

## ***ADVERSE DRUG REACTION***

Harbanu H Mariyono, Ketut Suryana

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

e-mail: harbanu\_h\_m@yahoo.com

### SUMMARY

#### ADVERSE DRUG REACTION

There are lots of new drugs that made for therapy, prevent and even as a diagnostic tools. Beside the desired effect there were also undesired effect that can occur when managing patient with drugs which then we call adverse drugs reaction. An adverse reaction to a drug has been defined as any noxious or unintended reaction to a drug that is administered in standard doses by the proper route for the purpose of prophylaxis, diagnosis, or treatment. Adverse drug reaction can be divided in two groups, which is reactions than can occur on everyone and the ones that can only occur on susceptible ones. One of the adverse drug reaction is drug allergy. History taking is the most important thing on diagnosing drug allergy, one that can help was Naranjo's score. We can run few more test to defined the type of Adverse Drug Reaction. For managing patient with adverse drug reaction, we have to avoid drugs that induce the reaction, premedication and also desensitisation.

Keywords: adverse drug reaction, drug allergy, diagnosis, treatment

### PENDAHULUAN

Perkembangan pengetahuan dan ditemukannya obat-obat baru untuk pengobatan, pencegahan, maupun diagnosis menuntut kita untuk lebih mengetahui lebih banyak mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat. Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat kepada pasien, dapat pula terjadi reaksi yang tidak diinginkan, dengan kata lain *adverse drug reaction* (ADR). *Adverse drug reaction* dapat timbul dari yang paling ringan hingga dapat menjadi sangat berat yang dapat menimbulkan kematian.<sup>1,2</sup>

*Adverse drug reaction* yang terjadi dapat memperburuk penyakit dasar yang akan kita obati, menambah permasalahan baru dan bahkan kematian. Keracunan dan syok anafilaktik merupakan contoh ADR yang berat yang dapat menyebabkan kematian, sedangkan sebagai contoh yang ringan adalah rasa gatal

dan mengantuk. Jenis ADR sangatlah banyak, dari yang dapat diperkirakan akan timbul sampai yang tidak kita perkirakan yang potensial membahayakan keselamatan jiwa pasien.<sup>3</sup> Karena hal ini cukup sering didapatkan di klinik, amatlah penting artinya bagi kita untuk mengetahui bagaimana cara mendiagnosis, penatalaksanaan serta pencegahan apabila terdapat reaksi akibat ADR.

### DEFINISI

Beberapa definisi telah dikemukakan untuk *adverse drug reaction*. WHO 1972, ADR adalah setiap efek yang tidak diinginkan dari obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis dan terapi. FDA, 1995, ADR didefinisikan sebagai efek yang tidak diinginkan yang berhubungan dengan penggunaan obat yang timbul sebagai bagian dari aksi farmakologis dari obat yang

kejadiannya mungkin tidak dapat diperkirakan. Laurence, 1998 ADR adalah efek yang membahayakan atau tidak mengenakan yang disebabkan oleh dosis obat yang digunakan sebagai terapi (atau profilaksis atau diagnosis) yang mengharuskan untuk mengurangi dosis atau menyetop pemberian dan meramalkan adanya bahaya pada pemberian selanjutnya. Edward dan Aronson, 2000, ADR adalah reaksi yang berbahaya atau tidak mengenakan akibat penggunaan produk medis yang memperkirakan adanya bahaya pada pemberian berikutnya sehingga mengharuskan pencegahan, terapi spesifik, pengaturan dosis atau penghentian obat.<sup>1</sup>

Beberapa reaksi obat dapat timbul pada semua orang, sedangkan lainnya hanya dapat timbul pada orang yang suseptibel. Alergi obat merupakan reaksi imunologis yang spesifik (timbul pada orang yang suseptibel) dan berulang bila terpapar kembali oleh obat yang mencetuskannya.

