

Sensitivitas dan spesifisitas uji tempel pada dermatitis kontak alergi karena nikel

I Ketut Darya Artana, Suyoto dan Sunardi Radiono

Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/
RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

I Ketut Darya Artana, Suyoto and Sunardi Radiono - *Sensitivity and specificity of patch test in nickle allergic contact dermatitis*

Objectives of the study are as follows: first to compare the sensitivity and specificity of 5.0% nickle sulfate (NS) prepared by Pharmacy Unit Dr. Sardjito General Hospital and 5% NS International standard, and the second is to determine the ideal concentration of NS that can produce equal sensitivity and specificity with 5% NS International standard. Total number of sample is 86 subjects that have been recruited from Dermatology Clinic Sardjito General Hospital. Forty one patients with nickle allergic contact dermatitis and 45 patients with other dermatitis or healthy volunteers participated in the study. Every subject was tested with 5% NS International standard and 5.5%, 5.0%, 4.5%, 4.0%, 3.5%, 3.0%, 2.5%, 2.0% NS made by Pharmacy Unit Dr. Sardjito General Hospital. Result of the study shows that the sensitivity and specificity of 5% NS International standard are 95.12% and 95.56% respectively, while 5.0% NS made by Pharmacy Unit Sardjito General Hospital are 92.68% and 100% respectively (this differences is not statistically significant). Among different concentration of nickle sulfate made by Pharmacy Unit, 2.5% NS is the optimal concentration that can produce sensitivity and specificity which are equal to 5% NS International standard, both on the first and the second assessments ($p = 0,06$). Conclusion: 2.5% NS patch test made by Pharmacy Unit, Dr. Sardjito General Hospital can be used as standard material patch test for allergic contact dermatitis caused by nickel.

Key word: nickle sulfate - pacth test - nickle allergic contact dermatitis.

ABSTRAK

I Ketut Darya Artana, Suyoto and Sunardi Radiono - *Sensitivitas dan spesifisitas uji tempel pada dermatitis kontak alergi karena nikel*

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas nikel sulfat 5% standar internasional dan nikel sulfat 5,0 % buatan sendiri (RSUP Dr. Sardjito) serta mencari konsentrasi optimal di bawah konsentrasi 5% yang masih memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas minimal sama dengan nilai nikel sulfat 5% standar internasional. Dilakukan penelitian uji diagnostik yang melibatkan 41 penderita dermatitis kontak alergi karena nikel dan 45 penderita non dermatitis kontak alergi karena nikel atau individu sehat, yang berkunjung di Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pada masing-masing subjek dilakukan uji tempel dengan nikel sulfat 5% standar internasional dan nikel sulfat buatan dengan konsentrasi 5,5%, 5,0%, 4,5%, 4,0%, 3,5%, 3,0% 2,5% dan 2,0%. Pembacaan hasil uji tempel dilakukan setelah 48 jam (pembacaan I) dan 72 jam (pembacaan II). Dilakukan penyepadanan baik terhadap umur maupun jenis kelamin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas nikel sulfat 5% standar internasional berturut-turut 95,12% dan 95,56% baik pada pembacaan I maupun II. Nilai sensitivitas dan spesifisitas nikel sulfat 5,0% buatan 87,80% dan 100% pada pembacaan I, dan 92,68% dan 100% pada pembacaan II. Sedangkan nikel sulfat buatan dengan konsentrasi 2,5% merupakan konsentrasi optimal yang memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang sama dengan nikel sulfat 5% standar internasional baik pada pembacaan I maupun II ($p = 0,60$). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan atau disarankan bahwa untuk bahan uji tempel nikel sulfat standar cukup dengan konsentrasi 2,5%.

PENGANTAR

Dermatitis kontak alergi (DKA) adalah peradangan kulit yang disebabkan oleh bahan bersifat alergenik dari luar tubuh dan menempel pada kulit individu yang telah tersensitisasi sebelumnya. DKA karena nikel adalah peradangan kulit karena kontak dengan bahan yang mengandung nikel pada kulit individu yang telah tersensitisasi sebelumnya. Di Amerika Serikat prevalensinya 5,8% pada populasi umum dan di Eropa 4,5%^{1,2,3}. Insiden penyakit ini terus meningkat dari tahun ke tahun, lebih banyak mengenai perempuan dewasa muda (10-15%) dibandingkan laki-laki (1%)^{1,4}. Di Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito periode 1991-1993 frekuensinya 0,2-0,3%.

