

ARTIKEL PENELITIAN

Studi Demografi Erupsi Kulit Akibat Alergi Obat Di RSUD Dr Soegiri Lamongan

Yuli Wahyu Rahmawati¹, Nuri Amini², Tapi Singgar Niari³, Ridha Rimadina⁴, Eka Ari Puspita⁵, Tri Rosalia⁶

^{1,3,4,5,6} Universitas Muhammadiyah Surabaya/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soegiri Lamongan

²Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama Lestari Medika

Email: yulirahmawati123.yr@gmail.com

Abstrak: Erupsi kulit akibat alergi obat dapat terjadi pada semua usia dengan berbagai manifestasi klinis. **Tujuan:** Mengetahui gambaran umum pasien erupsi obat, obat yang diduga sebagai penyebab dan terapi yang sudah dilakukan pada pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan. **Metode:** Penelitian dilakukan secara descriptive retrospective study. berdasarkan rekam medis pasien yang dirawat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020. **Hasil:** Didapatkan kasus erupsi obat sebanyak 363. Tipe eritrodermi merupakan erupsi obat yang terbanyak (36,69%). Perempuan (52,89%), Kelompok usia 45-64 tahun (40,7%), Hipertensi (22,0%). Jenis obat penyebab terbanyak adalah NSAID (56,1%). Dan tatalaksana terbanyak adalah kortikosteroid topikal sebanyak 313 orang (86,2%). **Kesimpulan:** Pada penelitian ini, distribusi kasus terbanyak adalah eritroderma, dengan jenis kelamin perempuan, pada usia 45-64 tahun, lama keluhan yang paling banyak >10 hari, dengan riwayat penyakit hipertensi, dengan keluhan paling sering gatal, obat terbanyak di konsumsi sebelum timbul gejala adalah NSAID, dengan manifestasi makula eritematus morbiliformis, dan tatalaksana menggunakan kortikosteroid topikal dan urea.

Kata Kunci: analgetik, erupsi obat, riwayat penyakit

Demography Study Skin Eruptions Caused by Drug Allergy at Dr Soegiri Hospital Lamongan

Abstract: Skin eruption caused by drug allergy can occur at any age with various clinical manifestations. **Objective:** to know the general description of drug eruption patients, drugs suspected as the cause and therapy that has been done in drug eruption patients at Dr. Soegiri Lamongan Hospital. **Methods:** The study was conducted as a descriptive retrospective study. based on the medical records of patients treated at RSUD Dr. Soegiri Lamongan for the period January 1, 2017 - December 31, 2020. **Results:** There were 363 cases of drug eruption. Erythrodermi type is the most common drug eruption (36.69%). Female (52.89%), Age group 45-64 years (40.7%), Hypertension (22.0%). The most common causative drug type was NSAIDs (56.1%). And the most common management was topical

corticosteroids as many as 313 people (86.2%). Conclusion: in this study, the distribution of the most cases was erythroderma, with female gender, at the age of 45-64 years, the length of complaints was mostly >10 days, with a history of hypertension, with the most frequent complaints of itching, the most drugs consumed before symptoms occurred were NSAIDs, with manifestations of morbiliform erythematous macules, and management using topical corticosteroids and urea.

Keywords: analgesic, drug eruption, medical history

PENDAHULUAN

Menurut WHO erupsi obat adalah perubahan pada kulit dengan atau tanpa melibatkan organ lain, yang timbul setelah pemakaian obat pada dosis yang digunakan untuk pencegahan, diagnosis atau terapi.^{1,2} Mekanisme erupsi obat secara garis besar diklasifikasikan menjadi tipe A (dapat diperkirakan) pada umumnya terkait dengan dosis dan efek farmakologi yang dapat timbul pada orang sehat dan tipe B (tidak dapat diperkirakan) tidak berhubungan dengan farmakologi obat, reaksinya cenderung lebih berat tetapi kejadiannya relatif jarang, merupakan reaksi idiosinkrasi dipengaruhi oleh faktor imunologi dan genetik.³⁻⁵ Mekanisme erupsi obat karena proses imunologi menurut Gell-Coombs disebabkan perubahan mekanisme imun sehingga timbul gejala klinis, dibagi menjadi 4 tipe yaitu Reaksi

