

Konsep Patomekanisme Erupsi Obat Terkini

(Update on Pathomechanism Concept of Cutaneous Adverse Drug Reactions)

Damayanti

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Erupsi obat terjadi sekitar 30-45% dari *adverse drug reaction* (ADR) dengan peningkatan angka kejadian di negara berkembang sebesar 2-5 %. Erupsi obat dapat menimbulkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga diperlukan pemahaman mengenai patomekanisme erupsi obat, yang akan bermanfaat pada pencegahan dan penatalaksanaannya. **Tujuan:** Memahami perkembangan terkini konsep patomekanisme erupsi obat. **Telaah Kepustakaan:** Erupsi obat merupakan respons yang tidak diinginkan terhadap pemberian obat dengan dosis normal pada manusia. Angka kejadian ADR di rumah sakit adalah 6,5% dengan bentuk terbanyak berupa erupsi obat dengan lesi pada kulit. Konsep patomekanisme pada erupsi obat terus berkembang. Obat dapat menstimulasi sistem imun dengan membentuk *hapten-carrier complex*, yaitu pada konsep hapten-prohapten. Obat juga dapat menstimulasi sistem imun melalui sifat farmakologisnya, melalui ikatan nonkovalen dengan reseptor imun, yaitu *T cell receptor* (TCR) atau *human leukocyte antigen* (HLA), yang terdapat pada *p-i concept* (*pharmacologic interaction*). Ikatan obat pada molekul HLA dapat mempunyai 2 akibat. Bila obat dapat memodifikasi molekul HLA, akan terbentuk peptida yang berbeda (*altered peptide model*). Walaupun demikian, perubahan peptida tidak diperlukan untuk membuat *peptide-HLA complex* bersifat imunogenik; bila obat berikatan dengan HLA, maka gabungan dari *altered HLA* dan peptida normal dapat bersifat imunogenik dan menstimulasi sel T (*altered pHLA model*). Selain itu, konsep patomekanisme erupsi obat berdasarkan dasar genetik (keterkaitan dengan HLA) dapat bermanfaat pada pembuatan data dasar genetika. **Simpulan:** Perkembangan konsep patomekanisme erupsi obat dapat menjadi dasar pada perkembangan pencegahan serta penatalaksanaannya.

Kata kunci: konsep patomekanisme, erupsi obat.

ABSTRACT

Background: Thirty to forty-five percent of adverse drug reaction (ADR) was cutaneous adverse drug eruption (CADR). The incidence rate increased 2-5% in developing country. The morbidity and mortality rate of CADR was high, so that the understanding of pathomechanism of CADR was needed to improve its prevention and management. **Purpose:** To know the update on pathomechanism concept of CADR. **Review:** ADR was noxious and unintended response to normal dose-drug administration in human. The incidence of ADR was 6.5% in the hospital, and CADR was the most common type. Pathomechanism concept of CADR has been developed. Drug can stimulate immune system by forming hapten-carrier complex, based on hapten-prohapten concept. Drug can stimulate immune system via their pharmacological feature, by noncovalent binding to immune receptor, such as T cell receptor (TCR) or human leukocyte antigen (HLA), based on p-i concept (pharmacologic interaction). Binding drugs to HLA molecule can have two consequences. If drug can modify HLA molecule, a distinct repertoire peptide might be presented (altered peptide model). However, peptide exchange is not needed to make peptide-HLA complex immunogenic; if drug binds to HLA, the complex of altered HLA and normal peptide is immunogenic and can stimulate T cell (altered pHLA model). Beside that, pathomechanism concept of CADR based genetic basis (association with HLA) can generate genetic database. **Conclusion:** Update on pathomechanism concept of CADR will form better prevention and management of CADR.

Keywords: pathomechanism concept, cutaneous adverse drug reaction.

