit dan provokasi oral.



*jika tidak ada kontraindikasi

Gambar 1. Algoritma identifikasi obat dengan uji kulit dan provokasi oral .

Tabel 1. Uji kulit berdasarkan tipe reaksi hipersensitivitas pada EOA.

Reaksi	Mekanisme	Tanda Klinis	Pemeriksaan
Tipe I	Reaksi tipe cepat yang dimediasi oleh IgE	Urtikaria*, Angioedem*, anafilaksis*, bronkospasme*	Uji Tusuk Uji Intradermal Uji IgE Spesifik Uji Provokasi Obat
Tipe II	Reaksi sitotoksik yang dimediasi oleh IgG/IgM	Anemia, sitopenia, trombositopenia	Darah Lengkap/ <i>Coombs Test</i>
Tipe III	Kompleks imun dimediasi oleh IgG/IgM	Vaskulitis, limfadenopati, demam, artropati, ruam, <i>serum sickness</i>	C3, C4, ANA, ANCA, fungsi liver, urca, elektrolit, histologi, foto toraks
Tipe IVa	Sel Th1 mengaktivasi monosit/makrofag melalui IFN= γ dan TNF= α	Dermatitis kontak, lesi vesikobulosa	Uji Tempel
Tipe IVb	Sel Th2 membuat inflamasi eosinofil melalui IL=5, IL=4, IL=13, cotaxin	Makulopapular dan lesi vesikobulosa	Uji Tempel
Tipe IVc	CD4*CD8* T sel sitotoksik menghancurkan target melalui perforin, granzyme B, FasL.	Dermatitis kontak, makulopapular, pustular, lesi vesikobulosa	Uji Tempel
Tipe IVd	Sel T menarik dan mengaktifasi sel neutrofil melalui CXCL=8, GM=CSF	Lesi pustular	Uji Tempel

*mungkin tidak dimediasi secara imunologi. ANA, *antinuclear antibody*, ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*

UJI TEMPEL

Sejak uji tempel moderen diperkenalkan oleh Jadassohn pada tahun 1896, pemeriksaan ini terus berkembang dan banyak mengalami perubahan.⁷ Uji tempel digunakan pada tipe EOA yang didasari oleh reaksi hipersensitivitas tipe IV, misalnya erupsi makulopapular, FDE, dan PEGA.^{7-9,12} Hasil positif paling banyak ditemukan pada pasien dengan tipe EOA makulopapular, FDE, *sindrom* Babon, dan PEGA.⁸ Uji tempel tidak terlalu bermakna pada urtikaria, SSJ, pruritus, atau vaskulitis.¹⁸ Uji tempel sebaiknya tidak dilakukan pada kehamilan, infeksi virus akut yang disertai demam, dan penyakit infeksi.¹³ Risiko terjadi efek samping lebih ja-

rang dibandingkan dengan uji tusuk dan intradermal.¹²

Untuk mendapatkan hasil yang dapat dipercaya terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan: (1). Sediaan obat tersedia dalam bentuk murni. (2). Bahan pembawa tidak bersifat iritatif. Bahan pembawa yang paling baik untuk uji tempel yaitu petrolatum putih, air, etanol, metil etil keton, dan minyak zaitun. (3). Konsentrasi obat yang digunakan untuk uji tempel tidak bersifat iritatif. (4). Bahan yang digunakan untuk uji tempel tidak bereaksi secara kimia atau fisik dengan obat.⁷ Beberapa konsentrasi obat dan vehikulum yang dianjurkan untuk uji tempel adalah seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Konsentrasi obat untuk uji tempel⁸

