

REVIEW

HUBUNGAN KARBAMAZEPIN DAN POLIMORFISME HLA DALAM REAKSI SIMPANG OBAT BERAT PADA KULIT

ASSOCIATION BETWEEN CARBAMAZEPINE INDUCED SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTION AND HLA POLIMORPHISMS

*Safrina Dewi Ratnaningrum**

*Laboratorium Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2016.002.01.7> • MNJ.2016;2(1):40-46

• Received 3 January 2015 • Reviewed 3 March 2015 • Accepted 3 June 2015

ABSTRAK

Karbamazepin sebagai obat antiepilepsi yang digunakan secara luas diketahui dapat menyebabkan reaksi simpang obat berat pada kulit berupa SSJ-NET. Reaksi simpang obat ini diketahui berhubungan dengan beberapa polimorfisme HLA tertentu pada populasi Eropa (HLA-A*31:01), Cina (HLA-A*31:01; HLA-B*15:02), Jepang (HLA-A*31:01; HLA-B*15:11), Korea HLA-A*31:01; HLA-B*15:02; HLA-B*15:11), India (HLA-B*15:02), Thailand (HLA-B*15:02), dan Malaysia (HLA-B*15:02). Informasi tentang HLA tersebut sangat berguna untuk pencegahan reaksi simpang obat yang dapat terjadi, tetapi belum ada data yang cukup pada populasi Indonesia.

Kata kunci: *Human Leukocyte Antigen (HLA), karbamazepin, sindroma Steven-Johnson (SSJ), nekrolisis epidermal toksik (NET)*

ABSTRACT

*Carbamazepine as an antiepileptic drug that is used widely and was known can cause severe cutaneous adverse drug reactions like SJS-TEN. These adverse drug reactions is known to be associated with some specific HLA polymorphism in European populations (HLA-A*31: 01), China (HLA-A*31: 01; HLA-B*15: 02), Japan (HLA-A*31 : 01; HLA-B*15: 11), Korea HLA-A*31: 01; HLA-B*15: 02; HLA-B*15: 11), India (HLA-B*15: 02), Thailand (HLA-B*15: 02), and Malaysia (HLA-B*15: 02). Information related to certain HLA polymorphism is important to prevent adverse drug reaction but there is no sufficient data on the population of Indonesia.*

Keywords: *Carbamazepine, Human Leukocyte Antigen (HLA), Steven-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)*

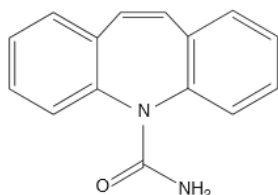
Korespondensi: safrina.fk@ub.ac.id

PENDAHULUAN

Karbamazepin merupakan salah satu obat antiepilepsi yang digunakan secara luas secara terapi tunggal sebagai obat lini pertama untuk mengatasi kejang parsial, tonik klonik, dan meredakan beberapa gangguan syaraf lainnya dengan cara menghambat gerbang voltase kanal natrium. Tetapi pemakaian karbamazepin juga dapat memicu reaksi simpang obat mulai dari yang ringan hingga berat. Reaksi simpang obat tersebut banyak dijumpai di kulit berupa eritema tanpa lepuh hingga sindroma Steven-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) yang disertai lepuh hingga pengelupasan epidermis. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan kajian tentang faktor risiko terjadinya reaksi simpang obat berat pada kulit pasien yang diterapi karbamazepin. Kajian tersebut akan berguna untuk mencegah terjadinya reaksi simpang obat berat pada kulit yang disebabkan pemakaian karbamazepin.

STUKTUR KIMIA DAN PENGGUNAAN

Karbamazepin mempunyai rumus bangun 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, C₁₅H₁₂N₂O (carmabazepine), dengan berat molekul 236,27 Dalton (Gambar 1).¹ Karbamazepin merupakan antikonvulsan yang memiliki struktur kimia sama dengan antidepresan trisiklik (TCA, *tricyclic antidepressant*) yang memiliki tiga cincin atom. TCA secara luas digunakan untuk menghambat penyerapan kembali (*reuptake*) serotonin, norepinefrin, dan serotonin-norepinefrin. Penggunaan karbamazepin terutama untuk pengobatan kejang parsial, tonik-klonik, nyeri saraf seperti trigeminal neuralgia, penyakit bipolar, dan penyakit kejiwaan seperti manic-depressive dan tindakan agresif yang disebabkan kepikunan.²