Alamat korespondensi: Damayanti, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon +62315501609; email: dr_damayanti_bs@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Adverse drug reaction (ADR) menurut *World Health Organization* (WHO) didefinisikan sebagai respons yang tidak diinginkan terhadap pemberian obat dengan dosis normal pada manusia. Yang termasuk di dalam pembahasan ADR adalah semua efek samping yang berhubungan dengan penggunaan obat, tanpa melihat etiologi dan mekanismenya. Di masyarakat, ADR merupakan masalah kesehatan yang penting karena dapat berakibat fatal sehingga diagnosis ADR harus disingkirkan dari diagnosis banding lain pada pasien yang mendapatkan obat.¹

Angka kejadian ADR di rumah sakit adalah sekitar 6,5% dari keseluruhan pasien di rumah sakit, dengan angka mortalitas sekitar 2%. Bentuk ADR terbanyak berupa erupsi pada kulit, yang disebut sebagai erupsi obat atau *cutaneous adverse drug reaction* (CADR). Erupsi obat terjadi sekitar 30-45% dari keseluruhan ADR, dengan peningkatan angka kejadian erupsi obat di negara berkembang berkisar antara 2-5 %. Dua hingga tujuh persen dari erupsi obat berupa erupsi obat berat atau *severe cutaneous adverse drug reaction* (SCADR). Erupsi obat berat seringkali menimbulkan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Sebuah studi di Amerika Serikat melaporkan lebih dari 100.000 kematian dalam setahun diakibatkan oleh erupsi obat berat, dan menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak. Sebuah studi retrospektif oleh Damayanti dan kawan-kawan pada tahun 2017 di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya, menunjukkan angka kejadian erupsi obat berat adalah 14 kasus dalam periode 1 tahun, yang terdiri dari *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) sebesar 71,4 %, *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) sebesar 14,3 %, dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN) sebesar 14,3 %.^{2,3}

Erupsi obat yang merupakan bentuk terbanyak dari ADR, mempunyai bentuk variasi klinis yang luas, mulai dari reaksi yang ringan hingga reaksi berat. Erupsi obat berat (SCADR) dapat berakibat fatal, memperlama waktu tinggal di rumah sakit, menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi, menyebabkan disabilitas atau menimbulkan kondisi yang mengancam jiwa. Dengan semakin banyaknya jenis obat akhir-akhir ini, risiko terjadinya erupsi obat menjadi semakin meningkat. Pemahaman mengenai konsep patomekanisme erupsi obat akan dapat membantu dalam penegakkan diagnosis dini erupsi obat, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas dari erupsi obat.¹

TELAAH KEPUSTAKAAN

WHO mendefinisikan ADR sebagai respons yang tidak diinginkan terhadap pemberian obat dengan dosis normal pada manusia. ADR merupakan masalah kesehatan yang besar, dan harus selalu menjadi diagnosis banding pada individu yang mendapatkan obat. Rawlins dan Thompson membagi ADR menjadi 2 sub tipe, yaitu reaksi tipe A dan reaksi tipe B. Awalnya dinyatakan bahwa reaksi tipe A terjadi akibat efek farmakologis obat dan dapat diprediksi, misalnya efek samping atau interaksi obat, sedangkan reaksi tipe B hanya terjadi pada individu dengan faktor predisposisi dan sulit diprediksi.^{1,4}

Reaksi ADR tipe A terjadi pada 85-90% dari keseluruhan ADR. Reaksi tipe A diantaranya adalah efek farmakologis yang disebabkan oleh kesalahan dalam penggunaan obat, seperti overdosis, interaksi obat, gangguan metabolisme atau ekskresi obat, dan efek lain yang secara tidak langsung berhubungan dengan efek farmakologis yang diharapkan dari suatu obat.^{1,4}

Reaksi tipe B terjadi sekitar 10-15% dari semua ADR, yang dapat berupa mekanisme nonspesifik (akibat tidak adanya enzim, ketidakseimbangan sitokin, ketidakseimbangan mediator inflamasi, degranulasi sel mast nonspesifik) ataupun reaksi imun spesifik (*true allergy*). Untuk menginduksi respons imun, antigen harus dikenali oleh sel T yang dipresentasikan pada *major histocompatibility complex* (MHC) oleh *antigen presenting cell* (APC). Mayoritas obat mempunyai berat molekul yang rendah, sehingga sesuai dengan konsep hapten-prohapten yang akan dibahas selanjutnya, obat atau metabolit reaktifnya akan berikatan dengan protein dan membentuk *hapten-carrier complex* yang stabil. Kompleks ini akan diproses oleh sel dendritik dan ditranspor serta dipresentasikan ke jaringan limfoid. Kompleks ini dapat menginduksi respons imun, bila dikenali oleh sel T naif spesifik. Sensitisasi ini dapat melibatkan sel T atau sel T bersama sel B dengan antibodi spesifik, yang tergantung dari sitokin yang terlibat pada sel T tersebut. Saat ada paparan ulang, sel T spesifik dan/atau antibodi akan memediasi reaksi alergi, yang dapat dibagi menjadi 4 kategori, yaitu reaksi tipe I-IV berdasarkan Gell dan Coombs.^{1,4}

