

EFIKASI DAN KEAMANAN PEMBERIAN TERAPI KLOOROKUIN PADA PASEIN

COVID 19 : A Systematic Review

Nurul Azizah¹, Muhammad Ardi Munir^{2,3}

¹Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako University- Palu, INDONESIA, 94118

²Departemen of Social Health, Bioethics and Medical law, Faculty of Medicine, Tadulako university- Palu, INDONESIA, 94118

³Departement of Tropical Disease and Traumatology, Faculty of Medicine, Tadulako Universitas – Palu, INDONESIA, 94118

Email : nurulazizah121314@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : COVID-19 pertama kali ditemukan pada bulan Desember 2019 di China tepatnya Wuhan, virus ini memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang sangat tinggi sehingga pada tanggal 11 Maret 2020 WHO menyatakan bahwa wabah SARS-CoV-2 sebagai pandemi, hal ini menjadi alasan para peneliti dan ilmuwan mencari obat untuk mengobati penyakit ini, beberapa obat telah diuji untuk mengobati COVID-19 salah satunya adalah klorokuin yang diyakini dapat menghambat COVID-19

Tujuan : Untuk mengetahui efikasi dan keamanan pemberian terapi klorokuin pada pasein COVID-19

Metode : Penelitian ini menggunakan metode dengan litelature review. Sumber dari pencarian berbagai jurnal nasional dan internasional. Umumnya jurnal diindeks pada google scholar, Elsevier, science direnct, NCBI, e-book, dan lainnya.

Hasil : Studi ini menunjukkan klorokuin memiliki efek antiviral pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 keamanan klorokuin dapat dilihat pada pemeriksaan visus , dan pemeriksaan penunjang berupa EKG dan keluhan yang dirasakan pasien selama pemberian terapi seperti penurunan penglihatan, insomnia, gelisah, hipoksia, dan perpanjangan interval QT

Kesimpulan : Klorokuin efektif dalam menekan pertumbuhan virus, mengurangi durasi perawatan dirumah sakit, durasi demam dan menghambat eksaserbasi pneumonia COVID-19, namun pemberian klorokuin harus dengan pengawasan dan kehati-hatian sehingga perlu dilakukan pemeriksaan darah serta EKG rutin.

Kata Kunci : COVID-19; SARS-CoV-2, Pneumonia; Klorokuin; Virus Corona.

PENDAHULUAN

Virus Corona COVID 19 pertama kali ditemukan pada bulan Desember 2019 di China tepatnya di Wuhan, dan menyebar dengan cepat keseluruh dunia terutama Jepang dan Korea Selatan, diketahui bahwa kelelawar adalah reservoir alami utama dari virus ini^{1,2}. Agen penyebab virus ini bernama *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), virus ini masuk dalam famili yang sama dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan *middle east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) yang ditemukan pada tahun 2003 dan 2012, SARS-CoV-2 memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi

dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV dengan penularan yang sangat cepat dari hewan ke manusia dan dari manusia ke manusia, sehingga pada tanggal 11 Maret 2020 WHO menyatakan bahwa wabah SARS-CoV-2 sebagai pandemi^{1,3}.

SARS-CoV-2 telah banyak menginfeksi manusia diseluruh dunia, tercatat pada bulan Juli 2020 lebih dari 12,7 juta terinfeksi virus ini dan membunuh lebih dari 560 ribu³. Di Indonesia kasus COVID-19 pertamakali muncul pada tanggal 2 maret 2020 dan terus meningkat, tercatat hingga tanggal 31 juni 2020 sebanyak 56.385 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 2.875 kasus meninggal diseluruh Indonesia⁴. Tingginya prevalensi COVID-19 menjadi

alasan para peneliti dan ilmuwan mencari obat untuk mengobati penyakit ini, beberapa obat telah diuji untuk mengobati COVID-19 salah satunya adalah klorokuin².

