

## HUBUNGAN ANTARA HLA-B\*1502 DENGAN STEVEN-JONHSON SYNDROME YANG DIINDUKSI OLEH KARBAMAZEPIN PADA BERBAGAI POPULASI DAN MEKANISME INTERAKSINYA : REVIEW

Syifa Afiifah Latief, Dudi Runadi  
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Jatinangor 45363  
[syifa.afiifah@gmail.com](mailto:syifa.afiifah@gmail.com)

### Abstrak

FDA mengeluarkan peringatan pada tahun 2007 bagi para pasien yang hendak menggunakan karbamazepin untuk melakukan skrining HLA-B\*1502 terlebih dahulu. Karbamazepin (CBZ) merupakan obat anti kejang yang digunakan secara luas untuk mengobati epilepsi, *bipolar disorder*, *trigeminal neuralgia*, dan nyeri kronis. Salah satu efek samping yang dapat diinduksi oleh CBZ adalah penyakit Steven-Johnson *syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chung *et al.*, CBZ dapat menginduksi SJS/TEN (CBZ-SJS/TEN) pada pasien dari etnis Cina Han yang memiliki alel HLA-B\*1502. Studi literatur dilakukan dengan menggunakan artikel dan jurnal penelitian yang telah dipublikasi sebelumnya. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa HLA-B\*1502 memiliki hubungan yang kuat dengan CBZ-SJS/TEN terutama pada etnis Asia. Mekanisme interaksi antara HLA-B\*1502 dan CBZ diduga berlangsung secara langsung tanpa ada ikatan kovalen yang kemudian meangsang aktivasi sel T.

**Kata kunci:** HLA-B\*1502, Karbamazepin, Steven-Johnson *Syndrome*, *Toxic Epidermal Necrolysis*

### Abstract

Since 2007, FDA has been giving a warning to every patients who will be treated by Carbamazepine to do a screening for HLA-B\*1502 before using it. Carbamazepine is an anticonvulsant agent, widely used to treat epilepsy, bipolar disorder, and chronic pain. Carbamazepine could induce the Cutaneous Adverse Drug Reaction such as Steven-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). Chung *et al.* stated in their research that CBZ could induce SJS/TEN in Chinese Han population with HLA-B\*1502 allele. This study is based on the published literature about the respected topic. The result showed that HLA-B\*1502 has significant association with the CBZ-SJS.TEN, especially in Asian ethnics. The mechanism of HLA\*1502 and CBZ interaction is predicted to be a direct interaction without covalent binding which later stimulated the T cell activation.

**Keywords:** HLA-B\*1502, Karbamazepin, Steven-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis

### PENDAHULUAN

Karbamazepin (CBZ) merupakan obat anti kejang yang penggunaannya diizinkan sejak tahun 1974. Obat tersebut telah dikembangkan sejak tahun 1960 untuk pengobatan neuralgia trigeminal. CBZ

digunakan secara luas untuk mengobati epilepsi, *bipolar disorder*, *trigeminal neuralgia*, dan nyeri kronis [1]. CBZ memiliki efek samping yang bervariasi, mulai dari ataxia, sakit kepala, mengantuk, mual, muntah, bibir kering, *Cutaneous*

*Adverse Drug Reaction* (CADR) yang dapat mengancam nyawa, seperti *Steven-Johnson syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) [2].

*Steven-Johnson syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) merupakan penyakit pada kulit dan membran mukosa yang dapat mengancam nyawa [3]. Keduanya ditandai dengan adanya gelembung (*blister*) yang timbul diatas lesi keunguan pada kulit. Lesi dapat meyebar dan biasanya terlihat menonjol pada bagian lengan atau kaki. SJS merupakan bentuk minor dari TEN [4].

Penelitian yang dilakukan oleh Chung *et al.* yang dipublikasikan pada tahun 2004 mengungkapkan bahwa CBZ dapat menginduksi terjadinya SJS/TEN pada populasi etnis Cina Han yang memiliki alel HLA-B\*1502 [5]. Penelitian ini kemudian didukung oleh adanya peringatan dari FDA pada tahun 2007 mengenai penggunaan CBZ bagi pasien yang memiliki HLA-B\*1502 [6]. FDA merekomendasikan pada pasien yang hendak menggunakan CBZ untuk

melakukan skrining HLA-B\*1502 terlebih dahulu apabila ia memiliki garis keturunan dari daerah dimana terdapat populasi yang memiliki HLA-B\*1502.