Seringkali disebutkan bahwa reaksi tipe B merupakan reaksi yang *nondose-dependent* dan *unpredictable*. Padahal reaksi tipe B dapat dielisisasi oleh dosis obat yang rendah sehingga menunjukkan bahwa reaksi tipe B merupakan reaksi yang "*dose-dependent*". Selain itu, beberapa *immune-mediated* ADR dapat diprediksikan oleh marker genetik (misalnya hipersensitifitas abacavir dengan HLA-

B*57:01), sehingga sifat *unpredictability* sekarang tidak lagi sesuai pada reaksi tipe B.¹

Mayoritas bahan obat mempunyai berat molekul yang kecil. Senyawa dengan berat molekul kecil (<1000 D) tidak dapat dikenali oleh sistem imun, tetapi kenyataannya senyawa kecil (seperti obat) dapat menimbulkan respons imun. Hal ini dapat dijelaskan dengan konsep hapten-prohapten pada patomekanisme erupsi obat. Agar menjadi reaktif secara kimiawi, senyawa dengan berat molekul kecil harus berikatan dengan protein atau peptida terlebih dahulu.^{5,6}

Patomekanisme erupsi obat berdasarkan konsep hapten menyatakan bahwa hapten merupakan bahan yang reaktif secara kimiawi dan mempunyai tendensi untuk membangun ikatan kovalen dengan beberapa asam amino di dalam protein. Konsep hapten dimulai pada tahun 1930an. Hapten merupakan molekul kecil yang dapat mempunyai sifat antigenisitas apabila berikatan dengan protein yang lebih besar. Hapten dapat menstimulasi respons imun melalui 2 cara. Yang pertama, obat dengan berat molekul kecil dapat mempunyai sifat antigenisitas, apabila berikatan dengan protein atau peptida melalui ikatan kovalen yang stabil, dan kemudian akan mentransmisi *danger signal*. Setelah itu, antigen baru ini dapat menstimulasi sistem imunitas alamiah dengan mengaktifkan sel dendritik. Yang kedua, hapten akan menstimulasi respons imun spesifik, dengan membentuk *hapten-carrier complex* menjadi struktur neoantigen. *Hapten-carrier complex* akan dipresentasikan sebagai *hapten-modified peptide* kepada sel T, dan mengaktifkan sel T. *Hapten-modified peptide* juga dapat bersifat imunogenik terhadap sel B dan dapat menginduksi respons imun humoral.^{1,5,7,8}

Hapten-specific immune response merupakan respons imun yang kompleks, meliputi stimulasi antibodi dan sel T. Hapten bersifat imunogenik dan antigenik. Imunogenisitas hapten dihubungkan dengan kemampuannya untuk mengaktifkan sistem imunitas alamiah. Sedangkan sifat imunogenisitas didukung oleh antigenisitas, yang akan menimbulkan *antigenic determinant* terhadap reseptor imun spesifik, yaitu reseptor sel B dan sel T. Tetapi tidak semua modifikasi hapten dapat menimbulkan respons imun yang efisien. Sebagai contoh, apabila tidak dipresentasikan oleh alel *human leucocyte antigen* (HLA), maka modifikasi hapten tetap tidak dapat dikenali oleh sistem imun. Apabila modifikasi hapten tidak dapat mengaktifkan sistem imunitas alamiah secara simultan, maka modifikasi hapten ini tidak akan dikenali dan imunitas yang efisien tidak akan terjadi.⁵