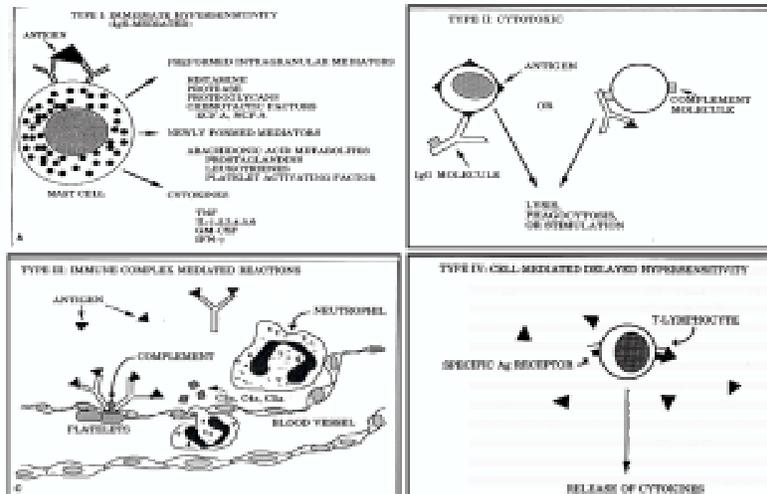
#### INSIDEN

Efek samping obat sering kita jumpai di praktek sehari-hari. Pada sebuah penelitian di Perancis, dari 2067 dewasa berusia 20 – 67 tahun yang datang ke pusat kesehatan untuk pemeriksaan kesehatan dilaporkan bahwa 14,7% memiliki riwayat efek samping sistemik terhadap satu atau lebih obat. Penelitian di Swiss dari 5568 pasien rawat inap, 17% diantaranya mendapatkan efek samping obat. Reaksi obat yang fatal terjadi pada 0,1% pasien medik dan 0,01% pasien bedah. Obat yang tersering adalah antibiotik dan obat anti inflamasi non steroid.<sup>4,5</sup>

Banyak mekanisme ADR yang diperkirakan, tetapi mekanisme pasti reaksi obat yang menimbulkan ADR belum jelas diketahui. Hal ini menyebabkan sangat sulit untuk membedakan antara alergi obat dengan bentuk lain reaksi obat serta dalam menilai insiden alergi obat, mengevaluasi faktor risiko dan menentukan panatalaksanaannya.

ADR diperkirakan terjadi hampir 15% dari pemberian obat. Risiko terjadinya dapat meningkat hingga dua kali lipat di rumah sakit. Reaksi obat yang dapat menimbulkan kematian dapat timbul sebesar 0,1% pada pasien medik rawat inap dan 0,01% pada penderita bedah. Hanya 5 – 10% dari ADR merupakan alergi obat.<sup>1</sup>

ADR dapat dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu yang dapat diperkirakan, umum terjadi dan berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe A) dan yang tidak dapat diperkirakan, jarang terjadi dan biasanya tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe B). Hampir 80% ADR adalah tipe A contohnya adalah toksisitas obat, efek samping, efek sekunder, dan interaksi obat. Reaksi termediasi sistem imun atau alergi termasuk tipe B, timbulnya jarang, hanya 6 – 10% dari keseluruhan ADR. Tipe B seringkali tidak terlihat sampai obat tersebut dipasarkan, dependen terhadap faktor genetik dan lingkungan. Yang termasuk reaksi tipe B adalah intoleransi obat (efek tidak diinginkan yang timbul pada dosis terapi atau subterapi), reaksi idiosinkrasi (reaksi tidak spesifik yang tidak dapat dijelaskan oleh reaksi farmakologis obat) dan alergi atau reaksi hipersensitifitas (reaksi yang sesuai dengan mekanisme imunologi). Alergi dapat diklasifikasikan berdasarkan sistem klasifikasi Gell dan Coombs, menjadi reaksi hipersensitivitas tipe cepat (diperantarai IgE), reaksi sitotoksik dan imun kompleks (diperantarai IgG dan IgM) dan reaksi tipe lambat (diperantarai limfosit T). Meskipun kategorinya jelas, tetapi mengklasifikasikannya amat sulit karena mekanisme yang belum jelas.<sup>1-7</sup>