Gambar 1. Rumus bangun karbamazepin, menunjukkan tiga cincin atom dan senyawa amin.¹

Sebagai antikonvulsan karbamazepin bekerja sebagai stabilisator aksi-potensi dengan menghambat gerbang voltase kanal natrium pada sel saraf di otak. Obat lain yang bekerja dengan

mekanisme sama dan target reseptor yang sama adalah fenitoin dan oxcarbazepine. Karbamazepin memiliki daya ikatan tiga kali lebih rendah tetapi lima kali lebih cepat terikat daripada fenitoin. Sehingga karbamazepin kemungkinan lebih efektif dalam menghambat kejang dengan pergantian depolarisasi yang relatif pendek. Hal tersebut menjelaskan kenapa ada pasien yang lebih memberikan respon lebih baik pada karbamazepin dan yang lain lebih efektif diterapi dengan fenitoin.³

REAKSI SIMPANG OBAT YANG DISEBABKAN KARBAMAZEPIN

Pada pasien tertentu penggunaan karbamazepin diketahui dapat menyebabkan reaksi simpang obat mulai dari tipe A yang dapat diprediksi hingga tipe B yang melibatkan sistem imun. Bentuk-bentuk reaksi simpang obat yang dijumpai pada beberapa pasien dari 168 pasien populasi Cina yang mendapatkan terapi tunggal karbamazepin berupa kehilangan nafsu makan (3,0%), mual (4,8%), rasa lelah (4,2%), pusing (2%), masalah ingatan (2,4%), mengantuk (3%), sulit tidur (1,3%), gatal kemerahan (2%), dan leucopenia (3%).⁴ Reaksi simpang obat yang lebih berat dapat terjadi dalam bentuk sindroma hipersensitivitas, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), SSJ, NET, dan *maculopapular exantema* (MPE). Sindroma hipersensitivitas dan DRESS dapat dikelompokkan menjadi satu berdasarkan kemiripan gejalanya yaitu timbulnya gatal kemerahan tanpa disertai lepuh atau pengelupasan kulit, demam, gangguan pada minimal satu organ dalam seperti limphadenophaty dan hepatitis, serta terdapat abnormalitas hasil pemeriksaan hematologi seperti eosinophilia dan leukopenia. Sedangkan SSJ-NET adalah kondisi lesi pada kulit berbentuk lepuh hingga mengelupas yang meliputi kurang dari 10% (SSJ) sampai lebih dari 30% (NET) di daerah permukaan tubuh (BSA, *basal surface area*).⁵

Kulit merupakan organ target utama pada kejadian reaksi alergi yang disebabkan senyawa dengan berat molekul kecil. Reaksi alergi dapat berupa reaksi tanpa lepuh yang ringan hingga yang berat berbentuk lepuh seperti SSJ atau NET.⁶ Reaksi alergi atau hipersensitivitas merupakan respon imun yang terutama terjadi di kulit karena kulit adalah organ imunologis.⁵ Penelitian secara *in vivo* menunjukkan karbamazepin mempunyai kemampuan tinggi untuk menembus stratum

corneum karena mendekati nilai optimum untuk menembus kulit dibandingkan analog karbamazepin lainnya (karbamazepin $\text{Log}K_{\text{oct}} 2,7$; optimum $\text{Log}K_{\text{oct}} 2,5$). Transport optimum melewati kulit memerlukan sifat lipofilik dan hidrofilik yang seimbang sehingga suatu senyawa dapat terekpresi di kulit.⁷

PREVALENSI SSJ-NET DISEBABKAN KARBAMAZEPIN

Penelitian pada populasi Asia di India menunjukkan tingginya risiko terjadinya SSJ-NET yang disebabkan karbamazepin. Penelitian di India menyebutkan bahwa karbamazepin bersama dengan obat-obat antiepilepsi lainnya merupakan penyebab tersering timbulnya alergi obat berupa SSJ-NET (35,08%) di India dibandingkan kelompok antibiotik (33,33%) dan NSAID (24,56%). Sedangkan di dalam kelompok antiepilepsi karbamazepin merupakan penyebab tertinggi (30%).⁸ Hal tersebut agak berbeda dengan hasil penelitian di Eropa yang menyebutkan antibiotik sebagai penyebab SSJ-NET tertinggi. Walaupun di dalam penelitian tersebut karbamazepin tetap berisiko tertinggi sebagai penyebab SSJ-NET untuk kelompok obat antiepilepsi.⁹

