

Intisari

Latar belakang. Alergi obat atau reaksi hipersensitivitas terhadap obat adalah respon imun yang tidak diinginkan akibat suatu bahan nontoksik (obat) yang berakibat kerusakan jaringan. Penderita HIV 100 kali lebih berisiko mengalami alergi obat, terutama karena ARV. Obat anti HIV tersering penyebab alergi adalah nevirapine (NVP). Manifestasi klinis alergi obat bervariasi, dari yang ringan berupa eksantema kulit (*rash*) sampai manifestasi berat yang berakibat kematian. Faktor non-genetis dan genetis terutama HLA kelas I dan kelas II berperan dalam terjadinya alergi obat. Pola HLA sangat tergantung dari etnis dan ras. Belum diketahui hubungan HLA dengan alergi obat NVP, maupun hubungan dengan manifestasi alergi dan derajat keparahan alergi pada penderita HIV/AIDS di Indonesia.

Metode. Penelitian dirancang dengan menggunakan studi kasus-kontrol tanpa *matching*. Subyek penelitian adalah penderita HIV/AIDS yang berobat di DIY dan mengkonsumsi NVP. Lima puluh dua subyek penderita alergi NVP dan 100 subyek kontrol dilakukan pemeriksaan HLA kelas I yaitu HLA-B dan HLA-C, serta HLA kelas II yaitu HLA-DRB1 serta pemeriksaan fungsi hepar. Diagnosis alergi NVP dan manifestasi klinis pada kulit diperoleh dari anamnesis dan pemeriksaan klinis oleh Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin; dinyatakan alergi jika muncul eksantema setelah beberapa hari sampai 6 bulan setelah minum obat NVP. Diagnosis hepatotoksik ditegakkan jika kadar SGOT/SGPT $\geq 1,25$ kali UNL. Derajat keparahan reaksi alergi pada kulit berdasarkan *DAIDS table grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0*. Derajat keparahan hepatotoksik mengikuti kriteria WHO. Pemeriksaan HLA dilakukan dengan teknik PCR-SSOP dilanjutkan sekuensing. Data frekuensi dan karakteristik subyek dianalisis dengan analisis univariat; untuk menilai hubungan 2 variabel dilakukan analisis bivariat dengan *Chi-Squared* (X^2) dengan kemaknaan $p \leq 0,05$. Untuk mengetahui variabel yang paling dominan berhubungan dengan *outcome* dilakukan analisis multivariat dengan kemaknaan sebesar $p \leq 0,05$ dan dengan interval kepercayaan 95%.

Hasil. Ada hubungan polimorfisme gen HLA dengan alergi obat NVP pada penderita HIV/AIDS di Indonesia; gen HLA yang berisiko tertinggi untuk terjadinya alergi NVP adalah HLA-B*58 (OR: 4,63; 95% CI: 2,02-10,61), *haplotype* HLA yang berisiko tertinggi untuk terjadinya alergi NVP adalah HLA*58, C*01 (OR: 5,60; 95% CI: 1,47-21,84), gen HLA yang bersifat protektif untuk terjadinya alergi NVP adalah HLA-B*35 (OR: 0,19; 95% CI: 0,08-0,49), *haplotype* HLA yang bersifat protektif untuk terjadinya alergi NVP adalah HLA-B*35, C*12 (OR: 0,15; 95% CI: 0,04-0,55), faktor karakteristik subyek yang berisiko untuk terjadinya alergi obat NVP adalah jenis kelamin laki-laki dan umur muda. Ada hubungan polimorfisme gen HLA dengan manifestasi klinis alergi obat NVP; gen HLA-B*78 merupakan faktor risiko tertinggi untuk munculnya lesi kulit (OR: 4,03; 95% CI: 1,71-9,50), gen HLA-C*01 merupakan faktor risiko tertinggi untuk munculnya hepatotoksik (OR: 4,44; 95% CI: 1,78-11,10), gen HLA-B*35 merupakan faktor protektif tertinggi untuk munculnya lesi kulit (OR: 0,20; 95% CI:

0,09-0,45), gen HLA-B*35 merupakan faktor protektif tertinggi untuk munculnya hepatotoksik (OR: 0,10; 95% CI: 0,03-0,37), laki-laki dan umur muda berisiko untuk terjadinya lesi kulit maupun hepatotoksik. Ada hubungan polimorfisme gen HLA dengan derajat keparahan alergi NVP; gen HLA-B*56 merupakan faktor risiko tertinggi untuk munculnya lesi kulit berat (OR: 16,41; 95% CI: 1,93-139,50), gen HLA-C*01 merupakan faktor risiko tertinggi untuk munculnya hepatotoksik berat (OR: 10,93; 95% CI: 1,84-65,12), gen HLA-B*35 merupakan faktor protektif untuk munculnya lesi kulit berat dan hepatotoksik berat (OR: 0,13; 95% CI: 0,02-1,09), laki-laki berisiko untuk mengalami lesi kulit dan hepatotoksik derajat ringan, sedangkan umur muda berisiko untuk mengalami kejadian lesi kulit ringan dan berisiko untuk mengalami kejadian hepatotoksik derajat ringan maupun berat.