HLA-B\*1502 merupakan salah satu alel dari kompleks gen HLA-B. *Human Leukocyte Antigen* (HLA) merupakan kumpulan gen yang terletak di kromosom 6 yang berperan dalam mengkode molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*). Molekul MHC adalah molekul yang bertugas dalam mempresentasikan antigen peptida pada reseptor sel T. MHC yang dikode oleh HLA memiliki dua kelas utama, yaitu MHC kelas I dan MHC kelas II. HLA-B merupakan salah satu jenis HLA yang mengkode MHC kelas I [7].

Artikel ini ditulis untuk mengungkapkan hubungan antara HLA-B\*1502 dengan penyakit SJS/TEN yang diinduksi oleh CBZ (CBZ-SJS/TEN) pada berbagai populasi, serta menganalisis mekanisme interaksi antara CBZ dan HLA-B\*1502.

## METODE

### Sumber Data dan Strategi Pencarian

Penelitian dilakukan dengan metode studi literatur yang telah dipublikasikan sebelumnya. Literatur yang digunakan adalah berupa artikel dan jurnal penelitian yang dipublikasi pada beberapa situs, seperti Pubmed, ScienceDirect, NEJM, IJEDVL, nature.com, dan JAMA.

### Pemilihan Literatur

Artikel disortir dengan menggunakan *search engine* dengan kata kunci 'HLA-B\*1502', 'Carbamazepine', dan 'SJS/TEN'. Kriteria inklusi yang digunakan adalah (1) menyelidiki hubungan antara HLA-B\*1502 dengan CBZ-SJS/TEN dan (2) menyelidiki mekanisme interaksi antara HLA-B\*1502 dengan CBZ-SJS/TEN. Kriteria eksklusi adalah artikel penelitian dengan subjek hewan.

## HASIL

Hasil penelitian dari berbagai populasi mengenai frekuensi alel HLA-B\*1502 dikumpulkan dan dibagi dalam dua kelompok, yakni kelompok uji dan kelompok kontrol. Kelompok uji merupakan pasien yang mengidap CBZ-SJS/TEN, sedangkan kelompok kontrol adalah individu yang sehat. Hasil menunjukkan tingginya frekuensi alel HLA-B\*1502 pada pasien CBZ-SJS/TEN etnis Cina Han yang berpopulasi di Taiwan maupun Cina Selatan. Nilai persentase frekuensi alel HLA-B\*1502 pada kelompok uji di populasi Asia lainnya menunjukkan persentase yang cukup besar, hanya saja jumlah sampel yang digunakan kurang mencukupi, terutama untuk sampel dalam kelompok uji. Sebaliknya, etnis kaukasia dari populasi Eropa sama sekali tidak menunjukkan hasil yang positif terhadap keberadaan alel HLA-B\*1502, baik itu dalam kelompok uji, maupun dalam kelompok kontrol.

**Tabel 1.** Persentase jumlah alel HLA-B\*1502 pada pasien CBZ-SJS/TEN sebagai kelompok uji dan individu normal sebagai kelompok kontrol pada berbagai populasi

Populasi/Etnis	Frekuensi Alel HLA-B*1502		Jumlah sampel (n)
	Kelompok Uji	Kelompok Kontrol	
<b>Taiwan, Cina Han</b> [5]	44 (100%)	8 (8,6%)	Uji : 44 Kontrol : 93
<b>Cina Selatan, Han</b> [1]	9 (100%)	11 (17,74%)	Uji : 9 Kontrol : 62
<b>Malaysia</b> [8]	12 (75%)	47 (15,7%)	Uji : 16 Kontrol : 300
<b>Thailand</b> [9]	4 (100%)	-	Uji : 4
<b>India</b> [10]	6 (75%)	10 (0%)	Uji : 8 Kontrol : 10
<b>Eropa, Kaukasia</b> [11]	0 (0%)	0 (0%)	Uji : 2 Kontrol : 43

## PEMBAHASAN

### Hubungan HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN pada Berbagai Populasi

Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan terhadap beberapa populasi dengan etnis yang berbeda-beda, didapatkan hasil yang bervariasi mengenai hubungan antara alel HLA-B\*1502 dengan penyakit SJS/TEN yang diinduksi oleh

karbamazepin (CBZ-SJS/TEN). Penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.* pada populasi etnis Cina Han, menunjukkan hasil yang searah dengan penelitian yang dilakukan oleh Chung, *et al* [5]. Hasil menunjukkan 100% pasien SJS/TEN yang diinduksi oleh CBZ dari etnis Cina Han positif memiliki alel HLA-B\*1502 [1]. Sedangkan hasil lainnya menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara

alel HLA-B\*1502 pada individu yang sehat dan toleran CBZ [1]. Pada etnis Cina Han, hampir tidak ada pasien CBZ-SJS/TEN yang tidak memiliki alel HLA-B\*1502 [12].