Penyebaran Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) begitu cepat sehingga penyakit tersebut menyebar secara global dalam waktu yang singkat. Protein S di permukaan SARS-Co-V menempel pada reseptor ACE-2 (angiotensin converting enzyme 2) di permukaan paru-paru, dan kemudian menginfeksi sel-sel di paru-paru. Seseorang dengan daya tahan tubuh yang baik, infeksi virus ini dapat menimbulkan gejala yang ringan atau bahkan tanpa gejala⁵.

Klorokuin adalah obat antimalaria dan dijadikan sebagai antivirus spektrum luas yang potensial sejak tahun 2006, obat ini juga dapat digunakan untuk terapi lupus eritematosus sistemik, sklerosis, rheumatoid arthritis dan beberapa penyakit yang disebabkan oleh jamur dan virus termasuk COVID-19 yang diyakini dapat menghambat COVID-19 dengan cara peningkatkan pH yang menyebabkan terjadinya ekspansi dan vakuolisasi sehingga terjadi penurunan fungsi dan pematangan pada lisosom dan endosom, presentasi antigen melalui jalur lisosom terhambat, sehingga berpotensi untuk mengurangi modifikasi pasca transkripsi protein, pelepasan enzim, aktivasi reseptor selular dan memperbaiki membran sel^{2,5}.

Pemberian klorokuin dengan dosis tinggi dapat menyebabkan efek samping yang parah seperti toksisitas retina, diplopia, penurunan penglihatan, terjadi efek neurologis seperti kejang, halusinasi, dan paranoid. Pemberian klorokuin secara intrmuskular dapat menyebabkan hipotensi. FDA juga menyebutkan penggunaan klorokuin dapat menyebabkan pengingkatan interval QT pada jantung⁵.

Mengingat keadaan darurat COVID-19 diseluruh dunia dan penggunaan klorokuin sebagai terapi pada pasien COVID-19 maka peneliti tertarik untuk melakukan meneliti efikasi dan keamanan klorokuin sebagai terapi pasien COVID-19.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode dengan litelature review. Sumber dari penelitian diperoleh dengan mencari berbagai jurnal nasional dan internasional. Umumnya jurnal diindeks pada google scholar, Elsevier, science direnct, NCBI, e-book, dan lainnya.

HASIL

Hasil studi menunjukkan klorokuin memiliki efek antiviral pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 baik ringan, sedang, dan berat dibuktikan pada pemberian klorokuin dapat mempersingkat waktu perawatan dirumah sakit dan perbaikan gambar paru, tolak ukur keamanan klorokuin dapat dilihat pada pemeriksaan visus , dan pemeriksaan penunjang berupa EKG dan keluhan yang

dirasakan pasien selama pemberian terapi seperti penurunan penglihatan, insomnia, gelisah, hipoksia, dan perpanjangan interval QT.

PEMBAHASAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) disebabkan oleh sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang merupakan tantangan bagi seluruh dunia. Menurut laporan WHO (World Health Organization), kejadian dan prevalensi infeksi virus ini masih meningkat secara global. Pada tanggal 5 Agustus 2020, 18 juta orang telah terinfeksi dan lebih dari 669.000 orang telah meninggal dunia. Patogen, dari sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2), adalah Betacoronavirus baru yang memiliki kesamaan genetik filo dengan SARS-CoV (sekitar 79%) dan Timur Tengah sindrom pernapasan (MERS)-CoV (sekitar 50%)⁸.