Gambar 1. Mekanisme alergi berdasarkan Gell & Coombs

ADR dalam segi praktis klinis dapat diklasifikasikan untuk memudahkan dalam mengetahui terjadi ADR pada penggunaan obat dalam praktek sehari-hari, salah satu klasifikasi yang dapat digunakan adalah:<sup>1</sup>

1. Reaksi yang dapat timbul pada setiap orang:
  - a. Overdosis obat: efek farmakologis toksik yang timbul pada pemberian obat yang timbul akibat kelebihan dosis ataupun karena gangguan ekskresi obat
  - b. Efek samping obat: efek farmakologis yang tidak diinginkan yang timbul pada dosis terrekomenasi.
  - c. Interaksi obat: aksi farmakologis obat pada efektivitas maupun toksisitas obat yang lain.
2. Reaksi yang hanya timbul pada orang yang suseptibel:
  - a. Intoleransi obat: ambang batas yang rendah pada aksi farmakologis normal dari obat.
  - b. Idiosinkrasi obat: respon abnormal dari obat yang

berbeda dari efek farmakologisnya. Hal ini timbul pada pasien yang suseptibel dan kejadian bisa / tidak bisa diperkirakan. Terjadi karena metabolisme obat ataupun defisiensi enzim.

- c. Alergi obat
- d. Reaksi pseudoalergik/anafilaktoid: reaksi yang secara klinis mirip dengan reaksi alergi tanpa peranan imunologis (tidak diperantarai IgE).

### ALERGI OBAT

Alergi obat atau hipersensitivitas terhadap obat merupakan salah satu bentuk dari ADR. Alergi obat didefinisikan sebagai reaksi yang diperantarai respon imunologis yang timbul pada populasi subyek yang suseptibel dengan karakteristik spesifik, transferability oleh antibodi maupun limfosit dan rekuren pada paparan ulangan.<sup>8,9</sup>

Alergi obat merupakan reaksi yang sering didefinisikan sebagai reaksi yang ditimbulkan oleh

mekanisme imunologis. Merupakan hasil produksi antibodi dan / atau sel T sitotoksik akibat obat, metabolitnya, ataupun protein pembawa baik yang soluble maupun yang berikatan dengan sel. Merupakan respon dari paparan obat yang sebelumnya atau pemberian berkesinambungan.

Berdasarkan Gel dan Coomb reaksi alergi diklasifikasikan menjadi empat tipe, tipe I – IV. *Immediate-type hypersensitivity reactions*, diperantarai Immunoglobulin E (IgE) antibodi spesifik obat dengan gambaran urtikaria, angiodem, dan anafilaksis. Reaksi toksisitas akibat obat, diperantarai oleh antibodi IgG atau IgM termasuk anemia hemolitik akibat obat, trombositopenia akibat obat serta lekopenia akibat obat. Reaksi imun kompleks akibat obat diperantarai oleh kebanyakan obat (penisilin, sulfonamid) memiliki berat molekul yang rendah (hapten) yang terikat dengan protein sebelum dikenal oleh limfosit atau antibodi. Reaksi pseudoalergi terhadap obat dapat menyerupai mekanisme imunologi ini, contoh pelepasan histamin oleh opioid dan aktivasi komplemen oleh bahan kontras radioaktif.

ADR terutama timbul pada usia muda dan dua kali lebih sering pada wanita. Faktor genetik mungkin penting, predisposisi familial terhadap obat antimikroba telah dilaporkan. Peranan adanya riwayat atopi dalam keluarga yang memudahkan terjadinya reaksi obat masih diperdebatkan. Atopi mungkin berperan pada reaksi yang timbul akibat pemberian kontras yodium tetapi tidak untuk penisilin maupun obat anestesi. Faktor risiko yang berhubungan dengan obat itu sendiri termasuk ukuran molekulnya, molekul yang besar dapat dianggap sebagai antigen komplis, contoh insulin; bivalensi, yaitu kemampuan untuk berikatan dengan beberapa reseptor (*cross link*) contohnya suksinil kolin; serta kemampuannya berperan sebagai hapten. Sensitisasi dapat tergantung pada cara pemberian, lebih sering timbul pada cara pemberian lokal atau topikal, lebih jarang pada pemberian secara parenteral, dan paling