Pada populasi Malaysia, terdapat hubungan yang signifikan pula antara HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN [8]. Namun, hubungan tersebut tidak sekuat dengan apa yang terjadi pada populasi Cina Han. Hal tersebut disebabkan oleh lebih banyaknya carrier alel HLA-B\*1502 pada kelompok normal populasi Malaysia (15,7%) dibandingkan dengan carrier pada kelompok kontrol normal populasi Cina Han (8,6%) [5,8]. Pada penelitian tersebut ditemukan pula HLA-B\*1502 pada etnis populasi Malaysia lainnya selain Melayu, yaitu etnis Cina dan India. Selain populasi Cina Han dan Malaysia, populasi India dan Thailand menunjukkan hubungan yang signifikan antara HLA-B\*1502 dengan CBZ-SJS/TEN [9, 10].

Berbeda dengan kebanyakan etnis di Asia, hal yang kontras terjadi pada populasi kaukasia di Eropa dimana salah satu penelitian melaporkan bahwa tidak ada

satupun anggota populasi tersebut yang memiliki HLA-B\*1502 [11]. Hasil penelitian ini dapat berbeda dari penelitian Chung *et al.* karena kelompok pasien yang digunakan lebih heterogen secara klinis dan pasien dengan gejala hipersensitivitas lain selain SJS/TEN masuk dalam inklusi. Kedua, pola *Linkage Disequilibrium* (LD) pada MHC kedua populasi juga berbeda [11]. Secara praktis, alel HLA-B\*1502 tidak bisa dijadikan sebagai marker prediksi untuk penyakit CBZ-SJS/TEN pada penduduk Eropa [13].

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, HLA-B\*1502 dinyatakan memiliki hubungan kuat dengan peningkatan resiko terjadinya CBZ-SJS/TEN, terutama pada etnis Asia. Pengguna CBZ dari etnis Cina Han, Thailand, Korea, dan Malaysia yang memiliki alel HLA-B\*1502 memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terkena CBZ-SJS/TEN masing-masing 115, 60, 25, dan 220 kali lipat lebih tinggi dari individu yang tidak memiliki genotip tersebut [14]. Karena HLA-B\*1502 tidak ditemukan pada

semua penderita CBZ-SJS/TEN, maka hubungan genetik HLA-B\*1502 dengan CBZ-SJS/TEN bersifat etnis-spesifik [1]. HLA-B\*1502 tidak bisa dijadikan marker untuk penyakit CBZ-SJS/TEN pada semua etnis [11].

### **Mekanisme Interaksi HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN**

Mekanisme terjadinya induksi CBZ-SJS/TEN pada carrier HLA-B\*1502 masih belum jelas hingga saat ini. Menurut Chang *et al.*, terdapat dua hipotesis yang dapat menjelaskan interaksi antara HLA-B dan CBZ. Hipotesis pertama adalah adanya ikatan kovalen antara metabolit CBZ dengan kompleks HLA-B/peptida yang kemudian membentuk hapten (antigen sempurna). Setelah melalui proses selular, molekul MHC mempresentasikan hapten tersebut pada reseptor sel T, sehingga menyebabkan aktivasi sel T. Hipotesis lainnya adalah adanya interaksi nonkovalen antara CBZ atau metabolitnya dengan reseptor sel T dengan molekul MHC sehingga memicu reaksi imun. Akan tetapi tidak semua pasien CBZ-SJS/TEN pada

penelitian memiliki alel HLA-B\*1502 [8]. Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa bukan hanya alel HLA yang dapat menyebabkan CBZ-SJS/TEN [8].

Penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* berusaha menyelidiki apakah hipotesis hapten ataukah konsep p-i yang terlibat dalam patogenesis HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN [15]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada peptida pada HLA-B\*1502 yang termodifikasi dengan adanya CBZ, sehingga penelitian ini lebih cenderung mendukung konsep p-i dimana terjadi interaksi nonkovalen antara obat, peptida, HLA-B, dan reseptor sel T yang dapat merangsang hipersensitivitas obat [15].