Pengembangan dari konsep hapten pada patomekanisme erupsi obat adalah konsep pro-hapten. Banyak obat yang tidak reaktif secara kimiawi, tetapi dapat mengelisitasi respons imun. Konsep prohapten menyatakan, bahwa *chemically inert drug* dapat menjadi reaktif setelah mengalami metabolisme. Sebagai contoh dari prohapten adalah obat *sulfamethoxazole* (SMX). SMX merupakan bahan yang tidak reaktif secara kimiawi, tetapi menjadi reaktif dan mempunyai sifat antigenisitas setelah dimetabolisme di liver dan menjadi SMX-hydroxylamine. Selain itu, SMX juga dapat dimetabolisme menjadi SMX-nitroso (SMX-NO) melalui proses oksidasi. SMX-NO bersifat sangat reaktif dan dapat berikatan secara stabil dengan protein intraselular (*cysteins*) dan akan membentuk *neoantigenic determinant*. Karena bermacam-macam protein yang dapat dimodifikasi, 1 obat dapat menimbulkan manifestasi klinis erupsi obat yang bervariasi. Sebagai contoh, SMX telah dilaporkan dapat menimbulkan beberapa tipe ADR, yang dapat melibatkan banyak organ, diantaranya berupa lesi eksantema, reaksi anafilaksis, Stevens-Johnson syndrome, hepatitis, *blood cell dyscrasia*. Reaksi ini dapat dimediasi oleh antibodi dan / atau sel T. Sel T CD4⁺ lebih banyak berperan pada erupsi obat yang lebih ringan (seperti erupsi makulopapular), sedangkan sel T CD8⁺ lebih banyak terdeteksi pada SJS/TEN.^{5,6,7}

Patomekanisme erupsi obat berdasarkan *p-i concept* merupakan suplementasi dari konsep hapten-prohapten. Berdasarkan *p-i concept* (interaksi farmakologis obat dengan reseptor pada sistem imun), obat-obat tertentu dapat berikatan secara spesifik dan reversibel dengan *highly variable antigen-specific receptor* secara langsung melalui ikatan non-kovalen, sebagai alternatif dari ikatan kovalen *MHC-peptide complex* yang dapat menginduksi alergi akibat obat.^{5,8,9}

Patomekanisme erupsi obat berdasarkan *p-i concept* ini dikembangkan dengan menggunakan *drug-specific human T cell* atau *T-cell clones* (TCC). TCC dikembangkan pertama kali untuk obat penicillin G, SMX dan lidocain. TCC bersifat sangat spesifik, dan didapatkan dalam beberapa minggu dari pasien dengan alergi obat. Adanya modifikasi obat sedikit saja akan dapat merubah reaktivitasnya.⁵ Interaksi obat dengan *T cell receptor* (TCR) akan dimetabolisme secara independen dan menyerupai interaksi obat dengan reseptor non-imunologis lain. *MHC-peptide complex* berperan pada aktivasi sel T, dan pada respons imun sitotoksik terhadap sel target. Model ini telah dibuktikan pada TCR.⁸ Pada *p-i concept* ini, *patent drug* akan berikatan dengan TCR

atau molekul HLA. Obat berikatan dengan reseptor dengan afinitas tinggi tanpa adanya aktivasi sistem imunitas alamiah, metabolisme dan *antigen processing*. MHC pada *p-i concept* bersifat terbatas, sehingga manifestasi klinis yang terjadi pada erupsi obat tergantung dari MHC yang berperan serta supset sel T yang diaktifkan. MHC berperan pada subset sel T yang sesuai. MHC II berperan pada pengaktifan sel T CD4⁺, sedangkan MHC I berperan pada pengaktifan sel T CD8⁺.^{5,7,8,10}

Analisis pada *SMX-and lidocaine-reactive T cell* menggambarkan bahwa stimulasi sel T pada beberapa obat tidak mengikuti konsep klasik hapten-prohapten. Analisis ini menyatakan bahwa tidak ada metabolisme obat menjadi bahan reaktif maupun proses *drug modified protein antigen* menjadi *hapten-peptide* untuk mengelisitasi aktivasi TCC, seperti pada konsep hapten-prohapten. Selain itu, *p-i concept* ini menyatakan bahwa obat tidak mengaktifkan sistem imunitas alamiah terlebih dahulu, tetapi langsung menstimulasi sistem imun spesifik. Ikatan SMX dan lidocaine pada reseptor imun bersifat nonkovalen dan labil. Studi lain melaporkan bahwa *calcium influx* pada TCC terjadi dalam 20-100 detik setelah penambahan obat pada campuran *drug-specific TCC* dan *antigen presenting cell* (APC). Hal ini menunjukkan bahwa waktu tersebut terlalu pendek untuk suatu obat mengalami metabolisme, proses *modified protein* menjadi peptida yang imunogenik

serta proses presentasi antigen. Studi lain juga menunjukkan bahwa penghambatan metabolisme obat ataupun proses presentasi antigen oleh APC tidak mengganggu stimulasi TCC.^{5,6}