jarang pada penggunaan secara oral. Pemberian secara intravena akan dapat menimbulkan reaksi yang lebih berat. Penggunaan obat-obatan penyekat  $\beta$  akan mengurangi respon penderita terhadap adrenalin yang diberikan untuk menangani anafilaksis. Asma akan memperberat penanganan apabila terjadi reaksi anafilaksis, karena konstiksi bronkus yang terjadi dapat disebabkan oleh asmanya sendiri maupun akibat reaksi dengan obat yang diberikan. Kehamilan juga akan menyulitkan dalam penatalaksanaan, seperti pemilihan obat serta kita harus memikirkan nasib janin yang dikandung selain menangani kegawatan yang terjadi pada si ibu.<sup>1,10</sup>

#### **Faktor risiko**

1. Berhubungan dengan pasien
  - Usia
  - Jenis Kelamin
  - Genetik
  - Atopi
  - AIDS
2. Berhubungan dengan obat
  - Makromolekul
  - Bivalensi
  - Hapten
  - Rute pemberian
  - Dosis
  - Lama terapi
3. Faktor pendukung
  - Beta bloker
  - Asma
  - Kehamilan

#### **DIAGNOSIS**

Tes diagnosis untuk reaksi hipersensitivitas yang baik termasuk anamnesa yang detil dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mengklasifikasikan reaksi, menentukan terapi, mengidentifikasi obat yang menimbulkan reaksi tersebut dan untuk mengetahui insiden alergi terhadap obat tersebut.

**Anamnesis**

Anamnesis yang mendetail dan pasti harus didapatkan dari pasien. Hal – hal yang harus didapatkan pada saat anamnesis adalah<sup>1</sup>:

1. Gejala klinis serta waktu timbulnya gejala serta jarak timbul gejala dari paparan obat yang dicurigai
2. Kemungkinan onset timbulnya gejala:
  - *Immediate* (segera) timbul beberapa detik hingga 6 jam dari paparan, gejala klinis yang dapat timbul adalah anafilaksis, urtica, angiodem, bronkospasme
  - *Accelerated*, timbul antara 6 hingga 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara

lain urtika dan asma

- *Delayed*, timbul gejala lebih dari 72 jam setelah paparan. Gejala yang mungkin didapatkan antara lain sidrom mukokutan (rash, dermatitis eksfoliatif) atau tipe hematologis (anemia, trombositopenia, netropenia)

Tabel 1. Skoring Naranjo yang dapat digunakan untuk mengetahui ADR<sup>10</sup>

To assess the adverse drug reaction, please answer the following and give pertinent score.				
Question	Yes	No	Do Not Know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	

Bila skor Naranjo 9 or 10 menunjukkan bahwa kejadian tersebut “definitely” ADR; skor 5-8 kemungkinannya “probable”; skor 1-4 “possible”; dan bila skor kurang dari 1 “doubtful.”

## Tes diagnosis

### *Skin Prick Test (SPT)*

*Skin Prick Test* (tes kulit epikutan) dan tes kulit intradermal merupakan tes untuk mengetahui adanya IgE spesifik terhadap obat tertentu yang berguna hanya untuk beberapa obat dengan berat molekul rendah (penisilin, relaksan otot, barbiturat) karena reagen untuk yang lain belum tersedia. Karena reagen belum tersedia, klinisi harus membuat sendiri reagensinya. Meskipun kadang dapat dijumpai hasil positif pada pemberian obat yang dapat melepaskan histamin tanpa melalui perantaraan IgE, seperti misalnya pada pemberian propofol atau atracurium.

### *Radio Allergo Sorbent Assay (RAST)*

Merupakan *solid phase radioimmunoassay* yang mengukur *circulating allergen specific IgE antibodies*. Kegunaannya terbatas sebagai tes diagnosis alergi obat, karena seperti tes kulit, *immunochemistry* dari kebanyakan obat belum diketahui. Tes ini telah dikembangkan untuk penisilin (*penicilloyl moiety*), insulin, *chymopapain*, relaksan otot, *thiopental*, protamine dan lateks.