Wei *et al.* mengungkapkan dalam hasil penelitiannya bahwa HLA-B\*1502 mempresentasikan CBZ pada *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) tanpa melalui metabolisme atau proses intraseluler [16]. Proses presentasi tersebut juga tidak membutuhkan adanya ikatan peptida untuk menstabilkan kompleks HLA kelas I pada permukaan sel. Data ini juga konsisten

dengan data hasil penelitian sebelumnya bahwa tidak ada ikatan kovalen antara CBZ dengan kompleks HLA-B\*1502/peptida [15]. Data hasil *modeling* juga melaporkan bahwa Arg62, yang terletak di daerah sekitar B *pocket*, merupakan *binding site* obat yang paling memungkinkan. Interaksi antara sisi aktif dari Arg62 dan 5-*carboxamide* (salah satu metabolit CBZ) diatur oleh asam amino yang berdekatan, seperti Glu63 dari HLA-B\*1501 dan Asn63 dari HLA-B\*1502 [16]. Hasil penelitian ini mendukung konsep p-i (interaksi farmakologi langsung antara obat dan reseptor imun) bahwa interaksi antara MHC dan obat yang inert secara kimia bersifat labil. Namun, data dari penelitian ini tidak menutup kemungkinan bahwa sel T pasien SJS/TEN dapat terstimulasi oleh metabolit CBZ yang berikatan secara irreversibel dengan kompleks HLA-B\*1502/peptida [16].

#### **Pengaruh HLA-B\*1502 terhadap CADR Lainnya yang Diinduksi oleh CBZ**

SJS/TEN merupakan salah satu bentuk *Cutaneous Adverse Drug Reaction*

yang dapat diinduksi oleh penggunaan CBZ. CADR lainnya yang dapat disebabkan oleh CBZ adalah *Maculopapular Eruption* (MPE). Wang *et al.* meneliti tentang hubungan antara HLA-B\*1502 dengan penyakit MPE yang diinduksi oleh CBZ (CBZ-MPE). Hasil dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan antara HLA-B\*1502 dengan penyakit CBZ-MPE [1]. Meskipun SJS/TEN dan MPE merupakan CADR yang dapat disebabkan oleh CBZ, akan tetapi terdapat perbedaan diantara keduanya. SJS/TEN dikarakterisasi dengan adanya *bullous lesion*, sedangkan MPE tidak. Dengan ini, dapat diperkirakan bahwa hubungan genetik dari CADR yang disebabkan oleh CBZ bersifat fenotip-spesifik [1].

#### **KESIMPULAN**

Dari hasil beberapa penelitian yang telah dipaparkan, dapat disimpulkan bahwa HLA-B\*1502 memiliki hubungan yang kuat dengan CBZ-SJS/TEN, terutama pada etnis Asia. Hubungan antara HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN bersifat etnis-spesifik

atau tidak berlaku pada semua etnis. Mekanisme interaksi antara HLA-B\*1502 dan CBZ-SJS/TEN masih belum diketahui dengan jelas, namun diduga HLA-B\*1502 dan metabolit CBZ berinteraksi secara langsung tanpa ada ikatan kovalen sehingga kemudian merangsang aktivasi sel T dan reaksi imun.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis hendak berterima kasih secara khusus kepada Bapak Dudi Runadi selaku dosen pembimbing dan Bapak Rizky Abdullah selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak lainnya yang telah berperan secara langsung maupun tidak dalam terselesaikannya *review* jurnal ini.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan/atau publikasi artikel ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Wang Q, Zhou JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, Yang LB, et al. Association between HLA-B\* 1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011 Jul 31;20(6):446-8.
2. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia*. 1987 Dec 1;28(s3):S64-70.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
4. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergology International*. 2006 Dec 31;55(1):9-16.
5. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004 Apr 1;428(6982):486-.
6. Alert FDA. Information for Healthcare Professionals: Dangerous or Even Fatal Skin Reactions-Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics). Available at: [fda.gov](http://fda.gov). Updated December. 2007;12.
7. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's essential immunology*. John Wiley & Sons; 2011 Oct 7.
8. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B\* 1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *International journal of dermatology*. 2011 Feb 1;50(2):221-4.
9. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobetch S, et al.

- Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\* 1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008 Dec 1;49(12):2087-91.
10. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, et al. Association of HLA-B\* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2009 Nov 1;75(6):579.
  11. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity.
  12. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\* 1502 screening in Taiwan. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 24;364(12):1126-33.
  13. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, De Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *The pharmacogenomics journal*. 2006 Jul 1;6(4):265-8.
  14. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B\* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2013 Sep 1;149(9):1025-32.
  15. Yang CW, Hung SI, Juo CG, Lin YP, Fang WH, Lu IH, et al. HLA-B\* 1502-bound peptides: Implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Oct 31;120(4):870-7.
  16. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jun 30;129(6):1562-9