Klorokuin adalah basa lemah, obat ini bekerja dengan cara masuk kedalam sel dan terakumulasi dalam lisosom, jaringan transgolgi, dan organel asam lainnya melalui protonasi, sehingga terjadi peningkatan pH dan merusak struktur dan fungsi dari organel. Keasaman lisosom dan fungsi enzim terkait dapat menghancurkan partikel virus dan membuat virus melepaskan asam nukleat yang dapat direproduksi, sehingga menginfeksi sel induk, peningkatan pH menyebabkan kerusakan protein, endositosis, dan eksositosis yang diperlukan untuk infeksi virus, replikasi, dan

perbanyakannya. Setelah memasuki sel, Klorokuin dapat memblokir infeksi virus dengan meningkatkan pH lisosom melalui protonasi. Oleh karena itu, ia memiliki efek antivirus spektrum luas⁶. Obat ini dapat menghambat pengikatan reseptor oleh virus, menghambat fusi membran oleh virus, modulasi imun untuk menurunkan pelepasan sitokin dan mengganggu glikosilasi reseptor ACE-2 yang mencegah pengikatan reseptor SARS-CoV-2 dan infeksi berikutnya¹⁰⁻¹³.

Cina adalah negara pertama yang menggunakan klorokuin sebagai obat terapi COVID-19 dan menunjukkan efikasi yang baik dalam mengobati COVID-19, pemberian dosis 500 mg secara oral dua kali sehari selama 14 hari dapat memberikan pengaruh baik pada pasien dengan penyembuhan dan memperbaiki gambaran radiologi paru, efek samping pada pemberian ini dapat terjadi berupa nyeri perut, diare, ruam atau gatal, penurunan napsu makanan, lebih sering merasa cemas dan sesak napas,^{14,15}. Uji klinis pada 100 pasien di Cina yang terkonfirmasi COVID-19 diberikan terapi klorokuin dan didapatkan hasil bahwa pemberian klorokuin dapat menghambat terjadinya eksaserbasi pneumonia, memperbaiki gambaran radiologi paru¹¹. Pada penelitian menggunakan analisis lengkap dan analisis bertingkat pos hoc didapatkan tingkat penekanan virus secara signifikan terjadi lebih cepat pada pasien dengan pemberian

klorokuin dibanding dengan pasien yang tidak diberikan klorokuin¹⁵.

Berdasarkan dari bukti in vitro dan pengalaman klinis dosis klorokuin 500 mg dua kali sehari selama 10 hari dapat digunakan pada pasien kasus COVID-19 ringan, sedang, dan berat, dengan catatan tidak ada kontraindikasi sehingga perlu adanya beberapa tindakan pencegahan seperti pemeriksaan darah untuk menyingkirkan perkembangan anemia, trombositopenia atau leukopenia serta gangguan elektrolit serum dan atau disfungsi fungsi hati dan ginjal, pemeriksaan EKG juga perlu dilakukan untuk mengetahui adanya kelainan jantung seperti perpanjangan interval QT atau bradikardi, kadar glukosa, anamnesis juga perlu dilakukan untuk mengetahui status mental dan visual^{12,16}. Hasil uji in vitro juga didapatkan bahwa setelah 14 hari RNA virus sudah tidak terdeteksi. klorokuin berpotensi mempersingkat waktu untuk penekanan virus SARS-CoV-2 dan durasi demam pada pasien dengan gejala sedang pada tahap awal penyakit¹⁵.

Penggunaan klorokuin jangka panjang dengan dosis tinggi dapat memberikan efek toksik seperti retinopati, neuromiopati dan kardiomiopati. toksisitas akut terjadi sangat cepat dengan gejala gastro intestinal dan neurologis dalam satu jam pertama dan diikuti dengan gangguan konduksi ventrikel, kompleks QRS lebar > 100 ms, perpanjangan QT (QTc) terkoreksi,

hipotensi, dan hipokalemia^{13,17}. Dosis terapi klorokuin pada pasien COVID-19 seringkali jauh lebih tinggi daripada pengobatan penyakit rematik kronis sehingga perlu pengawasan dalam pemberian dosis agar tidak terjadi efek samping yang serius. Uji klinis fase Iib pada 81 pasien COVID-19 menunjukkan terjadi peningkatan kadar Creatine phosphokinase (CK) dan Creatine Kinase-MB (CKMB) sebanyak 13 dari 33 pasien dan 10 dari 26 pasien (38,4%). Penurunan hemoglobin diamati pada 11 dari 42 pasien (26,2%) dan peningkatan kreatinin diamati pada 16 dari 38 (42,1%), toksisitas hematologi dan ginjal tidak ada^{9,18}. Peningkatan CKMB diduga dapat menyebabkan terjadinya miokarditis⁹. Pemberian klorokuin dosis tinggi menunjukkan potensi hazard dan cenderung kearah kematian yang lebih tinggi (17%)¹³.