Gambaran klinis DKA karena nikel dibedakan menjadi dua yaitu erupsi primer dan sekunder⁵. Erupsi primer terbatas pada tempat kontak, umumnya bersifat eksematosa. Erupsi sekunder distribusinya pada tempat-tempat tertentu misalnya lipit siku, kelopak mata, leher bagian samping dan wajah, ini merupakan penyebaran *auto-sensitive hematogenous* yang mirip dengan reaksi id^{5,6,7}. Diagnosis DKA karena nikel ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang dikonfirmasi dengan uji tempel.

Uji tempel (UT) merupakan uji kulit untuk mengidentifikasi penyebab DKA. Patomekanismenya sama seperti pada proses terjadinya DKA yaitu reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Oleh karena itu UT merupakan DKA dalam bentuk mini atau terbatas^{8,9}. Bahan UT untuk DKA karena nikel yang tersedia di pasaran adalah nikel sulfat (NS) 5% standar dalam vaselin album yang direkomendasikan oleh *International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)*^{10,11}, NS konsentrasi 3% yang dipakai di Geneva¹² dan NS konsentrasi 2,5% direkomendasikan oleh *The American Academy Patch test Kit*^{5,10,13}. Sensitivitas dan spesifisitas untuk NS 5% standar adalah 80% dan 94%¹⁴, sedangkan NS konsentrasi 3% dan 2,5% belum diketahui. Penelitian tersebut dilakukan di negara yang iklimnya berbeda dengan Indonesia sedangkan di Indonesia belum pernah dilakukan. Menurut Nethercott (1994)¹⁵ perlu ada kesepakatan konsentrasi standar agar didapatkan hasil UT yang sah.

Penelitian ini bertujuan untuk mencari konsentrasi optimal NS buatan sendiri yang memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas paling tinggi atau paling tidak sama dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional.

BAHAN DAN CARA

Subjek penelitian

Subjek penelitian diambil dari populasi penderita DKA karena logam atau nikel yang datang berobat ke Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito. Diagnosis klinis DKA karena logam pada penelitian ini diidentifikasi sebagai DKA karena nikel. Hal ini berdasarkan atas standar referensi yaitu bahwa penyebab DKA karena logam yang paling sering dan utama adalah nikel. Jadi subjek penelitiannya adalah: 1. Penderita DKA karena nikel dengan tanda-tanda khas DKA, baik akut, sub akut atau kronis di lokasi kontak misalnya *ear lobe sign* di telinga (asesoris), pergelangan tangan (jam tangan), perut bagian bawah (*gesper* atau kancing *jean*), jari tangan (cincin), leher atau dada bagian atas (kalung atau liontin) dan lainnya.; 2) Umur minimal 15 tahun karena di bawahnya dianggap sistem imunologisnya belum matur⁹; 3). Tidak minum obat kortikosteroid selama 2 minggu terakhir. Kelompok non DKA karena nikel atau orang sehat diambil dengan kriteria tidak ada tanda-tanda DKA karena nikel dan sepadan baik umur maupun jenis kelamin.

Alat penelitian

Alat penelitian yang dipakai antara lain formulir penelitian, kaca pembesar, plester hipoalergik (*Hypafix^R*), gunting, kapas, alkohol 70%, kamera video, unit UT *IQ Chamber* buatan Swedia dengan kode European Standard No.7, Nickel Sulfat 5% pct. Art: N002 BATCH 95311 C. Bahan UT NS buatan dengan berbagai konsentrasi (5,5%, 5,0%, 4,5%, 4,0%, 3,5%, 3,0%, 2,5%, 2,0%) yang diproduksi oleh Seksi Produksi Instalasi Farmasi RSUP Dr. Sardjito.