hipersensitivitas tipe I dapat timbul sebagai urtikaria akut, angioedema. Reaksi hipersensitivitas tipe II pada kulit jarang terjadi dan timbul sebagai *drug-induce pemphigus*, *drug-induce IgA linier*. Reaksi hipersensitivitas tipe III timbul sebagai vaskulitis, *serum sickness*. Reaksi hipersensitivitas tipe IV, dibagi menjadi 4 sub tipe tergantung dari aktivasi monosit, eosinofil, set T, dan neutrofil, timbul sebagai erupsi makulopapular, dermatitis kontak, *acute generalized pustular eruption* (AGEP), *fixed drug eruption* (FDE), eritema multiforme, *Steven-Johnson syndrome* (SJS) dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN).⁶⁻⁸ Beberapa erupsi obat timbul tidak hanya karena 1 tipe reaksi hipersensitivitas seperti pada urtikaria dapat timbul karena reaksi tipe I maupun tipe III.⁹⁻¹¹

Nandha R *et al* (2011) menyatakan bahwa erupsi obat di

negara maju sekitar 1-3% sedangkan di negara berkembang 2-5%.¹² Hal ini serupa dengan studi yang dilakukan Chatterjee S, *et al* di India (2006) bahwa erupsi obat terjadi pada 2,66% pasien.¹³ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa obat yang paling sering menimbulkan erupsi adalah dari golongan antibiotik, antikonvulsan, antiinflamasi non steroid.^{2,14-16} Lee HY, *et al* di Singapura menyatakan bahwa obat yang menimbulkan erupsi adalah antibiotik (50,5%), antiinflamasi non steroid (7,2%).⁷ dan tipe erupsi yang paling sering dilaporkan adalah lesi maculopapular. Insidens erupsi pada pasien usia lanjut dihubungkan dengan terapi multifarmaka, penurunan metabolisme obat, akibat menurunnya fungsi organ.^{4,15,17,18} Sampai saat ini belum pernah

dilakukan penelitian mengenai karakteristik pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan. Hal ini membuat penulis ingin melakukan penelitian mengenai karakteristik pasien erupsi kulit akibat alergi obat dalam kurun waktu 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif, yaitu dengan cara melihat rekam medis pasien yang didiagnosis erupsi obat dari 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020. Pengambilan data dilakukan dari bulan Oktober hingga Desember 2021. Dengan jumlah sampel sebanyak 363 kasus setelah mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Distribusi jumlah pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017 – 2020

Tahun	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
2017	15	33	48	10	3	109
2018	17	37	40	11	2	107
2019	28	35	37	15	3	118
2020	5	10	8	5	1	29

Total	65(17,9%)	115 (31,7%)	133 (36,7%)	41 (11,3%)	9(2,4%)	363(100%)
-------	-----------	-------------	-------------	------------	---------	-----------

Tabel 1 menunjukkan distribusi kasus terbanyak adalah Eritrodermi sebanyak 133 orang (36,69%), disusul oleh EOM(Erupsi obat morbiliformis) sebanyak 115 orang (31,68%), *Fixed Drug Eruption* sebanyak 65 orang (17,9%).

Tabel 2. Demografi pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017 – 2020

USIA (tahun)	JK	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
1	L	0	0	0	0	0	0
	P	0	0	0	0	0	0
1 - 4	L	0	0	0	0	0	0
	P	0	1	2	0	0	3
5 - 14	L	0	1	2	0	0	3
	P	0	2	4	1	0	7
15 - 24	L	2	0	9	1	1	13
	P	3	3	15	4	0	25
25 - 44	L	8	6	10	4	2	30
	P	4	14	21	7	0	46
45 - 64	L	20	20	10	9	1	60
	P	13	38	32	3	2	88
>64	L	7	11	12	6	1	37
	P	8	19	15	6	2	50

Ket : JK= jenis kelamin, L= laki-laki, P= Perempuan, EOM= Erupsi obat morbiliformis

Tabel 3. Distribusi riwayat penyakit pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017 – 2020