Di Indonesia laporan kejadian reaksi simpang obat terkait dengan kewaspadaan obat (*pharmacovigilance*) bisa didapatkan dari Buletin MESO yang diterbitkan oleh BPOM RI (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia) sebagai Pusat Monitoring Efek Samping Obat (MESO)/Farmakovigilans Nasional. MESO secara rutin melaporkan jenis efek samping obat selama satu tahun, tetapi tidak semuanya disertai data obat pemicunya. Hanya beberapa saja yang disajikan secara lengkap dalam bentuk laporan kasus reaksi simpang obat. Terdapat 4 kasus reaksi simpang obat berat yang dipicu konsumsi karbamazepin selama pengobatan epilepsi dan depresi yang dilaporkan Berita MESO dari tahun 2007-2013. Keseluruhan kasus dilaporkan sembuh setelah konsumsi karbamazepin dihentikan. Data ras tidak ada kecuali satu kasus yang dilaporkan terjadi pada pasien suku Sunda (Tabel 1). Kurangnya data pada MESO mengenai kasus reaksi simpang obat berat yang dipicu penggunaan karbamazepin di Indonesia tidak berarti angka kejadian yang rendah. Hal tersebut karena tidak semua kasus dilaporkan pada MESO.^{10,11}

Tabel 1. Laporan kasus reaksi simpang obat SSJ-NET yang dipicu pemakaian karbamazepin di Indonesia berdasarkan bulletin MESO (Monitoring Efek Samping Obat).

Kasus 1	SJS; hari ke-12	MESO, 2007 (Sunda)
Kasus 2	TEN; hari ke-15	MESO, 2009
Kasus 3	SJS	

HUBUNGAN BEBERAPA POLIMORFISME HLA DENGAN REAKSI SIMPANG OBAT BERAT YANG DIPICU KARBAMAZEPINE

Terkait dengan SSJ-NET sebagai bentuk reaksi alergi yang melibatkan sistem imun, beberapa penelitian pada populasi yang berbeda menunjukkan hubungan antara reaksi simpang obat berat berupa SSJ-NET pada pemakaian karbamazepin dengan polimorfisme HLA (*Human Leukocyte Antigen*) tertentu. Hasil penelitian tersebut ditampilkan dalam Tabel 2.

Pada populasi Eropa, tampak bahwa HLA-A*31:01 merupakan faktor risiko timbulnya reaksi simpang obat berat yang dipicu karbamazepin. Polimorfisme HLA-A*31:01 terdeteksi pada 5 dari 12 (41,7%) pemakai karbamazepin yang menunjukkan gejala SSJ-NET.¹² Sedangkan HLA-B*15:02 dijumpai pada beberapa populasi Asia yang menunjukkan reaksi SSJ-NET disebabkan karbamazepin.

Polimorfisme HLA-B*15:02 mempunyai hubungan kuat dengan fenotip SSJ-NET pada pasien di India, Cina, Thailand, dan Malaysia yang diterapi karbamazepin. Persentase timbulnya SSJ-NET pada pasien yang memiliki HLA-B*15:02 ini berkisar antara 80% (8 dari 10 pasien) hingga 100% (44 dari 44 pasien).^{13,14,15,16,17,18,22,23,24,25.}

Polimorfisme HLA lain yang berpotensi menjadi faktor risiko timbulnya reaksi simpang obat berat yaitu HLA-A*31:01 yang terdeteksi pada 2 dari 112 (1,8%) pasien di Cina.¹⁵ Sementara itu HLA-B*15:02 tidak dijumpai pada populasi di Jepang. Pada dua penelitian berbeda di populasi Jepang HLA-A*31:01 (5 dari 6 pasien; 83,3%) dan HLA-B*15:11 (4 dari 14 pasien; 28,6%) menunjukkan hubungan dengan timbulnya SSJ-NET setelah mengkonsumsi karbamazepin.^{19,20} Hal tersebut tidak berbeda jauh dengan hasil penelitian pada populasi Korea. Penderita SSJ-NET yang dipicu pemakaian karbamazepin pada populasi Korea

diketahui memiliki HLA-A*31:01 dan HLA-B*15:11 dengan frekuensi yang sama (3 dari 7 pasien; 42,9%). Sedangkan polimorfisme HLA-B*15:02 terdeteksi pada frekuensi yang lebih kecil (1 dari 7 pasien; 14,3%).²²