### Tes Provokasi

Tes Provokasi oral dapat menjadi gold standar dalam menentukan adanya alergi obat. Tes ini harus dikerjakan dengan pengawasan yang ketat dengan alat bantu resusitasi yang tersedia.

### Tes untuk reaksi hipersensitivitas tipe II dan III

Tes hemaglutinasi (Coomb's test direk atau indirek) telah digunakan untuk menentukan adanya antibodi IgG dan IgM spesifik untuk membantu diagnosis anemia hemolitik yang diperantarai obat. Karena keterbatasannya (harus menjaga kesegaran eritrosit yang terkonyugasi dengan obat ) sekarang lebih banyak

menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Yang terpenting adalah menentukan hubungan IgG dan IgM dengan manifestasi klinis, karena antibodi dapat positif tanpa kelainan imunopatologi.

### Tes untuk reaksi hipersensitivitas tipe IV

*Patch test* dapat menentukan etiologi reaksi yang diperantarai sel T, terutama eczematous, erupsi terinduksi obat. Tes ini dapat diaplikasikan pada kelainan kulit karena obat serta reaksi sistemik. Kegunaan metode ini tergantung dari pembawa obat dan tempat aplikasinya. *Patch test* berguna untuk antikonvulsan seperti carbamazepin dan penisilin. Metode ini terbatas penggunaannya karena terbatasnya reagen yang sesuai dengan determinan imunogenik dari obat.

### Tes-tes lain

Biopsi dapat membantu menegakkan diagnosis dan perjalanan respon inflamasi, tetapi hanya hal umum saja yang bisa didapatkan (tipe infiltrat seluler, adanya edema). Pemeriksaan imunohistokimia dapat memberikan informasi tambahan. *Tryptase* yang merupakan *mast cell specific protease* dapat meningkat pada reaksi anafilaksis. Konsentrasi yang meningkat didapatkan pada obat anestesi, lateks dan beberapa antibiotik. Tes lain yang dapat berguna antara lain basofil histamin release, proliferasi limfosit, aktivasi komplemen dan tes *lymphocyte cytotoxicity*. Tes-tes ini masih dalam penelitian, belum digunakan untuk evaluasi ADR.

## PENATALAKSANAAN

Sekarang ini hanya sedikit alat yang dapat membantu evaluasi dan penatalaksanaan pasien dengan reaksi akibat obat. Alat tersebut belum ada karena keterbatasan pengetahuan mengenai patofisiologi dan faktor predisposisi timbulnya kebanyakan reaksi tersebut. Meski dengan segala keterbatasan pasien tetap harus dapat ditangani. Pendekatan terhadap pasien alergi

obat harus secara metodologis. Pertama hubungannya dengan obat harus dapat dibuktikan. Setelah hal tersebut dapat dibuktikan, tipe reaksi harus dapat ditentukan sebisa mungkin. Untuk reaksi tipe A, modifikasi dosis sebelum diberikan merupakan satu – satunya hal yang perlu dikerjakan. Toksisitas, serta efek samping dan efek sekunder dapat membaik dengan menurunkan dosis obat. Untuk reaksi tipe B, obat masih dapat diberikan kembali bila reaksi sebelumnya ringan (tinitus pada pemberian aspirin). Untuk reaksi idiosinkrasi, kewaspadaan yang lebih perlu dipertimbangkan. Pada reaksi yang berat atau mengancam nyawa penderita, obat tersebut tidak boleh diberikan kembali. Pada reaksi yang tidak terlalu berat, tes provokasi dapat dipertimbangkan.<sup>2,3,11-15</sup>

Untuk reaksi tipe B, penatalaksanaannya tergantung dari mekanisme yang mendasari timbulnya reaksi. Bila tes konfirmasi tersedia dan telah divalidasi, tes tersebut harus digunakan untuk menentukan status alergi pasien (tes untuk IgE spesifik penisilin dengan Pre-Pen dan determinan campuran minor). Bila tes tersebut tidak tersedia dan pada kebanyakan kasus memang tidak ada, beberapa pendekatan dapat dilakukan. Pendekatan yang paling mudah adalah dengan menghindari obat bila obat alternatif tersedia. Bila obat alternatif tidak ada, *challenge test* bertahap dapat dikerjakan bila reaksi yang timbul sebelumnya bukan merupakan reaksi yang diperantarai IgE dan tidak merupakan reaksi yang berat dan membahayakan nyawa penderita. Bila reaksi yang sebelumnya timbul merupakan reaksi yang diperantarai IgE, desensitisasi harus dikerjakan.