Obat/Golongan Obat	Konsentrasi dan Vehikulum	Risiko Relaps Reaksi Simpang Obat Akibat Uji Tempel
Asam asetilsalisilat	C*: 10% dalam pet.	—
Asiklovir	As is, 20%, 10% dan 1% dalam pet. Asiklovir 10% dalam pet. C*: 10% dalam pet.	—
Allylisopropylacetylurea	?	—
Asam 5- aminosalisilat	3% dalam pet.	—
Amoksisilin	10% dalam pet. C*: 10% dalam pet.	Reaksi tipe cepat pada anafilaksis
Antibiotik Betalaktam	C*: penisilin G 10% dalam pet., dikloksalilin 10% dalam petrolium, cefotaksim 10% dalam pet., sefradin 10% dalam pet., sefaleksin 10% dalam pet.	Reaksi tipe cepat pada anafilaksis
Azatriopin	?	—
Captopril	1% dan 10% dalam pet. Hasil positif palsu C*: 5% dalam pet.	—
Karbamazepin	10% dalam pet. C*: 1% dalam pet.	—
Cefcapene pivoxil	10% dan 1% dalam pet.	—
Selekoksib (sering reaksi positif palsu)	Telah diuji pada 10% atau 1%. Konsentrasi lebih tinggi akan menyebabkan hasil positif palsu.	—
Klorokuin (tidak ada reaksi positif)	Reaksi positif palsu Batas ambang spesifisitas perlu ditentukan	—
Klorfenamin	20% dalam pet. 15 kontrol negatif	—
Klobazam	?	—
Kodein	1% dan 5% diencerkan dalam pet (2 kontrol negatif)	—
Kolkisin	10% diencerkan dalam pet. 80% dari 29 kontrol negatif menjadi hasil positif palsu	—
Kortikosteroid	Jika negatif, harus diencerkan dalam alkohol	—
Kotrimoksazol	10%, 20% atau 50% dalam dimetil sulfoksida (DMSO), tetapi sering negatif ketika diencerkan dalam pet.	—
Cyamemazine	30% dalam pet.	—
Desloratadin	10% diencerkan dalam pet pada 8 dari 10 orang, spesifik ketika diujikan 1% diencerkan dalam pet. (7 kontrol negatif)	—
Diazepam	?	—
Diklofenak	?	—
Diltiazem	10% dalam pet.	—
Enoksaparin	murni	—
Esterogen	Jika negatif, encerkan pada alkohol	—
Famsiklovir	50% dalam pet.	—
Fluimidione	5% dan 30% dalam pet.	—
Fluorokuinolone	30% dalam pet. atau akuades	—
Fusafungine	30% dalam pet.	—
Gansiklovir	As is, 20% dalam pet.	—
Gentamisin	?	—
Heparin derivates	Sensitisasi terhadap eksipien berdasarkan hasil non spesifik	—
Hidroksizin	10% dalam pet.	—
Isoniazid	50% dalam pet. (10 kontrol negatif)	—

Tabel 2. Lanjutan

Obat/Golongan Obat	Konsentrasi dan Vehikulum	Risiko Relaps Reaksi Sempang Obat Akibat Uji Tempel
Lamisil (terbinafin)	<i>As is</i>	—
Meprobamat	30% dalam pet.	—
Metamizole	1% dan 10% dalam pet.	—
Metronidazol	?	—
Meksiletin hidroklorida	10% dan 20% diencerkan dalam pet.	—
Misoprostol	Hasil positif palsu pada 9 dari 10 kontrol negatif pada pembacaan hasil hari ke-2, bukan hasil positif palsu pada pembacaan hasil hari ke-4 atau etika <i>Cytotec</i> 1% diencerkan dalam pet.	—
Nimesulide	10% dalam pet.	—
Nistatin	10% dalam pet. (10 kontrol negatif)	—
Omeprazole; tidak ada reaksi positif	30% dalam pet.	—
Oksikam	1% dalam pet. atau 10% dalam pet.	—
Parasetamol	?	Relaps AGEP?
Pristinamisin	?	—
Pseudoefedrin	Diuji 1% dalam pet untuk menghindari relaps reaksi simpang obat	—
Radiokontrast sedang	Murni	—
Rifampisin	?	—
Teicoplanin	4% dalam ari	—
Tetrazepam	30% dalam sediaan komersial, 10% dalam pet.	—
Triamsinolon	30% dalam pet.	—
Valasiklovir	30% dalam pet., air, dan alkohol, sediaan komersial, <i>as is</i> , 20%, 10%, 1% dalam sediaan komersial	—
Vankomisin	0,005% dalam air	—
Vitamin K ₁	10mg/ml dalam minyak zaitun	—
Vitamin K ₃	10mg/ml dalam minyak zaitun	—