Riwayat Penyakit	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
Diabetes melitus	10	18	24	3	1	56
Hipertensi	3	22	27	8	1	61
<i>Gout</i>	10	10	10	4	1	35
Epilepsi(Kejang)	0	8	2	0	0	10
Tuberkulosis	0	8	15	4	4	31

Batu Ginjal	0	6	0	2	0	8
Tumor otak	0	0	0	2	0	2
Stroke	0	6	5	0	0	11
Morbus Hansen	5	4	5	0	0	14
Sakit yang sama sebelumnya	37	2	0	0	0	39
Penyakit jantung	2	3	3	1	1	10
Total	67	87	91	24	8	277

1 pasien bisa memiliki > 1 faktor risiko dan bisa tidak memiliki faktor risiko

Tabel 3 menunjukkan riwayat penyakit pasien erupsi obat adalah hipertensi sebanyak (22%) menduduki urutan pertama, diabetes mellitus sebanyak (20%).

Tabel 4. Distribusi riwayat penggunaan obat sebelum timbul gejala erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017-2020

Obat	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
Antibiotik	37	60	45	10	6	158
NSAID	50	39	78	32	5	204
Antihipertensi	10	5	23	2	1	41
antidiabetik	8	5	5	4	3	25
Anti Gout	5	19	10	10	3	47
Antiepilepsi	2	8	4	3	0	17
Anti jamur	4	12	4	2	0	22
Simvastatin	1	23	2	1	0	27
Total	65	115	133	41	9	363

- Pasien dapat mengonsumsi lebih dari satu obat

Pada tabel 4 diatas menunjukkan obat –obat yang di konsumsi pasien sebelum timbulnya gejala didapatkan obat analgetik (NSAID) sebanyak 204 orang (56,1%) kemudian antibiotik sebanyak 158 orang (43,5%), dan anti gout sebanyak 47 orang (12,9%),

Tabel 5. Distribusi manifestasi klinis pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017-2020

Manifestasi Klinis	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
Makula Hiperpigmentasi	65	0	0	0	0	65
Makula eritematus	35	0	0	0	0	35
Makula eritematus morbiliformis	0	115	133	34	9	291
Skuama	0	86	133	0	0	219
Epidermolisis	0	0	0	41	9	50
Erosi	0	0	0	41	9	50
Regio oris Krusta Hemorragik	0	0	0	41	9	50
Regio genitalia : erosi dan ulkus	0	0	0	35	9	44
Regio oculi : konjuntiva hiperemis dan sekret purulen	0	0	0	28	9	37

Pada tabel 5 diatas manifestasi klinis terbanyak adalah makula eritematus morbiliformis sebanyak 291 orang (80,1 %) dan skuama sebanyak 219 orang (60,3%).

Tabel 6. Tatalaksana pasien erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode 2017-2020

Obat	FDE	EOM	Eritrodermi	SJS	TEN	Total
Dexametason 5mg	0	65	98	29	7	199
Dexametason 0,5 mg	26	0	0	0	0	16
Metil prednisolon 125mg	0	50	35	21	2	133
Metil prednisolon 16 mg	14	0	26	0	0	40

CTM	34	80	100	15	5	234
Cetirizine	31	35	33	26	4	129
Kortikosteroid topikal	65	115	133	0	0	313
Vaselin album	0	115	133	0	0	248
Urea 10%	65	115	133	0	0	313
Kenalog ora base	0	0	0	10	3	13
antibiotik topikal	0	0	0	41	9	50
Kompres Cairan Infus	0	0	0	41	9	50

Tabel 6 tatalaksana pasien erupsi obat dengan kortikosteroid topikal dan urea 10% sebanyak 313 orang, untuk pemberian obat –obat intravena dexametason 5 miligram sebanyak 199 orang, CTM (chlorpheniramine maleate) sebanyak 234 dan metil prednisolon 125 mg sebanyak 133 orang.