Karakteristik dari *p-i concept* ini adalah efek klinis yang ditimbulkan terbatas pada reaksi sel T. Tidak ada deskripsi reaksi anafilaksis akibat obat pada konsep ini, seperti CBZ, *phenytoin*, dan *lamotrigine*, walaupun obat-obat ini mempunyai potensi tinggi menstimulasi sistem imun. Keterlibatan sel B yang diaktifkan oleh obat-obat ini masih belum dapat dijelaskan, demikian pula aktivasi sistem imunitas alamiah (sel dendritik). Apabila hal ini terjadi dapat merupakan stimulasi sel T secara langsung oleh obat. Obat lain, seperti SMX menimbulkan erupsi obat terutama melalui *p-i concept*, tetapi juga dapat menimbulkan reaksi anafilaksis, yang mungkin diakibatkan oleh konsep hapten-prohapten yang juga terjadi (yaitu reaksi terhadap SMX-NO).^{5,9}

Perbedaan patomekanisme erupsi obat berdasarkan konsep hapten dan *p-i concept* terdapat pada Tabel 1. Berdasarkan konsep hapten, obat akan berikatan secara kimiawi dengan protein atau peptida melalui ikatan kovalen yang stabil, sehingga akan mengaktifasi sistem imunitas alamiah dan menimbulkan erupsi obat. Sedangkan berdasarkan *p-i concept*, obat akan berikatan secara struktural dengan HLA atau TCR melalui ikatan non kovalen dalam menimbulkan manifestasi klinis erupsi obat.⁵

Tabel 1. Perbedaan konsep hapten dan *p-i concept*⁵

Konsep hapten	<i>p-i concept</i>
Berikatan secara kimiawi dengan protein atau peptida	Berikatan secara struktural dengan HLA atau TCR
Interaksi kovalen	Interaksi nonkovalen
Seringkali tergantung pada <i>Ag processing</i> dan metabolisme	Tidak diperlukan <i>Ag processing</i> dan metabolisme
Aktivasi sistem imunitas alamiah	Tidak melalui sistem imunitas alamiah

Keterangan: *p-i*= *pharmacologic interaction*, HLA= *human leukocyte antigen*, TCR= *T cell receptor*, *Ag*= antigen.

Ikatan obat pada molekul HLA dapat menyebabkan obat memodifikasi molekul HLA sehingga akan terbentuk peptida yang berbeda (*altered peptide model*). Sebuah studi mengenai hipersensitifitas *abacavir* tidak hanya menunjukkan bahwa *abacavir* berikatan secara nonkovalen dengan HLA-B*57:01, tetapi juga dapat memodifikasi peptida pada HLA-B*57:01. Studi *in vitro* yang menggunakan *abacavir* dengan konsentrasi yang lebih tinggi (100µg/mL) menunjukkan bahwa yang menimbulkan hipersensitifitas adalah *altered peptide* yang merupakan antigen pada hipersensitifitas terhadap *abacavir* (bukan *abacavir* itu sendiri).^{5,11}

Pada *altered pHLA model*, perubahan peptida tidak diperlukan untuk membuat *peptide-HLA complex* bersifat imunogenik. Bila obat berikatan dengan HLA, maka gabungan dari *altered HLA* dan peptida normal dapat bersifat imunogenik dan menstimulasi sel T. Studi yang melibatkan *abacavir* yang terikat dengan HLA-B*57:01 menunjukkan bahwa reaktivitas TCC yang diinduksi oleh *abacavir* pada permukaan *abacavir* tergantung dari dosis *abacavir* dan densitas HLA-B*57:01. *Abacavir* dapat berikatan dengan HLA-B*57:01 dan memodifikasinya pada permukaan (pada dosis 1-10µg/mL) atau pada retikulum endoplasmik (dengan konsentrasi yang lebih rendah 1:1.000). Studi ini juga menunjukkan

bahwa *altered peptide* tidak harus ada untuk dapat menginduksi reaktivitas *abacavir*.^{5,12}