C*: konsentrasi: Pet. : petrolatum; ?: belum ditemukan referensi

Konsentrasi dan eksipien yang digunakan untuk uji ini telah dilaporkan dari literatur sebelumnya yang dapat menyebabkan relaps reaksi simpang obat selama uji tempel. Pada beberapa obat membutuhkan pasien kontrol

Obat yang digunakan berupa bentuk murni 10% dalam petrolatum, dan bentuk murni 10% dalam alkohol. Apabila tidak tersedia obat murni dapat digunakan obat komersial yang dipisahkan dari lapisan pembungkunya dan dihaluskan, kemudian dibuat konsentrasi 30% dalam petrolatum dan sekitar 30% dalam air.^{11,12} Untuk mendapatkan hasil yang reliable tiap jenis obat dilarutkan dengan vehikulum dan konsentrasi yang telah ditentukan. Sediaan yang telah dibuat digunakan untuk satu pasien dan tidak disimpan lebih dari 24 jam.¹¹ Untuk mencegah reaksi berat, terutama pada EOA tipe berat, disarankan menggunakan sediaan dengan konsentrasi 0,1% terlebih dahulu dan ditingkatkan antara 1-10% apabila hasil negatif.¹¹ Kleinhans dkk.(2002) melaporkan terdapat reaksi iritan pada uji tempel terhadap Celebrex® (celecoxib) bila konsentrasi lebih dari 10% dalam petrolatum nilai positif palsu tinggi pada pembacaan setelah 48 jam), tetapi jika digunakan konsentrasi 5-10% memberikan hasil

yang dapat diinterpretasikan sebagai alergi terhadap obat tersebut.⁸ Terdapat beberapa panduan mengenai konsentrasi dan vehikulum untuk berbagai jenis obat, misalnya panduan Lachapelle, de Groot, dan Barbaud.¹³

Uji tempel dilakukan pada punggung bagian atas,^{7,14} namun apabila tidak memungkinkan untuk dilakukan di area tersebut, dapat dilakukan pada punggung bawah, sisi luar lengan atas, atau sisi depan tungkai atas. Pada kasus FDE, selain pada punggung atas, uji juga dilakukan pada bekas lesi.¹¹ Prosedur uji tempel dilakukan sesuai dengan uji tempel standar.

Berdasarkan *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD), pembacaan uji tempel dilakukan setelah 48, 72, 96 jam, dan hari ke-7 apabila hasil tetap negatif sampai dengan 96 jam. Interpretasi pembacaan uji tempel menggunakan kriteria *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG),¹¹ dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Interpretasi dan klasifikasi hasil uji tempel menurut ICDRG.

?+	Eritema samar; meragukan
+	Eritema, infiltrat, mungkin papul; positif lemah
++	Eritema, infiltrasi, papul, vesikel; positif kuat
+++	Eritema, infiltrat, vesikel yang berkonfluens; positif ekstrim
IR	Reaksi iritan
NT	Tidak diuji

Beberapa studi melaporkan kepositifan hasil uji tempel yang bervariasi. Kepositifan dipengaruhi oleh tipe EOA, jenis obat, konsentrasi sediaan yang digunakan dan lokasi uji dilakukan.¹¹ Obat yang sering menimbulkan hasil positif pada uji tempel adalah antibiotik (terutama β -laktam, klindamisin, dan trimetoprim), antihipertensi dan antikonvulsan.¹

Penggunaan uji tempel pada kasus EOA semakin banyak, tetapi sampai saat ini belum ada panduan baku untuk prosedur uji tempel.¹² ESCD dan *European Network on Drug Allergy (ENDA)*¹⁵ mengeluarkan panduan yang digunakan untuk uji tempel pada EOA. Terdapat sedikit perbedaan antara kedua panduan ini yang dapat dilihat pada tabel 4.