Simpulan. Tipe alel HLA di Indonesia yang berisiko untuk terjadinya alergi NVP berbeda dengan negara lain. Tipe HLA yang berisiko terbesar untuk terjadinya alergi NVP adalah HLA-B*58, dengan risiko sebesar 4,63 kali dan *haplotype* HLA-B*58, C*01 dengan risiko sebesar 5,60 kali. Tipe HLA-B*35 yang di negara lain merupakan faktor risiko terjadinya alergi NVP justru menjadi faktor protektif bagi penderita HIV di Indonesia, dengan kemampuan menurunkan risiko alergi sebesar 81%. Laki-laki berumur muda lebih berisiko untuk terjadinya alergi.

Kata kunci: HIV-AIDS, Alergi obat, Nevirapine, HLA-B*58, HLA-B*35

Abstract

Background. Drug allergy or drug hypersensitivity reaction is an unwanted immune response due to a nontoxic substance (drug) that cause extensive tissue damage. People with HIV is 100 times more at risk of medications allergy, especially from ARVs. Nevirapine (NVP) is the most common cause of anti-HIV drug allergy. Clinical manifestations of drug allergy vary from a mild form of skin exanthema (rash) to severe manifestations resulting in death. Non-genetic and genetic factors, especially HLA class I and class II, play a role in the event of drug allergies. HLA is the most polymorphic genetic factors. HLA patterns depend on ethnicity and race. There is undetermined relationship between HLA and NVP drug allergy, nor any association with allergic manifestations and severity of allergies in people with HIV/AIDS in Indonesia.

Methods. The study was designed using case-control study with no matching. Subjects were patients with HIV/AIDS who attained treatment at Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) and consumed NVP. Fifty-two subjects of NVP allergy sufferers and 100 control subjects were tested for HLA class I, i.e. HLA-B and HLA-C, and HLA class II which was HLA-DRB1 and liver function tests. NVP allergy diagnosis and clinical manifestations on the skin was acquired from the anamnesis and clinical examination by a dermatologist. An allergic exanthema was defined if it appeared after a few days to 6 months after taking NVP. The diagnosis of hepatotoxicity was made if SGOT/SGPT ≥ 1.25 times the UNL. Severity of the allergic skin reaction was based on DAIDS table grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0. The severity of hepatotoxicity followed the WHO criteria. HLA typing was performed using PCR-SSOP and then continued with sequencing. Data frequency and characteristics of the subjects were analyzed by univariate analysis; while to assess the relationship of two variables, bivariate analysis using Chi-Squared (X^2) were performed with significance of $p \leq 0.05$. To determine the most dominant variables associated with outcomes, multivariate analysis was underwent with significance of $p \leq 0.05$ and 95% confidence intervals.

Result. There was an association between the HLA gene polymorphism with NPV allergy in patients with HIV/AIDS in Indonesia; HLA gene at highest risk for NPV allergy was HLA-B*58 (OR: 4.63; 95% CI: 2.02 to 10.61), HLA haplotype at highest risk for NPV allergy was HLA-B*58, C*01 (OR: 5.60; 95% CI: 1.47 to 21.84), HLA gene that was protective to the occurrence of NPV allergy was HLA-B*35 (OR: 0.19; 95% CI: 0.08 to 0.49), HLA haplotype that was protective to NPV allergy was HLA-B*35, C*12 (OR: 0.15; 95% CI: .04-.55), men and youth have more risk for NVP allergy. There was an association between HLA gene with clinical manifestations of NVP allergy; HLA-B * 78 was the highest risk factor for the appearance of skin lesions (OR: 4.03; 95% CI: 1.71 to 9.50), HLA-C*01 was the highest risk factor for the emergence of hepatotoxicity (OR: 4.44; 95% CI: 1.78 to 11.10), HLA-B*35 was the highest protective factor for the appearance of skin lesions (OR: 0.20; 95% CI: 0.09 to 0.45), HLA-B*35 was the highest protective factor for the emergence of hepatotoxicity (OR: 0.10; 95% CI: 0.03 to 0.37), men and youth have more risk for the occurrence of skin lesions or hepatotoxic. There

was an association of HLA gene polymorphisms with the severity of NVP allergy; HLA-B * 56 was the highest risk factor for the emergence of severe skin lesions (OR: 16.41; 95% CI: 1.93 to 139.50), HLA-C * 01 was the highest risk factor for the emergence of severe hepatotoxicity (OR: 10.93; 95% CI: 1.84 to 65.12), HLA-B * 35 was a protective factor for the emergence of severe skin lesions and severe hepatotoxicity (OR: 0.13; 95% CI: 0.02 to 1.09), men have more risk for the occurrence mild degrees of skin lesions and hepatotoxic, while youth have more risk for the occurrence of mild degrees of skin lesions and mild or severe of hepatotoxicity.

Conclusion. Type of HLA alleles in Indonesia at risk for the occurrence of NVP allergy is different from other countries. HLA type with greatest risk for NVP allergy is HLA-B * 58, by a risk of 4.6 times and haplotype HLA-B*58, C*01 by a risk of 5,60 times. Allele type of HLA-B * 35, which in other countries is a risk factor for NVP allergy, is actually having a protective factor for HIV patients in Indonesia. Youth male have more risk for the episode of allergies.

Key words: HIV-AIDS, Drug allergy, Nevirapine, HLA-B*58, HLA-B*35