#### 1. *Avoidance* (menghindari paparan)

- Merupakan panduan umum, di mana kita harus menghindari penggunaan obat yang telah diketahui menyebabkan reaksi alergi pada pasien, kecuali bila obat tersebut sangat dibutuhkan dan

tidak ada obat lain yang dapat menggantikannya.

#### 2. Premedikasi

- Penggunaan antihistamin H1 sebagai pencegahan tidak dianjurkan, karena tidak dapat mencegah terjadinya syok anafilaktik dan dapat mengaburkan gejala awal alergi obat.
- Antihistamin H1 yang dikombinasikan dengan steroid telah dibuktikan dapat menurunkan reaksi akibat media kontras radiografi.

#### 3. Desensitisasi

- Desensitisasi harus dipertimbangkan pada pasien yang pernah mengalami reaksi yang diperantarai IgE terhadap penisilin dan memerlukan penisilin untuk terapi infeksi yang berat seperti endokarditis bakterial dan meningitis.
- Beberapa protokol telah dikemukakan dengan jalur oral maupun parenteral
- Harus dikerjakan dengan pengawasan khusus dari seorang spesialis.
- Pemberian secara oral lebih disukai karena lebih kecil kemungkinannya untuk menimbulkan reaksi yang mengancam nyawa.
- Desensitisasi juga dapat dikerjakan untuk pasien yang memerlukan sulfonamid dan cephalosporin.