Erupsi obat merupakan masalah kesehatan yang penting di masyarakat, terutama yang termasuk di dalam ADR tipe B (*unpredictable reaction*). Reaksi tipe B ini dapat mengenai kulit, dan organ lain seperti hepar, paru, sumsum tulang, dan ginjal. Beberapa reaksi masih belum jelas, tetapi beberapa diasumsikan sebagai reaksi imunologis sehingga disebut sebagai reaksi hipersensitifitas obat. Perkembangan terakhir pada farmakogenetik dari reaksi hipersensitifitas obat menunjukkan adanya keterlibatan alel HLA pada reaksi hipersensitifitas obat. Sebagai contoh adalah hubungan antara hipersensitifitas *abacavir* dengan HLA-B*57:01 atau hubungan antara *Stevens-Johnsons syndrome* (SJS) akibat *carbamazepine* dengan HLA-B*15:02.⁷

Alel HLA terdapat pada MHC di *short arm* kromosom 6. Area ini bersifat sangat polimorfik dan dihubungkan dengan penyakit autoimun dan infeksi. Beberapa studi sejak tahun 2001 menunjukkan terdapat sekitar 24 erupsi obat yang berhubungan dengan alel HLA yang berbeda, menunjukkan bahwa variasi erupsi obat yang terjadi.⁷ Peran HLA pada erupsi obat bersifat spesifik terhadap obat dan

ras/etnis tertentu. Pengaruh variasi ras/etnis merefleksikan latar belakang perannya pada alel HLA. Sebagai contoh telah terbukti ada hubungan antara SJS/TEN akibat *carbamazepine* dengan HLA-B*15:02 pada ras Han Chinese, Thai dan Malay, tetapi tidak ditemukan pada ras Northern European.^{6,7,12,13}

Carbamazepine dapat menimbulkan erupsi obat dengan manifestasi klinis berupa erupsi makulo papular, DRESS dan SJS pada ras kulit putih dan Jepang pada HLA-A*31:01. HLA-A*31:01 telah dilabel sebagai faktor predisposisi di beberapa negara, tetapi pemeriksaan HLA-A*31:01 sebagai skrining erupsi obat masih belum menjadi pemeriksaan rutin. Sebuah studi menyatakan bahwa aktivasi *HLA-A*31:01-restricted, carbamazepine-specific CD8⁺ T cells* dan *HLA-DRB*04:04-restricted, carbamazepine-specific CD4⁺ T cells* menunjukkan bahwa kerjasama antara subset sel T yang berbeda dengan *genetic haplotype* yang meluas akan berperan pada manifestasi klinis erupsi obat yang terjadi pada pasien.^{7,13,14} Tabel 2 menunjukkan hubungan alel HLA tertentu dengan kejadian SJS/TEN akibat obat *allopurinol, carbamazepine, methazolamide, oxicam, oxcarbazepine, phenitoin, sulfamethoxazole*.⁶

Tabel 2. Hubungan alel HLA tertentu dengan SJS/TEN⁶

Obat	Alel HLA	Populasi etnis / ras
<i>Allopurinol</i>	B*58:01	Han Chinese, Thai, Jepang, Eropa
<i>Carbamazepine</i>	B*15:02	Han Chinese, Thai, Indian
	B*15:11, B*59:01	Jepang
	A*31:01	Han Chinese, Jepang, Eropa
<i>Methazolamide</i>	B*59:01,	Korea, Jepang
<i>Oxicam</i>	CW*01:02	Eropa
<i>Oxcarbazepine</i>	B*73, A*2, B*12	Han Chinese
<i>Phenytoin</i>	B*15:02	Han Chinese, Thai
<i>Sulfamethoxazole</i>	B*15:02	Eropa
	B*38	

Keterangan: SJS/TEN= *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*

PEMBAHASAN

Pemahaman patomekanisme erupsi obat sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas tata laksana. Klasifikasi reaksi hipersensitifitas Combs and Gell mendasari patomekanisme erupsi obat. Mekanisme efektor suplementasi untuk reaksi yang dimediasi sel T merupakan penjelasan dari interaksi farmakologis langsung atau *p-i concept*. Konsep ini menjelaskan keterlibatan kulit secara predominan karena kulit mengandung banyak sel T *memory* yang berkaitan dengan *MHC-expressing dendritic cells*. Tipe khusus *p-i concept* dengan MHC menjelaskan hubungan HLA dengan erupsi obat tipe imunologis.^{1,8,9,15}