UJI TUSUK

Uji tusuk berperan untuk EOA yang didasari oleh reaksi hipersensitivitas tipe I, yang diperantarai IgE.^{1,16,17} Studi retrospektif yang dilakukan oleh Reid dkk. (1999) dalam kurun waktu 5 tahun, tidak menemukan kejadian fatal pada uji tusuk. Meskipun jarang, terdapat laporan

reaksi alergi sistemik bahkan kematian pada saat uji dilakukan. Reaksi tersebut biasanya terjadi dalam 30 menit saat uji dilakukan. Pasien yang mengonsumsi antihipertensi misalnya penghambat reseptor beta (β -blocker) atau penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-inhibitor) berisiko tidak responsif terhadap epinefrin apabila terjadi reaksi alergi sistemik atau anafilaksis. Demikian juga dengan pasien eksema berat, dermatografisme, atau sedang mengonsumsi antihistamin ataupun obat lain yang dapat mengganggu interpretasi hasil uji. Antihistamin dapat menyebabkan negatif palsu. Penggunaan astemizol harus dihentikan paling sedikit 4 minggu dan terfenadin 2 minggu sebelum uji tusuk.⁷ Paparan sinar ultraviolet B kronis atau akut dapat memberikan gambaran urtika yang lebih kecil. Kehamilan merupakan kontraindikasi relatif uji tusuk.¹⁶

Uji tusuk dilakukan pada bagian volar lengan bawah atau punggung atas, 4-6 minggu setelah lesi aktif EOA sembuh.^{7,8,16} Lipatan siku harus dihindari karena menyulitkan kesulitan dalam interpretasi hasil. Kulit di daerah lain tidak dipilih karena alasan kenyamanan. Jarak antar obat tersangka yang diuji sekitar 3-5 cm untuk mencegah reaksi yang tumpang tindih saat interpretasi hasil.¹⁷ Uji dilakukan dengan menusukkan larutan obat tersangka pada permukaan kulit dengan menggunakan lanset khusus (misalnya, lanset uji tusuk Dome-Hollister-Stier, lanset plastik Stallerpoint Stallergenes, lanset metalik Allerbiopoint Allerbio Lab.). Tusukan intraepidermal dilakukan dengan tekanan yang lembut.^{7,8} Be-

Tabel 4. Perbandingan panduan uji tempel

Rekomendasi	ESCD	ENDA
Waktu Uji Tempel	6 minggu sampai 6 bulan Setelah remisi total reaksi simpang obat*1 bulan setelah penghentian kortikosteroid sistemik*	3 minggu sampai 3 bulan
Lokasi Konsentrasi obat	Punggung atas Zat murni (10% dalam pet./-10% dalam alkohol atau akuades)	Punggung atas Zat yang diencerkan dalam NaCl 0,9% atau petrolatum dengan berbagai konsentrasi
Pembacaan Uji Tempel	Serbuk tablet atau pil (30% dalam pet. atau akuades) Sediaan cair (<i>as is</i> dan 30% dalam akuades)	
Interpretasi/skoring	20 menit, H2, H3, H4, H7, (jika uji tempel negatif pada H4) Kriteria ICDRG	H2,H3,H4 Kriteria EECDRG

*dikutip dari Romano et al.

Pet.: petrolatum

H diartikan Hari; ICDRG, *International Contact Dermatitis Research Group*
EECDRG, *European Environmental Contact Dermatitis Research Group*

berapa penulis mengatakan untuk penetrasi yang baik dilakukan dengan gerakan sedikit memutar. Usahakan tidak terjadi perdarahan pada saat penusukan.¹⁷ Bila lanset tidak tersedia dapat dilakukan menggunakan jarum 27G dengan gerakan mencungkit kulit dengan bevel jarum menghadap ke atas, pada larutan.⁷

Umumnya uji tusuk dilakukan dengan konsentrasi terapeutik, namun untuk obat yang menyebabkan pelepasan histamin (misalnya atracurium dan mivacurium) dilarutkan sampai 0,001–0,1 untuk mencegah hasil positif palsu.¹ Larutan histamin klorhidrat (10 mg/mL) dan kodein fosfat (9%) digunakan sebagai kontrol positif.^{7,8,16,17} Kontrol negatif menggunakan NaCl 0,9% atau pelarut obat tersangka.