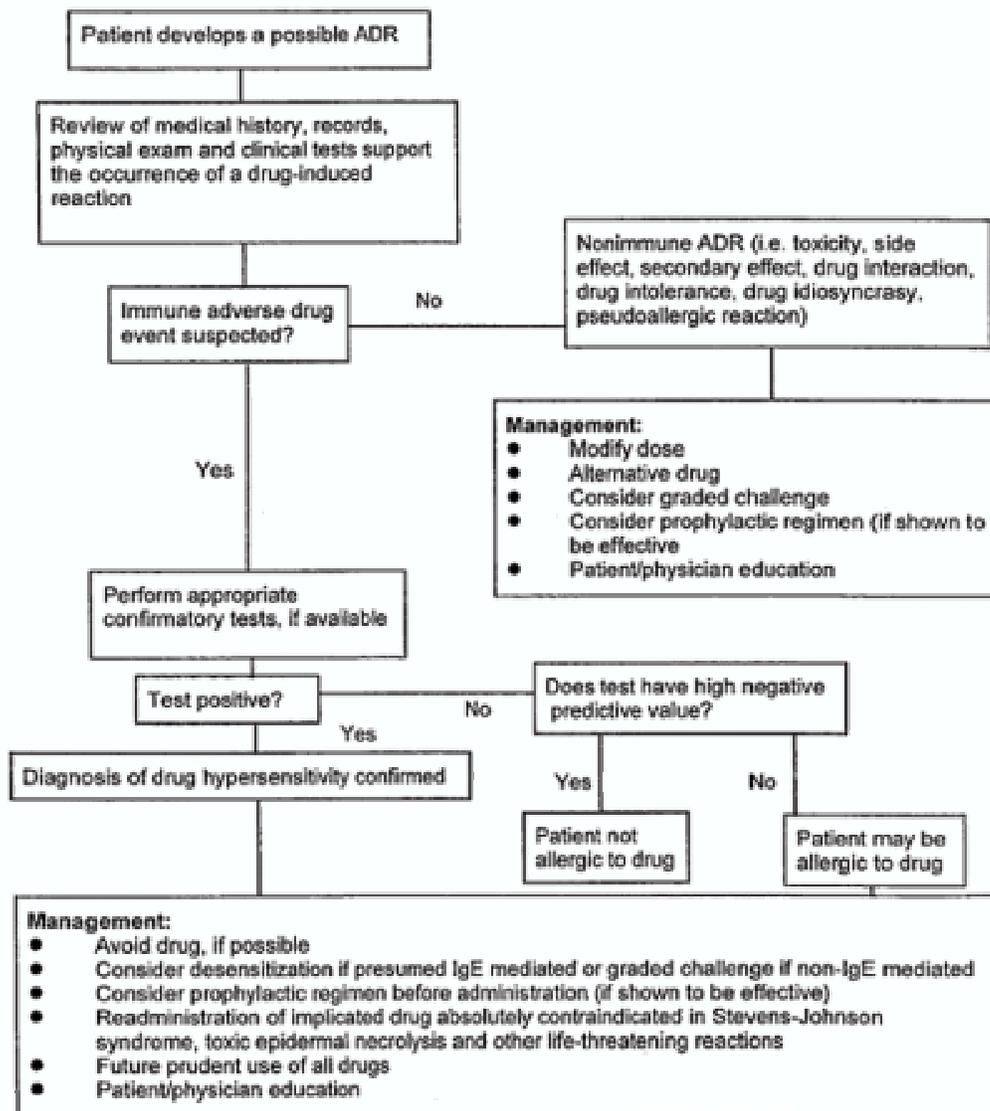


FIG 8. Algorithm for management of adverse drug reactions. Reprinted with permission of *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700. Copyright 1999.

### RINGKASAN

ADR adalah setiap efek yang tidak diinginkan dari obat yang timbul pada pemberian obat dengan dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis dan terapi. Beberapa reaksi obat dapat timbul pada semua orang, sedangkan lainnya hanya dapat timbul pada orang yang suseptibel. Alergi obat merupakan reaksi imunologis

yang spesifik (timbul pada orang yang suseptibel) dan berulang bila terpapar kembali oleh obat yang mencetuskannya. Mekanisme pasti reaksi obat yang menimbulkan ADR belum jelas diketahui. ADR dapat dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu yang dapat diperkirakan, umum terjadi dan berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe A) dan yang tidak

dapat diperkirakan, jarang terjadi dan biasanya tidak berhubungan dengan aksi farmakologis obat (reaksi tipe B). Tes diagnosis untuk reaksi hipersensitivitas yang baik termasuk anamnesa yang detil dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mengklasifikasikan reaksi, menentukan terapi, mengidentifikasi obat yang menimbulkan reaksi tersebut dan untuk mengetahui insiden alergi terhadap obat tersebut. Tes diagnosis yang dapat dilakukan antara lain: *skin prick test*, *radio all-ergo sorbent assay*, tes provokasi, tes hemaglutinasi, *patch test*. Penatalaksanaan terpenting adalah melakukan *avoidance*, premedikasi dan desensitisasi.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Vervloet C, Durham S. ABC of allergies Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-4.
2. Gruchalla R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 Suppl 5:48-59.
3. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 Suppl 6:37-44.
4. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(1):28-46.
5. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2004;348:6.
6. Hamilton R, Adkinson F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J allergy clin immunol* 2003;111 Suppl 6:87-701.
7. Gruchalla R. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-88.
8. Adkinson F, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata J, Sandler D, et al. Task force report: future research needs For the prevention and management of Immune-mediated drug hypersensitivity Reactions The health and environmental sciences institute task force. *J allergy clin immunol* 2002;109 Suppl 4:61-78.
9. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58: 854-63.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
11. Naisbitt D J, Farrell J, Wong G, Dipta J H , Dodd C, Hopkins J, et al. Characterization of drug-specific t-cells in lamotrigine hypersensitivity, *J Allergy Clin immunol* 2003;111:1393-403.
12. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR* 1991;157:1153-61.
13. Sicherer SH, Leung DM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:170-7.
14. Sicherer SH, Leung DM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:153-63.
15. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whiehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2002;23:167.