Jalan penelitian

Penelitian ini dilakukan awal Februari sampai

akhir April 1996. Jumlah subjek yang memenuhi syarat sebanyak 90 orang, 45 penderita DKA karena logam atau nikel dan 45 non DKA karena nikel atau orang sehat. Pada semua subjek dilakukan UT dengan NS 5% standar internasional dan NS buatan berbagai konsentrasi. Lokasi UT di punggung bagian atas sebelah kiri dan hasilnya dibaca atau dinilai pada hari ke 2 (2x24 jam) dan ke 3 (3x24 jam) sesuai aturan ICDRG dan German Contact Dermatitis Research Group (GCDRG). Semua data dicatat sesuai formulir penelitian yang tersedia.

Dalam penelitian ini dipakai unit UT *IQ chamber test* yang merupakan modifikasi terbaru dari *Finn Chamber* karena memiliki banyak keuntungan dan kemudahan dibandingkan dengan unit UT lainnya. Pada subjek penderita dilakukan anamnesis dan pemeriksaan klinis oleh peneliti dan ahli dermatologi konsultan. Gambaran klinis atau hasil pemeriksaan direkam dengan kamera video. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi disarankan mengisi formulir persetujuan dan status penelitian. Selanjutnya pada semua subjek dilakukan UT dengan NS 5% standar internasional dan NS buatan dalam berbagai konsentrasi yang telah disiapkan; 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0% dan 5,5% dalam vaselin album. Sebelum UT dilakukan kulit dibersihkan dengan aquades atau alkohol 70%. Chamber diisi bahan UT kira-kira sebanyak setengah dari panjang diagonal chamber¹⁶ atau menurut Fischer dan Kihlman¹⁷ sebanyak ± 12-16 mg. Uji tempel tidak boleh kena air termasuk keringat berlebihan, paparan sinar surya langsung, dan diusahakan posisinya tetap di tempat dengan mengurangi atau menghindari gesekan, garukan atau penekanan yang berlebihan. Cara pembacaan atau penilaian hasil UT dilakukan dengan membuka UT, tunggu 15-30 menit, kemudian dibaca sesuai kriteria ICDRG dan GCDRG yaitu: negatif, bila tampak kulit normal; meragukan, bila hanya tampak eritema lemah; positif satu atau reaksi lemah, bila tampak eritema, edema dan papula; positif dua atau reaksi kuat, bila tampak eritema, edema, papula dan vesikula; positif tiga atau reaksi sangat kuat, bila tampak bula atau ulserasi; IR dinyatakan positif bila tampak reaksi iritasi. Pembacaan hasil UT sesuai dengan reaksi yang terjadi sebenarnya. Reaksi ini juga direkam dengan kamera video.

Analisis hasil

Untuk memudahkan analisis maka hasil UT yang meragukan dianggap negatif, sedangkan hasil UT positif satu dan dua dianggap sama karena mempunyai nilai diagnostik yang sama. Sedangkan bila ada reaksi iritasi, tetap dicatat sebagai iritan positif. Hasil penelitian dianalisis dengan menghitung nilai sensitivitas dan spesifisitas UT terhadap penderita DKA karena nikel dan non DKA karena nikel atau orang sehat sesuai dengan tabel 2x2. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Chi square* dan uji *t (t-test)*.

HASIL

Pada saat pembacaan atau penilaian hasil UT, ternyata ada 4 penderita yang tidak memenuhi persyaratan atau dikeluarkan dari penelitian karena; 1) tidak tahan gatal, sehingga UT dibuka sebelum 24 jam; 2) tidak kontrol pada saat pembacaan; 3) alergi terhadap plester dan pita perekat sehingga dirasa amat gatal dan UT dilepas sebelum 24 jam; 4) terkena air pada waktu penderita mandi. Dengan demikian yang dianalisis dari penderita DKA karena nikel hanya 41 orang, terdiri dari 4 orang (9,76%) laki-laki dan 37 orang (90,24%) perempuan, sedangkan kelompok non DKA terdiri atas 7 orang (15,56%) laki-laki dan 38 orang (84,44%) perempuan.

Distribusi umur dan jenis kelamin baik pada penderita maupun bukan penderita disajikan sesuai TABEL 1.