Lebih lanjut diketahui bahwa frekuensi polimorfisme HLA yang berhubungan dengan munculnya reaksi simpang obat bersifat spesifik pada ras tertentu. Polimorfisme HLA-B*15:02 pada populasi Eropa hanya dimiliki oleh penduduk keturunan China (0,033) yang tinggal disana dan tidak dijumpai pada beberapa negara berpenduduk ras Eropa (0,000).²⁶ Hal tersebut sesuai dengan studi pada 12 kasus SSJ-NET di Eropa yang terjadi setelah pemberian karbamazepin. Empat diantaranya positif HLA-B*15:02 dan keempatnya diketahui merupakan keturunan China.²⁷ Pada populasi Eropa sendiri diketahui SSJ-NET berhubungan dengan alel HLA-A*31:01. Frekuensi alel tersebut pada populasi di Eropa lebih tinggi daripada alel HLA-B*15:02.²⁶ Sedangkan di Thailand frekuensi alel HLA-B*15:02 lebih tinggi daripada HLA lain yang berhubungan dengan timbulnya SSJ-NET pada pemakaian karbamazepin. Tampak bahwa frekuensi terjadinya reaksi simpang obat berat yang terkait dengan polimorfisme HLA tertentu berhubungan dengan frekuensi polimorfisme HLA tertentu pada masing-masing ras. Berikut ini adalah Tabel yang menunjukkan frekuensi alel HLA yang berhubungan dengan munculnya SSJ-NET yang dipicu karbamazepin pada beberapa populasi (Tabel 3).

Tabel 3. Frekuensi alel HLA A*31:01, B*15:02, dan B*15:11 (dalam desimal) dari beberapa penelitian pada beberapa populasi.

HLA	Populasi							
	Eropa	India	China	Jepang	Thailand	Korea	Malaysia	Indonesia
A*31:01	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	N/A	N/A
B*15:02	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,16	0,16
B*15:01	0,0	N/A	0,1	0,0	0,0	0,0	N/A	N/A
B*15:02	0,03	0,0	0,28	0,08	0,10	0,20	0,00	0,07

Keterangan: N/A, *not available* (Sumber: Middleton D: Allele Frequencies in Worldwide Populations www.allelefreqencies.net)

Saat ini beberapa negara dengan frekuensi alel berisiko yang tinggi telah melakukan penapisan polimorfisme HLA tertentu pada pasien sebelum diberikan karbamazepin untuk mencegah terjadinya reaksi simpang obat berat. Penapisan tersebut berupa genotiping polimorfisme HLA berbasis SSP-PCR (*sequence specific primer PCR*) secara konvensional maupun menggunakan kit. Penapisan HLA-B*15:02 di Singapura lebih efektif dilakukan pada pasien etnis Melayu dan China serta kurang efektif pada pasien etnis India. Hal tersebut karena frekuensi alel HLA-B*15:02 pada etnis Melayu dan China di Singapura lebih dari 5% sedangkan pada ras India kurang dari 2,5% kecuali pada etnis tertentu.²⁸ Penelitian uji efektifitas di Thailand menunjukkan hasil efektif dan dapat diterapkan pada populasi lain apabila dijumpai frekuensi HLA-B*15:02 yang tinggi.²⁹ Melalui analisa filogenetik diketahui bahwa nenek moyang populasi merupakan hasil sebaran migrasi manusia dari daratan Asia dan India sehingga mempunyai kedekatan hubungan kekerabatan dengan populasi di daratan Asia dan India. Berikutnya disebutkan pada populasi di Indonesia ditemukan frekuensi alel HLA-B*15:02 yang tinggi (11,6%).³⁰