Setelah 15 menit, tetesan obat dibersihkan dengan menggunakan tisu lembut. Pembacaan dilakukan setelah 15-20 menit menggunakan kaliper.¹⁷ Hasil positif apabila gambaran urtika atau eritem berukuran ≥ 3 mm dan lebih besar dari setengah reaksi yang dihasilkan kontrol positif.^{16,17} Hasil positif yang lambat dapat terjadi pada uji tusuk, karena itu pembacaan juga disarankan dilakukan 24 jam pasca uji.⁸

Pada urtikaria akibat antibiotik β -laktam, anestetik, atau sinergistin, uji tusuk dapat menunjukkan hasil positif yang cepat.¹⁸ Namun ada pula laporan yang menyatakan bahwa uji tusuk dapat menunjukkan hasil positif yang lambat, meskipun jarang, pada antibiotik β -laktam dan juga sinergistin, pseudoefedrin, atau minosiklin.¹⁸ Positif palsu dapat ditemukan pada turunan kodein atau spiramisin murni.⁸

UJI INTRADERMAL

Uji intradermal dilakukan apabila uji tusuk memberikan hasil negatif setelah 20 menit pasca uji.¹⁹ Sensitivitas uji intradermal lebih tinggi dibandingkan uji tusuk, namun spesifisitas lebih rendah. Uji intradermal tidak dianjurkan pada SSJ, NET atau vaskulitis leukositoklastik karena dapat memicu kembali reaksi simpang obat. Uji intradermal dapat menginduksi erupsi obat alergik pada 10% pasien, baik reaksi cepat ataupun lambat.^{1,8,19}

Hal yang perlu diperhatikan pada uji intradermal antara lain: (1). Sediaan obat yang sudah dibuat tidak melebihi 2 jam.¹¹ (2). Dilakukan dibawah pengawasan ketat, terutama pada kasus anafilaksis atau urtikaria. Pasien diobservasi sampai 6 jam pasca tindakan. Tanda vital harus dipantau secara ketat.^{11,19} (3). Uji intradermal menggunakan sediaan obat steril yang dilarutkan dalam salin-fenol (0,5% fenol dalam NaCl 0,9%) atau NaCl 0,9% dengan konsentrasi 0,0001; 0,001; 0,001; dan 0,01. Konsentrasi yang digunakan lebih rendah dibandingkan uji tusuk.¹⁶ (4). Lokasi pada ekstensor lengan bawah, dengan larutan sebanyak 0,04 ml atau sampai menimbulkan infiltrasi berukuran 4-6 mm. Kontrol negatif meng-

gunakan salin-fenol atau NaCl 0,9%.¹¹ Beberapa penulis melaporkan menggunakan histamin 1 mg/mL sebagai kontrol positif.⁸ Uji dimulai dengan konsentrasi 0,0001. Bila setelah 30 menit hasil negatif, konsentrasi dinaikkan secara bertahap setiap 30 menit sampai konsentrasi murni.¹¹ (5). Interpretasi hasil dilakukan setelah 30 menit, 6 jam dan 24 jam. Hasil dinyatakan positif apabila setelah 30 menit terjadi urtika berukuran lebih dari 10 mm. Parker dkk. (1962) menyatakan hasil uji sebagai berikut: 1+, urtika lebih besar daripada kontrol tetapi lebih kecil dari 8 mm; 2+, urtika berukuran 8-12 mm; 3+, berukuran 12-20 mm; 4+, lebih besar dari 20 mm.²⁰ Bila hasil negatif pasien diminta memberitahukan apakah hasil tetap negatif atau tidak setelah 1 minggu.¹¹

Lokasi uji, jumlah larutan yang diinjeksikan, diameter urtika, serta waktu pembacaan yang baik, bervariasi di setiap pusat pelayanan. Begitu pula kriteria pembacaan hasil uji belum ada kesepakatan antar pusat pelayanan.¹⁸

INTERPRETASI UJI KULIT

Interpretasi hasil uji kulit merupakan hal penting.^{8,21} Uji kulit dapat memberikan hasil negatif sebesar 30-50% meskipun sudah dilakukan sesuai panduan. Hasil negatif dapat disebabkan oleh metabolit obat yang merupakan penyebab EOA tidak terbentuk saat diuji pada kulit; tidak terdapat mekanisme imun yang terlibat pada EOA; terdapat faktor risiko lain yang menyebabkan intoleransi obat, misalnya infeksi virus, yang tidak terjadi selama uji. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan suatu obat bukan merupakan penyebab EOA.¹¹ Hasil uji yang positif (atau negatif) harus dinilai spesifisitas dan relevansinya.^{11,21}

SIMPULAN

Identifikasi obat merupakan langkah penting dalam tatalaksana EOA, sehingga dapat mencegah pajanan ulang yang dapat menyebabkan reaksi lebih berat. Uji kulit dapat membantu untuk menentukan obat penyebab EOA, serta relatif lebih aman dan mudah dibandingkan uji provokasi oral.