TABEL 1. - Karakteristik subjek menurut umur & jenis kelamin

	Penderita	Bukan penderita	$\chi^2/t & p$
Umur (th)			
15 - 20	5 (12,20%)	5 (11,11%)	$\chi^2 = 0,04$
21 - 40	31 (75,61%)	34 (75,56%)	$p = 0,97$
41 - 49	5 (12,20%)	6 (13,33%)	
Umur (th)	28,92 ± 9,31	29,22 ± 8,53	$t = 0,15$
mean ± SD			$p = 0,43$
Laki-laki	4 (9,76%)	7 (15,56%)	$\chi^2 = 0,23$
Perempuan	37 (90,24%)	38 (84,44%)	$p = 0,63$

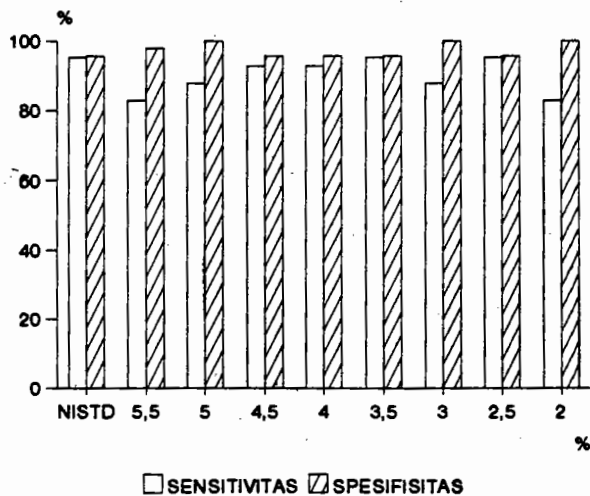
Dari TABEL 1 tampak bahwa umur termuda 15 tahun dan tertua 49 tahun. Mean umur kelompok penderita 28,92 ± 9,31 dan bukan penderita 29,22 ± 8,53 tahun ($p > 0,05$), range umur

terbanyak adalah 21-40 tahun. Demikian juga faktor jenis kelamin perbedaannya tidak bermakna ($p>0,05$). Perbandingan antara sensitivitas, nilai ramal positif (NRP), nilai ramal negatif (NRN) dan reliabilitas UT NS 5% standar internasional dengan NS buatan berbagai konsentrasi, baik pada pembacaan I dan II, disajikan pada TABEL 2 & GAMBAR 1 serta TABEL 3 & GAMBAR 2 sbb:

TABEL 2. - Sensitivitas, spesifisitas, NRP, NRN dan perbandingan hasil uji tempel konsentrasi buatan dengan nikel sulfat 5% standar internasional. Pembacaan I.

Konsentrasi UT	DKA	nDKA	Sens %	Spes %	NRP %	NRN %	* χ^2 *p (Koreksi Yates)
Ni std	UT+39	2	95,12	95,56	95,0	96,0	
5,5%	UT- 9	43					
	UT+34	1	82,93	97,78	97,0	86,0	1,99
	UT- 7	44					0,15
5%	UT+36	0	87,80	100,0	100,0	90,0	0,62
	UT- 5	45					0,42
4,5%	UT+38	2	92,68	95,56	95,0	96,0	0,00
	UT- 3	43					1,00
4%	UT+38	0	92,68	95,56	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
3,5%	UT+39	2	95,12	95,56	95,0	96,0	0,26
	UT- 2	43					0,06
3%	UT+36	0	87,80	100,0	100,0	90,0	0,62
	UT- 5	45					0,42
2,5%	UT+39	2	95,12	95,56	95,0	96,0	0,26
	UT- 2	43					0,60
2%	UT+34	0	82,93	100,0	100,0	86,0	2,00
	UT- 7	45					0,16

Ni std= NS standar internasional. DKA= DKA karena nikel. nDKA= non DKA karena nikel atau sehat. Sens= sensitivitas. Spes= spesifisitas. NRP = nilai ramal positif. NRN = nilai ramal negatif UT= uji tempel. UT+/-= UT positif/negatif. * Nilai χ^2 & p dibandingkan dengan NS std.



GAMBAR 1. - Hubungan sensitivitas dan spesifisitas antara nikel sulfat standar internasional dengan nikel sulfat buatan pada berbagai konsentrasi. Pembacaan I.

Dari TABEL 2 dan GAMBAR 1 tampak bahwa sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional adalah 95,12% dan 95,56%. Bila dilakukan uji *Chi squares* maka semua NS konsentrasi buatan memberikan nilai $p>0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna. Sensitivitas dan spesifisitas nikel sulfat 3,5% dan 2,5% sama dengan NS 5% standar internasional.