Penelitian tentang HLA sebagai faktor risiko terjadinya reaksi imun setelah pemberian obat tertentu di Indonesia masih sangat sedikit. Tidak semua kasus SSJ-NET terkait dengan konsumsi karbamazepin dilaporkan ke MESO (Monitoring Efek Samping Obat). Di Indonesia laporan kejadian reaksi simpang obat terkait dengan kewaspadaan obat (*pharmacovigilance*) bisa didapatkan dari Buletin MESO yang diterbitkan oleh BPOM RI (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia) sebagai Pusat Monitoring Efek Samping Obat (MESO)/Farmakovigilans Nasional. MESO secara rutin melaporkan jenis efek samping obat selama satu tahun, tetapi tidak semuanya disertai data obat pemicunya. Hanya beberapa saja yang disajikan secara lengkap dalam bentuk laporan kasus reaksi simpang obat. Terdapat 4 kasus reaksi simpang obat berat yang dipicu konsumsi CBZ selama pengobatan 43 pilepsy dan depresi yang dilaporkan Berita MESO dari tahun 2007-2013. Keseluruhan kasus dilaporkan sembuh setelah konsumsi CBZ dihentikan.^{10, 11, 31} Pembahasan tersebut menimbulkan suatu pertanyaan apakah reaksi simpang obat berat berupa SSJ-NET yang dipicu pemberian karbamazepin pada populasi Indonesia berhubungan dengan HLA tertentu. Lebih lanjut,

hasil penelitian tersebut dapat dimanfaatkan untuk mencegah terjadinya SSSJ-NET yang dipicu pemberian karbamazepin.

SIMPULAN

Karbamazepin sebagai obat antiepilepsi yang digunakan secara luas untuk mengatasi kejang

parsial, tonik klonik, dan meredakan beberapa gangguan syaraf lainnya dilaporkan dapat menjadi pemicu munculnya reaksi simpang obat berat pada kulit berupa SSSJ-NET. Reaksi simpang obat ini merupakan reaksi tipe B berupa alergi yang melibatkan sistem imun.

Tabel 2. Hubungan antara angka kejadian reaksi simpang obat berat dengan polimorfisme HLA tertentu pada beberapa populasi.

Gejala klinis (%)	Populasi Eropa		India		Cina		Jepang		Korea		Thailand		Malaysia	
	McComack et al, 2011	Mehra et al, 2009	Wang et al, 2011	Hsiao et al, 2014	Wu et al, 2010	Chung et al, 2004	Hung et al, 2006	Kaniwa et al, 2011	Ozeki et al, 2011	Kim et al, 2011	Tassaneeyakul et al, 2010	Kultrakorn et al, 2011	Locharernkul et al, 2008	Then et al, 2011
SSJ-NET*)	5/12 (41,7)	8/10 (80)	9/9 (100)	2 (1,8)	99/11 (900)	44/44 (100)	59/60 (98,3)	0/14 (0)	4/14 (28,6)	5/6 (83,3)	3/7 (42,9)	37/42 (88,1)	32/34 (94,1)	6/6 (100)
Toleran*)	10/25 (40)	0/10 (0)	11/80 (13,8)	2/8 (25)	4/50 (8)	3/101 (3)	6/144 (4,2)	N/A	54/420 (12,9)	7/50 (14)	7/50 (14)	5/42 (11,9)	7/40 (17,5)	8/42 (19)
HLA	A*31:01	B*15:02	B*15:02	A*31:01	B*15:02	B*15:02	B*15:02	B*15:11	A*31:01	B*15:02	A*31:01	B*15:02	B*15:02	B*15:02

Keterangan:

SSJ-NET, Sindroma Steven Johnsons-Nekrolisis Epidermal Toksik; HLA, human leukocyte antigen; N/A, not available (tidak dilakukan).

*) Persentase SSSJ-NET (jumlah pasien yang positif HLA tertentu/jumlah seluruh pasien SSSJ-NET setelah konsumsi karbamazepin)

**) Persentase toleran (jumlah pasien yang positif HLA tertentu/jumlah seluruh pasien yang tidak mengalami SSSJ-NET setelah konsumsi karbamazepin)

Beberapa polimorfisme HLA telah terdeteksi pada penderita SSJ-NET yang dipicu pemakaian karbamazepin. Polimorfisme HLA-A*31:01 dijumpai pada populasi Eropa, Jepang, Korea, dan sebagian kecil populasi Cina. Polimorfisme HLA-B*15:11 dimiliki oleh pasien pada populasi Jepang dan Korea. Sedangkan HLA-B*15:02 diketahui berhubungan dengan timbulnya SSJ-NET yang dipicu oleh karbamazepin pada populasi India, Cina, Thailand, dan Malaysia.