Perkembangan ilmu farmakogenomik pada patomekanisme erupsi obat diharapkan dapat menjadi awal untuk mengetahui hubungan antara mekanisme genetik, selular dan kimiawi yang berperan pada terjadinya reaksi hipersensitifitas obat. Uji diagnostik perlu dikembangkan untuk mengetahui apakah erupsi obat akibat suatu obat baru benar-benar terjadi akibat proses imunologis, serta mengembangkan uji farmakogenetik pada pasien untuk pencegahan reaksi hipersensitifitas obat.^{7,12}

Polimorfisme genetik spesifik mendasari beberapa jenis erupsi obat yang dapat timbul setelah pemberian obat. Identifikasi pasien yang secara genetik berisiko menderita erupsi obat, terutama

erupsi obat berat atau *severe cutaneous adverse drug reaction* (SCADR) merupakan salah satu tujuan dari farmakogenetika. Respons yang berbeda terhadap terapi farmakologis yang sama di kehidupan sehari-hari, dalam hal efikasi dan toksisitas, sering terjadi, termasuk pada subjek dengan gambaran demografis yang sama.^{11,13}

Respons tubuh terhadap pemberian obat dipengaruhi oleh usia, fungsi hepar, fungsi ginjal, kehamilan, adanya infeksi virus, interaksi obat dengan obat/makanan, immunosupresi, faktor komorbid dan gaya hidup, yang dapat berubah seiring waktu pada seorang individu. Polimorfisme genetik dapat berperan pada fungsi atau ekspresi gen pada farmakokinetik dan farmakodinamik. Polimorfisme genetik dapat menentukan perubahan ekspresi gen atau fungsi gen yang berpengaruh pada respons imun, seperti gen HLA, yang membentuk tipe spesifik dari erupsi obat yang diperantarai oleh sistem imunologi.^{11,13,14}

Perkembangan konsep patomekanisme erupsi obat mulai dari konsep hapten-prohapten, *p-i concept*, *altered peptide model*, *altered pHLA model*, hingga peran HLA pada patomekanisme erupsi obat dapat menjadi dasar pencegahan serta penatalaksanaan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien erupsi obat. Pencegahan erupsi obat melalui skrining, misalnya dengan pemeriksaan HLA, pada pasien dari populasi etnis/ ras yang berisiko tinggi mengalami erupsi obat, diharapkan dapat bermanfaat dan dapat meningkatkan kualitas hidup individu.^{5,7,8,11}

KEPUSTAKAAN

- Hausmann O, Cynder B, Pichler WJ. Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 32-46.
- Damayanti, Anggraeni S, Prakoeswa CRS, Hutomo M, Sukanto H. Studi epidemiologi: erupsi obat berat. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2017; 29(2): 151-7.
- Grando LR, Schmitt TA, Bekos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Brass Dermatol* 2014; 85(5): 758-62.
- Aronson JK. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reaction. *BMJ* 2003; 327: 12-22.
- Pichler WJ. Consequences of drug binding to immune receptors: immune stimulation following pharmacological interaction with immune receptors (T-cell receptor for antigen or human leucocyte antigen) with altered peptide-human leucocyte antigen or peptide. *Dermatologica Sinica* 2013; 31: 181-90.
- Cu SC, Chung WH. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica Sinica* 2013; 31: 175-80.
- Pirmohamed M, Ostrov DA, Park KB. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanism of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 236-44.
- Pichler W J. The p-i concept: pharmacologic interaction of drugs with immune receptors. *WAO Journal* 2008; 96-102.
- Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid Z, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006; 55: 17-25.
- Roujeau JC. Immune mechanism in drug allergy. *Allergol Int* 2006; 55(1): 27-33.
- Norcross MA, Luo S, Lu L, Boyne MT, Gomarteli M, Rennels AD, et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57:01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS* 2012; 26: F21-9.
- Adam J, Eriksson KK, Schnyder B, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Avidity determines T-cell reactivity in abacavir hypersensitivity. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1-11.
- Riccardo G Borroni. Role of dermatology in pharmacogenomics: drug-induced skin injury. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(4): 401-12.
- Fan WL, Shiao MS, Hui RCY, Su SC, Wang CW, Chang YC, et al. HLA association with drug-induced adverse reactions. *J Immunol Res* 2017; 1-10.
- Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1376-83.