TABEL 3. - Sensitivitas, spesifisitas, NRP, NRN dan perbandingan hasil uji tempel konsentrasi buatan dengan nikel sulfat 5% standar internasional. Pembacaan II.

Konsentrasi UT	DKA	nDKA	Sens %	Spes %	NRP %	NRN %	* χ^2 *p (Koreksi Yates)
Ni std	UT+39	2	95,12	95,56	95,0	96,0	
5,5%	UT- 2	43					
	UT+34	0	82,93	100,0	100,0	86,0	2,00
	UT- 7	45					0,15
5%	UT+38	0	92,68	100,0	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
4,5%	UT+38	0	92,68	100,0	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
4%	UT+38	0	92,68	100,0	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
3,5%	UT+36	0	92,68	100,0	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
3%	UT+38	0	92,68	100,0	100,0	94,0	0,00
	UT- 3	45					1,00
2,5%	UT+39	2	95,12	95,56	95,0	96,0	0,26
	UT- 2	43					0,60
2%	UT+33	0	80,49	100,0	100,0	85,0	2,85
	UT- 8	45					0,09

Ni std= NS standar internasional. DKA= DKA karena nikel. nDKA= non DKA karena nikel atau sehat. Sens= sensitivitas. Spes= spesifisitas. NRP = nilai ramal positif. NRN = nilai ramal negatif UT= uji tempel. UT+/-= UT positif/negatif. * Nilai χ^2 & p dibandingkan dengan NS std.



GAMBAR 2. - Hubungan sensitivitas dan spesifisitas antara nikel sulfat standar internasional dan nikel sulfat buatan berbagai konsentrasi. Pembacaan II.

Sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional maupun masing-masing konsentrasi NS buatan pada pembacaan II disajikan pada TABEL 3. Tampak dalam tabel bahwa perbandingan antara masing-masing konsentrasi NS buatan dengan NS 5% standar semuanya mempunyai nilai $p > 0,05$.

Dari GAMBAR 2 terlihat hanya NS buatan konsentrasi 2,5% yang sensitivitas dan spesifisitasnya sama dengan nikel sulfat 5% standar internasional.

PEMBAHASAN

Penelitian ini memakai unit UT terbaru "IQ Chamber" buatan *Chemotechnique Diagnostics AB* Swedia, karena mempunyai beberapa kelebihan atau keunggulan dibandingkan dengan unit UT lainnya yaitu: tidak mengandung polietilen, pitanya bersifat hipoalergik, daya rekat serta fiksasinya baik, *chamber* atau ruang berbentuk bujur sangkar berukuran 0,9 x 0,9 cm sehingga mudah membedakan antara reaksi alergi dan iritasi. Dalam satu pita terdapat 10 ruang (2x5) dengan jarak peraljur 12 mm dan jarak di antara aljur 20 mm. Lebar pita adalah 68 mm dan panjangnya 142 mm.

Konsentrasi alergen mempunyai peran penting dalam pembacaan hasil UT. Konsentrasi alergen terlalu rendah akan memberikan hasil negatif palsu, sedangkan konsentrasi terlalu tinggi akan menyebabkan reaksi positif palsu. Oleh karena itu untuk memperoleh hasil UT yang akurat dibutuhkan konsentrasi alergen yang tepat¹. Untuk mencari konsentrasi berapa NS buatan tersebut dapat memberikan hasil UT yang optimal, maka perlu diketahui nilai sensitivitas dan spesifisitasnya.

Dari TABEL 2 dan GAMBAR 1 serta TABEL 3 dan GAMBAR 2 dapat dilihat nilai sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional dan NS buatan berbagai konsentrasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional adalah 95,12% dan 95,56% baik pada pembacaan I maupun II. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan tahun 1994 oleh Brasch et al.,¹⁴ yang melaporkan sensitivitas 80% dan spesifisitas 94%. Sedangkan nilai sensitivitas dan spesifisitas NS buatan konsentrasi 5,0% pada pembacaan I adalah 87,80% dan 100%, pada

pembacaan II adalah 92,68% dan 100%. Dengan demikian diketahui bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas NS buatan konsentrasi 5,0% tidak sama atau kurang optimal dibandingkan dengan nikel sulfat 5% standar internasional baik pada pembacaan I maupun II ($p > 0,05$). Jadi dari hasil tersebut disimpulkan bahwa DKA logam yang disebabkan oleh asesoris telinga, jam tangan, gesper dan liontin, dengan NS 5% standar internasional terbukti disebabkan karena nikel dengan sensitivitas dan spesifisitas 95,12% dan 95,56%.