Bentuk murni obat sering tidak tersedia sehingga digunakan obat komersial yang mengandung bahan pembawa lain. Hasil uji kulit bergantung pada jenis obat, persiapan dan prosedur, serta tipe EOA. Relevansi hasil uji kulit sangat penting dinilai untuk menentukan obat yang diuji sebagai obat penyebab EOA. Sampai saat ini panduan prosedur uji kulit masih bervariasi antar pusat pelayanan dan belum ada panduan baku yang disepakati bersama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youltenz LJF, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin and Exper Allerg*. 2008;39:43-61.
2. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reaction. Dalam: French LE, penyunting. *Adverse Cutaneous Drug Eruptions*. Chemical Immunology and Allergy. Edisi ke-1. Basel: Karger; 2012.h. 1-17.
3. Data Kunjungan Pasien Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin tahun 2014, 2015, dan 2016.
4. Sidoroff A. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Dalam: LE F, penyunting. *Epidemiology of cutaneous adverse drug reaction*. 97. Basel: Karger; 2012.h. 139-48.
5. Shiohara T. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. Dalam: LE F, penyunting. *Epidemiology of cutaneous adverse drug reaction*. 97. Basel: Karger; 2012.h. 122-38.
6. Harr T. Diagnostic approach to drug allergy. Dalam: French LE, penyunting. *Adverse Cutaneous Drug Eruptions*. Chemical Immunology and Allergy. Edisi ke-1. Basel: Karger; 2012.h. 47-60.
7. Hannuksela M. Skin Testing in Drug Hypersensitivity. Dalam: Kauppinen K, Alanko K, Hannuksela M, Hannuksela M, penyunting. *Skin Reactions To Drugs*. Edisi ke-1. New York: CRC Press; 1998.h. 81-95.
8. Barbaud A. Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. Dalam: Pichler WJ, penyunting. *Drug Hypersensitivity*. Edisi ke-1. Basel: Karger; 2007. h. 366-79.
9. Soebaryo RW, Nugrohawati T, Effendi EH. Skin test in drug eruption: Five years experience at Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta. *Med J Indones*. 2004;13:81-5.
10. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168:555-62.
11. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-8.
12. Aquino MR, Sher J, Fonacier L. Patch Testing for Drugs. *Dermatitis*. 2013;24:205-14.
13. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
14. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr opin in aller and clin immunol*. 2010;10:291-6.
15. Mygind K, Sell L, Flyvholm M-A, Jepsen KF. High-fat petrolatum-based moisturizers and prevention of work-related skin problems in wet-work occupations. *Contact Dermatitis*. 2006;56:35-41.
16. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, dkk. The skin prick test - European standards. *Clin and transl aller*. 2013;3:3.
17. Lachapelle JM, Maibach HI. The Methodology of Open (Non-prick) Testing, prick Testing, and its Variants. Dalam: Lachapelle JM, Maibach HI, penyunting. *Patch testing and Prick Testing*. Edisi ke-2. Berlin: Springer; 2009.h. 141-52.
18. Barbaud A, Trechot P, Webber-Muller F, Ulrich G, Commun N, Schmutz J. Drug skin test in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin. *Contact Dermatitis*. 2004;50:22-6.
19. Lachapelle JM. Testing in Cutaneous Systemic Adverse Drug Reactions. Dalam: Lachapelle JM, Maibach HI, penyunting. *Patch testing and Prick Testing*. Edisi ke-2. Berlin: Springer; 2009.h. 155-66.
20. Parker CW, Shapiro J, Kern M, Eisen HN. Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *The J Exper Med*. 1962;115:821-38.
21. Lachapelle JM, Maibach H. Clinical Relevance of Patch Test Reactions. Dalam: Lachapelle JM, Maibach HI, penyunting. *Patch testing and Prick Testing*. Edisi ke-2. Berlin: Springer; 2009. h. 113-20.