DISKUSI

Hasil dari penelitian ini diketahui bahwa pasien yang terdiagnosis erupsi obat di RSUD Dr. Soegiri Lamongan dengan distribusi kasus Eritrodermi sebanyak 133 orang (36,69 %), disusul dengan Erupsi obat morbiliformis sebanyak 115 orang (31,68%), Fixed Drug Eruption sebanyak 65 orang (17,9%),¹⁵ Hal ini berbeda dengan penelitian di china yang melaporkan hasil terbanyak adalah eritema multiforme yang paling umum sebanyak 38%. Yang kedua adalah pustulosis exanthematous 26%.

TEN terhitung 2%.hal yang sama dengan penelitian Gaya dan Akhyar di RS dr. M. Djamil Padang periode Januari 2014 – Desember 2016 yang menemukan tipe maculopapular merupakan erupsi obat terbanyak, diikuti oleh Sindrom Steven Johnson (SSJ) dan eritroderma.¹⁹

Pada penelitian ini pasien perempuan lebih banyak terdiagnosis erupsi obat dibandingkan laki-laki. Hal ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad tahun 2011-2015 memperlihatkan bahwa jenis kelamin

yang paling banyak didiagnosis dengan erupsi obat dari 363 kasus adalah perempuan,²⁰⁻²² Kecendrungan terjadinya erupsi kulit akibat obat pada perempuan ini diduga disebabkan karena adanya kondisi pada perempuan yang berpengaruh pada farmakokinetik obat, seperti perempuan lebih sering konsumsi beberapa obat dibandingkan dengan laki-laki.^{16,23}

Dari distribusi pasien dengan usia 45-64 tahun menempati urutan pertama sebanyak 148 (40,7%). Makmur, Anggraeni *et al* di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Arifin Achmad (2011-2015) menjelaskan hasil penelitiannya usia pasien erupsi obat alergi terbanyak adalah usia 41-60 tahun yaitu sebanyak 106 kasus (30,2%) dan paling jarang ditemukan pada usia lebih atau sama dengan 81 tahun yaitu sebanyak 7 kasus (1,99%). Rendahnya angka pasien erupsi obat alergi di atas usia 80 tahun disebabkan karena sudah terjadinya involusi dari sistem imun saat bertambah tua ini yang disebut dengan immunosenescence, hal ini dapat menyebabkan penurunan

sistem imun yang dipengaruhi oleh berkurangnya jumlah sel T helper, sehingga terjadi penurunan respons imun.²⁰

Penelitian ini menunjukkan riwayat penyakit pasien erupsi obat adalah hipertensi dan diabetes mellitus menduduki urutan pertama. Sama halnya dengan penelitian di Puerto Rico menunjukkan sebagian besar pasien 86,7% memiliki setidaknya satu komorbiditas yang paling umum adalah hipertensi 33,3%, diabetes mellitus tipe II 13,3% dan epilepsi 10%²⁴ dan pada penelitian di india mendapatkan hasil riwayat penyakit pasien yang umum diabetes mellitus, sistemik lupus eritematosus, dan hipertensi.²⁵ Berbagai riwayat penyakit yang diderita oleh seorang pasien, membuatnya lebih rentan mengalami erupsi obat yang diakibatkan oleh penyakit yang dideritanya dan obat-obatan yang harus dikonsumsi.²³

Penelitian ini menunjukkan distribusi keluhan pasien erupsi obat, terbanyak adalah demam 293 orang (80,71 %), gatal 345 orang (95,0%), disertai terdapat bercak kemerahan sebanyak 326 orang (89,8%), Hal

serupa ditemukan pada penelitian Thakkar *et al* yang menunjukkan gejala CADR adalah gatal, sensasi terbakar, dan pigmentasi. Area yang paling sering terlibat di CADR adalah badan dan ekstremitas (35,09%), ekstremitas atas (26,90%), dan wajah (20,47%).¹⁶ Berbeda dengan penelitian Xu, shen *et al* menunjukkan keluhan demam >38,5°C sebanyak 83% pada pasien SJS/TEN dan Semua pasien mengalami erupsi kulit akut 91% SJS/TEN²⁶