Apabila nilai sensitivitas dan spesifisitas NS buatan dibandingkan dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional, ternyata NS konsentrasi 2,5% dan 3,5% pada pembacaan I mempunyai nilai sama yaitu 95,12% dan 95,56%. Sedangkan pada pembacaan II hanya NS konsentrasi 2,5% yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas sama dengan NS 5% standar internasional seperti juga pada pembacaan I yaitu 95,12% & 95,56%. Apabila nilai sensitivitas dan spesifisitas NS konsentrasi 2,5% dibandingkan dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas NS 5% standar internasional dengan uji statistik *Chi square* ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,60$). Hal ini membuktikan bahwa NS buatan konsentrasi 2,5% merupakan NS dengan konsentrasi optimal yang memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi atau sama dengan NS 5% standar internasional.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa: 1) Nilai sensitivitas dan spesifisitas UT NS 5% standar internasional pada pembacaan I dan II berturut-turut 95,12% dan 95,56%; 2) Nilai sensitivitas dan spesifisitas UT NS buatan konsentrasi 5,0% lebih rendah dibandingkan dengan NS 5% standar internasional; 3) Nikel sulfat buatan konsentrasi 2,5% merupakan konsentrasi optimal yang memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas sama dengan NS 5% standar internasional.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini disarankan: 1) Nikel sulfat buatan konsentrasi 2,5% bisa dipakai sebagai bahan UT baku untuk menegakkan diagnosis DKA karena nikel sebagai pengganti

... penempatan UT, untuk menghindari kemungkinan terjadi bias pada pembacaan UT. Bila perlu dilakukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang jauh lebih banyak.

KEPUSTAKAAN

1. Cronin E. Contact dermatitis. New York: Churchill Livingstone, 1980.
2. Epstein WL. Allergic contact dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM and Austien KF, editors: *Dermatology in General Medicine*. 3rd ed. Vol.I, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1987.
3. Hogan DJ, Dannaker CJ, Maibach HI. The prognosis of contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23:300-7.
4. Fregert S. *Manual of Contact Dermatitis*, 2nd ed. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica, Indonesia, 1988.
5. Fisher AA. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
6. Bandrup F. & Larsen FS. Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. *Contact Dermatitis*, 1979; 5:148-50
7. Current Dermatologic Therapy. Philadelphia: WB. Saunders Co, 1982.
8. Baer RL. The mechanism of allergic contact hypersensitivity, In: Fisher AA, editor. *Contact dermatitis*, 3rd ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
9. Belsito DV. The immunologic basis of patch testing. *J Am Acad Dermatol*, 1989;21:822-9.
10. Malten KE, Nater JP, Ketel WG. Patch testing guidelines, Dekker & van Vegt-Nijmegen, 1976.
11. Gronau U & Treudler K. *The Trolab guide to Patch Testing*. Hermal-Chemie Kurt Herrmann D-2057 Reinbek, West Germany, 1987.
12. Brun R. Epidemiology of contact dermatitis in Geneva (1000 cases). *Contact Dermatitis*, 1975;1:214-7.
13. Fregert S, Bandmann HJ. *Patch testing*. New York: Springer-Verlag, 1975.
14. Brasch J, Henseler T, Aberer W, Bauerle G, Frosch P, Fuchs T, Funfstuck W. et al. Reproducibility of patch tests (Multicentre study). *J Am Acad Dermatol*, 1994;31:584-91.
15. Nethercott JR. Sensitivity and Specificity of patch tests. *Am J Contact Dermatitis*, 1994; 5(3):136-42.
16. Hjørth N. The development of the patch testing procedure and working for consistency. *J Am Acad Dermatol*, 1989;21:855-7.
17. Fischer T & Kihlman I. Patch testing technique. *J Am Acad Dermatol*, 1989;21:830-2.