Reaksi simpang obat berat pada kulit berupa SSJ-NET diduga bersifat spesifik terkait ras sehubungan dengan frekuensi alel HLA tertentu yang menjadi faktor risiko. Frekuensi alel HLA-B*15:02 diketahui cukup tinggi pada populasi Indonesia yaitu 16,67%.

Belum ada cukup data pasien SSJ-NET yang disebabkan pemakaian karbamazepin di Indonesia beserta hubungannya dengan HLA tertentu sebagai faktor risiko timbulnya reaksi simpang obat tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions: a clinical guide, 2nd ed. Springer, London. 2013.p437.
2. Thorn CF, Leckband SG, Kelsoe J, Leeder JS, Muller DJ, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacog Genom.* 2011;21(12):906-10.
3. Montegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic target in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2010;9:413-24.
4. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:291-5.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier Limited. 2012.p319-33.
6. Merk HF, Baron JM, Neis MM, Obrigkeit DH, Karlberg AT. Skin: Major target organ of allergic reactions to small molecular weight compounds. *Toxicol App Pharmacol.* 2007;224:313-317.
7. Fourie L, Breytenbach JC, Plessis JD, Goosen C, Swart H, Hadgraft J. Percutaneous delivery of carbamazepine and selected N-alkyl and N-hydroxyalkyl analogues. *Int J Pharmaceutics.* 2004;279:59-66.
8. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(8):238-40.
9. Berita MESO. Laporan kasus di Indonesia: carbamazepine. MESO. 2007;25(2):5.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *NEJM.* 1995;333(24):1600-7.
11. Berita MESO. Laporan kasus (case reports): risiko efek samping carbamazepine dan profil laporan efek samping obat tahun 2008. MESO. 2009;27(1):4-5.
12. Berita MESO. Profil pelaporan efek samping obat yang diterima oleh Pusat Farmakovigilans Nasional Badan POM RI pada tahun 2011. MESO. 2012;30(1):6.
13. McCormack M, Alfirovic A, Bourgeois S, Farrel JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364:1134-43.
14. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Pattel DB, Dave DM, Goyal RK. Association of HLA-B*15:02 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(6):579-82.
15. Wang Q, Zhou J, Zhou L, Chen Z, Fang Z, Chen S, et al. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure.* 2011;20:446-8.
16. Hsiao YH, Hui RCY, Wu T, Chang WC, Hsieh MS, Yang CH, et al. Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlation. *J Dermatol Sci.* 2014;73:101-9.
17. Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epi Behav.* 2010;19:405-8.

18. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;p428:486.
19. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous drug reactions. *Pharmacogenetics & genomics*. 2006;16(4):297-306.
20. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patient. *Epilepsia*. 2010;51(12):2461-5.
21. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Gen*. 2011;20(5):1034-41.
22. Kim SH, Lee KW, Song WJ, Kim SH, Jee YK, Lee SM, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res*. 2011;97:190-7.
23. Tessaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*. 2010;51(5):926-30.
24. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Practice*. 2011;12(3):202-8.
25. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008;49(12):2087-91.
26. Then SM, Rani ZZ, AA, Ratnaningrum S, Jamal R. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29:290-3.
27. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: www.allelefrequencies.net. *Tissue Antigens*. 2003;61:403-7.
28. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *The Pharmacogenomics J*. 2006;6:265-8.
29. Dong D, Sung C, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of HLA-B*1502 genotyping in adult patients with newly diagnosed epilepsy in Singapore. *Neurology*. 2012;79:1259-67.
30. Tiamkao S, Jitpimorlard J, Sawanyawisuth K, Jitpimolmard S. Cost minimization of HLA-B*1502 screening before prescribing carbamazepine in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:608-12.
31. Yuliwulandari R, Kashiwase K, Nakajima H, Uddin J, Susmiarsih TP, Sofro ASM, Tokunaga K. Polymorphisms of HLA genes in Western Javanese (Indonesia): close affinities to Southeast Asian populations. *Tissue Antigens*. 2008;73:46-53.
32. Berita MESO. Laporan kasus di Indonesia: carbamazepine. *MESO*. 2007;25(2):5.