Pada penelitian ini didapatkan distribusi riwayat penggunaan obat sebelum timbul gejala erupsi obat, berupa Analgetik (NSAID) sebanyak 204 orang (56,1%) menduduki urutan pertama, kemudian antibiotik sebanyak 158 orang (43,5%), anti gout sebanyak 47 orang (12,9%), hal serupa pada penelitian woo dan yoon *et al* yang mendapatkan hasil terbanyak pada pasien pengguna analgetic sebesar (22.4%), obat antibiotik (19.5%), dan obat anti-rheumatic (8.7%).²⁷ Sejalan dengan hasil penelitian Thakkar, patel *et al* menunjukkan Anti infeksi dan NSAID umumnya merupakan obat

yang di perhatikan karena menyebabkan CADR, diantara nya obat anti infeksi adalah fluroquinolones dan penisilin, dan obat NSAID diantara nya adalah diclofenac, asam mefenamat¹⁶ antibiotik, sulfa dan β laktam adalah yang paling umum penyebab CADR. dan obat kedua yang sering mengalami CADR adalah NSAID berupa Ibuprofen, diklofenak dan aspirin.²⁵

Dari hasil penelitian diperoleh manifestasi klinis terbanyak yang muncul pada pasien erupsi obat berupa makula eritematus morbiliformis sebanyak 291 orang (80,1%), skuama sebanyak 219 orang (60,3%). Hasil penelitian sebelumnya di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2015-2017 yang menunjukkan gambaran klinis terbanyak yang muncul pada pasien erupsi obat berupa erupsi maculopapular sejumlah 37,9%.²³ Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya Janardhan, Shailendra *et al* yang menunjukkan erupsi obat yang paling sering dijumpai berupa erupsi makulopapular yaitu sejumlah 35,55%²⁸

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tatalaksana pasien erupsi obat di RSUD Soegiri Lamongan periode 2017-2020 menunjukkan pasien mendapatkan kortikosteroid topikal dan urea 10% sebanyak 313 orang (86,2%), dexametason 0,5 miligram sebanyak 239 orang (65,8%) dan Chlorpheniramine maleate (CTM) sebanyak 234 orang (64,4%), metil prednisolon 16 miligram sebanyak 133 orang (36,6%). Pada penelitian Thakkar, Patel *et al* di india menunjukkan tatalaksana pada pasien erupsi obat yang tepat adalah menghentikan obat yang di curigai penyebab alergi, pemberian antihistamin di gunakan untuk mengurangi gatal, topical steroid dan lotion pelembab sangat membantu selama fase deskuamasi¹⁶ Hal serupa pada penelitian Zhang *et al* di vietnam terapi yang paling sering yaitu semua pasien di informasikan yang dilakukan pertama kali adalah menghentikan penggunaan obat yang diduga sebagai penyebab, corticosteroid, dan atau antihistamin serta terapi suportif, serta pemberian topical triamnicolone. Sebanyak

(71,4%) membutuhkan kortikosteroid sistemik. Pengurangan dosis steroid dilakukan bersamaan dengan perbaikan gejala. penggunaan kortikosteroid sistemik pada CADR sangat kontroversial, terutama pada TEN dan SJS, karena risiko sepsis namun dari database penelitian, penggunaan glukokortikoid sistemik mengurangi gejala kulit dan tidak ada komplikasi oleh sepsis.²⁹

KESIMPULAN

Studi demografi erupsi kulit akibat alergi obat di RSUD Dr Soegiri Lamongan didapatkan 363 sampel, dengan distribusi kasus terbanyak adalah Eritrodermi sebanyak 133 orang (36,69 %), jenis kelamin terbanyak pada perempuan, dan usia pasien erupsi obat antara 45-64 tahun, riwayat penyakit yang diderita terbanyak hipertensi, keluhan tersering gatal, manifestasi klinis terbanyak makula eritematus morbiliformis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced

- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(3):389-398.
doi:10.4103/0378-6323.110749
2. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: Treatment outcomes. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):62-66.
doi:10.2340/00015555-1169
 3. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* 2012;97:149-166.
 4. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):22-32.
doi:10.1007/s00134-009-1659-1
 5. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1).
doi:10.1186/1750-1172-5-39
 6. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e.* The McGraw-Hill Companies; 2012.
accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=56033128
 7. Lee HY, Martanto W, Thirumoorthy T. Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatologica Sinica.* 2013;31:217-220.
doi:10.1016/j.dsi.2013.09.007
 8. M. Athuf Thaha. Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksidi RSUP MH Palembang Periode 2006 - 2008. *Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksidi RSUP MH Palembang Periode*