Penggunaan klorokuin dapat menyebabkan toksisitas pada kardiovaskular, ditandai dengan perpanjang interval QT. Mekanisme ini berkaitan dengan blokade dari kanal kalium hERG, yang akan menyebabkan perpanjangan repolarisasi ventrikel dan durasi ventrikel potensi aksi sehingga memicu terjadinya aritmia ventrikel, hal ini cenderung terjadi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular struktural dan cardiac injuri dilaporkan terjadi dengan frekuensi tinggi pada penderita COVID-19¹⁹. Perpanjangan interval QT umumnya terjadi pada pemberian klorokuin dosis 600 mg,

perpanjangan interval QT dapat meningkatkan risiko *torsades de pointes* (TdP), penggunaan kombinasi klorokuin dan azitromisin meningkatkan risiko TdP sehingga perlu diperhatikan kombinasi klorokuin dengan obat lain, efek lain yang dapat timbul seperti efek neuropsikiatri termasuk agitasi, insomnia, mania, halusinasi dan paranoid^{2,10,18,20}.

Sebanyak 368 pasien pria COVID-19 di rumah sakit Veterans Affairs Amerika menyatakan kekhawatiran penggunaan klorokuin/hidroklorokuin yang dikaitkan dengan bahaya kematian yang lebih besar. Studi observasi yang dilakukan pada 181 pasien dari Prancis dilaporkan bahwa penggunaan hydroxychloroquine dengan dosis 600 mg per hari tidak menunjukkan manfaat klinis pada pasien dengan pneumonia COVID-19¹⁹.

KESIMPULAN

Klorokuin efektif dalam menekan pertumbuhan virus, mengurangi durasi perawatan dirumah sakit, durasi demam dan menghambat eksaserbasi pneumonia COVID-19, namun pemberian klorokuin harus dengan pengawasan dan kehati-hatian sehingga perlu dilakukan pemeriksaan darah untuk memantau adanya trombositopenia, anemia, leukopenian, atau gangguan serum elektrolit, disfungsi hati atau ginjal, serta pemeriksaan EKG rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. Turkish J Med Sci.

- 2020;50(SI-1):563–70.
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;58–60.
3. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. J Neuroimmune Pharmacol. 2020;15(3):359–86.
4. Indonesia KKR. Halaman Sampul. In: Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disesase (COVID-19). Jakarta; 2020. 1-214 P.
5. Mulyati B. potensi Herbal Dalam Pencegahan dan Pe
6. Mallhi TH, Ahmad A, Butt M hammad, Misbah S, Khan YH, Alotaibi NH. Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19: Practice Implications for Healthcare Professionals. J Coll Physicians Surg Pakistan. 2020;30(2):S124–8.
7. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). Open Forum Infect Dis. 2020;7(4):1–9.
8. Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(8):4539–47.
9. Wang D, Li Z, Liu Y. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. J Infect Public Health

- [Internet]. 2020;13(10):1405–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.004>Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020;57(January):279–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
10. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611–9.
 11. Gao J, Hu S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biosci Trends*. 2020;14(2):156–8.
 12. Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev*. 2020;7(9):1428–36.
 13. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Einav S. Chloroquine for COVID-19: Rationale, facts, hopes. *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
 14. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(6):659–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00891-1>
 15. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(4):e208857.
 16. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED:Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
 17. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *Cmaj*. 2020;192(17):E450–3.