- 2006 - 2008. 2009;43(5):234-239.
9. Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(4):375-383. doi:10.1016/j.mjafi.2013.01.007
 10. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases*. 2008;52(3):151-159.
 11. Dao RL, Su SC, Chung WH. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(2):59-67. doi:10.5415/apallergy.2015.5.2.59
 12. Nandha R, Gupta A, Hashmi A. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital: A North Indian perspective. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011;1(1):50. doi:10.4103/2229-516x.81982
 13. Chatterjee S, Ghosh A P, Barbhuiya J, Dey S K. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital*. 2006;38:429-432.
 14. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions*. 2011;127(3):74-81.
 15. Zhao J, Hu L, Zhang L, Zhou M, Gao L, Cheng L. Causative drugs for drug-induced cutaneous reactions in central China: a 608-case analysis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):664-670. doi:10.1016/j.abd.2019.01.007
 16. Thakkar S, Patel TK, Vahora R, Bhabhor P, Patel R. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital in

- India: An intensive monitoring study. *Indian J Dermatol.* 2017;62(6):510-517.
doi:10.4103/ijd.IJD_703_16
17. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms.* 2010;94(4):645-664.
18. Paquet P, Piérard GE. New Insights in Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome). *Drug Saf.* 2010;33(3):189-212.
doi:10.2165/11532540-000000000-00000
19. Gaya ML, Akhyar G. *Studi Retrospektif Erupsi Obat Alergik Di RS Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2014 – Desember 2016.* Vol 7.; 2018.
<http://jurnal.fk.unand.ac.id>
20. Makmur O, Anggraini YE, Nugraha DP. Erupsi Obat Alergi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Arifin Achmad (2011-2015). *Jurnal Kesehatan Melayu.* 2018;1(2):51.
doi:10.26891/jkm.v1i2.2018.51-59
21. Jerin James, Jamuna Rani. A Prospective Study Of Adverse Drug Reactions In A Tertiary Care Hospital In South India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* Published online November 15, 2019:89-92.
doi:10.22159/ajpcr.2020.v13i1.36028
22. Machoń N, Lewandowska J, Zdanowska N, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Cutaneous Adverse Drug Reactions (CADRs)—Statistical Analysis of the Causal Relationship between the Drug, Comorbidities, Cofactors, and the Cutaneous Reaction—A Single-Centered Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13).
doi:10.3390/ijerph19137982
23. Tanzira D, Batubara Erisyawanty D. Profil Erupsi Obat Di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2015-2017. *Profil Erupsi Obat Di RSUD Dr*

- Pirngadi Kota Medan Tahun 2015-2017*. 2021;2(3):202-211. doi:10.1186/s40360-020-00464-9
24. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1293-1299. doi:10.1111/ijd.14493
25. Patel T, Thakkar S, Sharma D. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: A systematic review. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(6):76. doi:10.4103/2229-5178.146165
26. Xu Z, Shen J, Yang Y, Yuan R, Xiang LF, Zhang C. Severe cutaneous adverse reactions: A single-center retrospective study of 173 patients in China. *Ann Dermatol*. 2019;31(5):545-554. doi:10.5021/ad.2019.31.5.545
27. Woo SD, Yoon J, Doo GE, et al. Common causes and characteristics of adverse drug reactions in older adults: a retrospective study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1).
28. Janardhan B, Shailendra D. Prevalence and pattern of adverse cutaneous drug reactions presenting to a tertiary care hospital. *International Journal of Research in Dermatology*. 2017;3(1):74. doi:10.18203/issn.2455-4529.intjresdermatol20164248
29. Zhang C, Van DN, Hieu C, Craig T. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: Determine the cause and prevention. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019;123(5):483-487. doi:10.1016/j.anai.2019.08.004

