



Retinopati Klorokuin dan Hidroksiklorokuin

Ivana Beatrice Alberta,¹ Maria Vania Tri Ekaputri,¹ Angela Shinta Dewi Amita²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Klorokuin dan hidroksiklorokuin kerap digunakan sebagai tatalaksana berbagai penyakit autoimun, infeksi malaria, dan kini menjadi salah satu obat penanggulangan darurat *Coronavirus Disease-19* (COVID-19). Kedua obat ini berpotensi sebagai antiinflamasi dan antivirus. Namun penggunaannya sering menimbulkan berbagai efek samping seperti pada jantung, saraf, saluran pencernaan, dan mata. Efek samping pada mata dapat berupa toksisitas retina yang dapat berakhir menjadi retinopati ireversibel. Guna menghindari cacat permanen, diperlukan pencegahan yang tepat dengan mengenali faktor risiko dan skrining, serta pemantauan ketat penggunaan obat.

Kata kunci: Hidroksiklorokuin, klorokuin, retinopati

ABSTRACT

Chloroquine and hydroxychloroquine are often used as a treatment for autoimmune disease, malaria infection, and now become an emergency drug for *Coronavirus Disease-19* (COVID-19). Both are potential anti-inflammatory and antiviral agents. However, potential various side effects to the heart, nerves, gastrointestinal tract, and also eyes must be considered. Side effects on the eyes are retinal toxicity which can end up as irreversible retinopathy. Proper prevention is needed by recognizing risk factors and screening, as well as strict monitoring of drug use. **Ivana Beatrice Alberta, Maria Vania Tri Ekaputri, Angela Shinta Dewi Amita. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy**

Keywords: Chloroquine, hydroxychloroquine, retinopathy

PENDAHULUAN

Sejak 1949, *Food and Drug Administration* (FDA) menetapkan klorokuin (CQ) untuk tatalaksana medis, disusul hidroksiklorokuin (HCQ) pada tahun 1955. Kedua obat ini telah lama dikenal sebagai obat antimalaria. Selain itu, CQ/HCQ juga digunakan pada tatalaksana *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA), *Anti-Phospholipid Lipase* (APS), dan *Sjögren syndrome* primer.¹⁻³ Seiring perkembangan, pada tahun 2003, CQ/HCQ digunakan sebagai antivirus pada kasus *Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus-1* (SARS-CoV-1); CQ dilaporkan menghambat replikasi virus *in vitro* dalam kultur sel epitel paru, sehingga saat ini berpotensi pula untuk penanganan spektrum virus *corona*, termasuk *Coronavirus Disease-19* (COVID-19).^{4,5}

COVID-19 sebagai *novel corona virus* yang pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, meluas cepat dalam 2 bulan hingga hampir ke seluruh penjuru dunia, salah satunya Indonesia.⁴ Hingga tanggal 7 Mei 2020,

terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 12.776 kasus di Indonesia, dengan tingkat fatalitas di Indonesia sebesar 7,2%.⁶ Hingga kini belum ada obat spesifik yang dapat mengobati virus *corona* secara aman dan efektif.^{4,7} Terapi suportif masih dianggap sebagai salah satu hal penting dalam tatalaksana pasien COVID-19, sedangkan terapi antivirus sedang dikembangkan dan sedang menjalani uji efektivitas obat.^{4,7}

CQ/HCQ sebagai antimalaria dan antivirus, digunakan untuk jangka pendek pada penyakit infeksi, seperti SARS-CoV-1 dan COVID-19, sehingga laporan efek sampingnya juga masih terbatas. Sedangkan pada penyakit autoimun, CQ/HCQ umumnya digunakan untuk jangka panjang, dan telah banyak dilaporkan kasus terkait efek samping, antara lain: retinopati, kardiomiopati, miopati, neuromiopati, parestesi, ototoksisitas, baal, gatal, perubahan warna kulit, kejang, insomnia, dan efek samping saluran cerna seperti mual dan muntah.⁸ Efek samping pada mata yang paling berbahaya adalah toksisitas retina yang

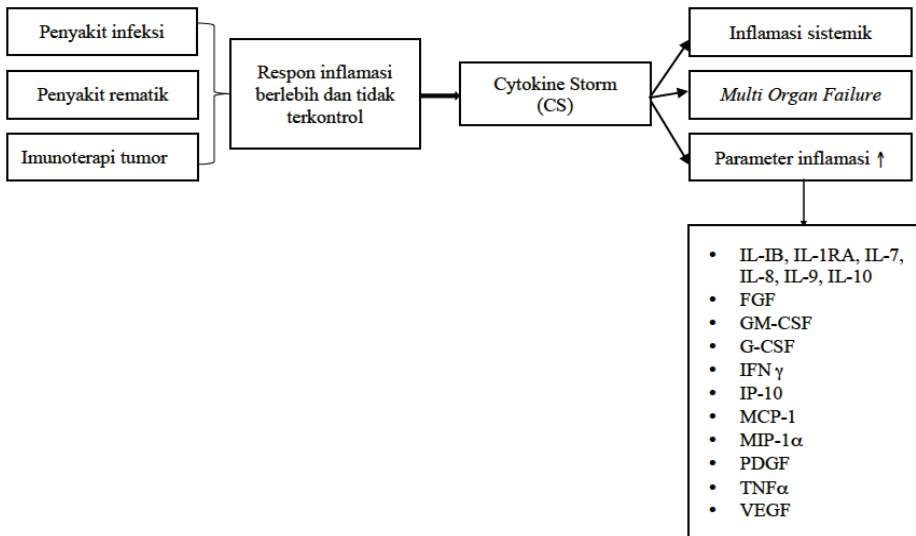
dapat ireversibel dan progresif walaupun obat telah dihentikan, sehingga penggunaan jangka pendek pun harus tetap diwaspadai.⁹

Patofisiologi *Cytokine Storm*

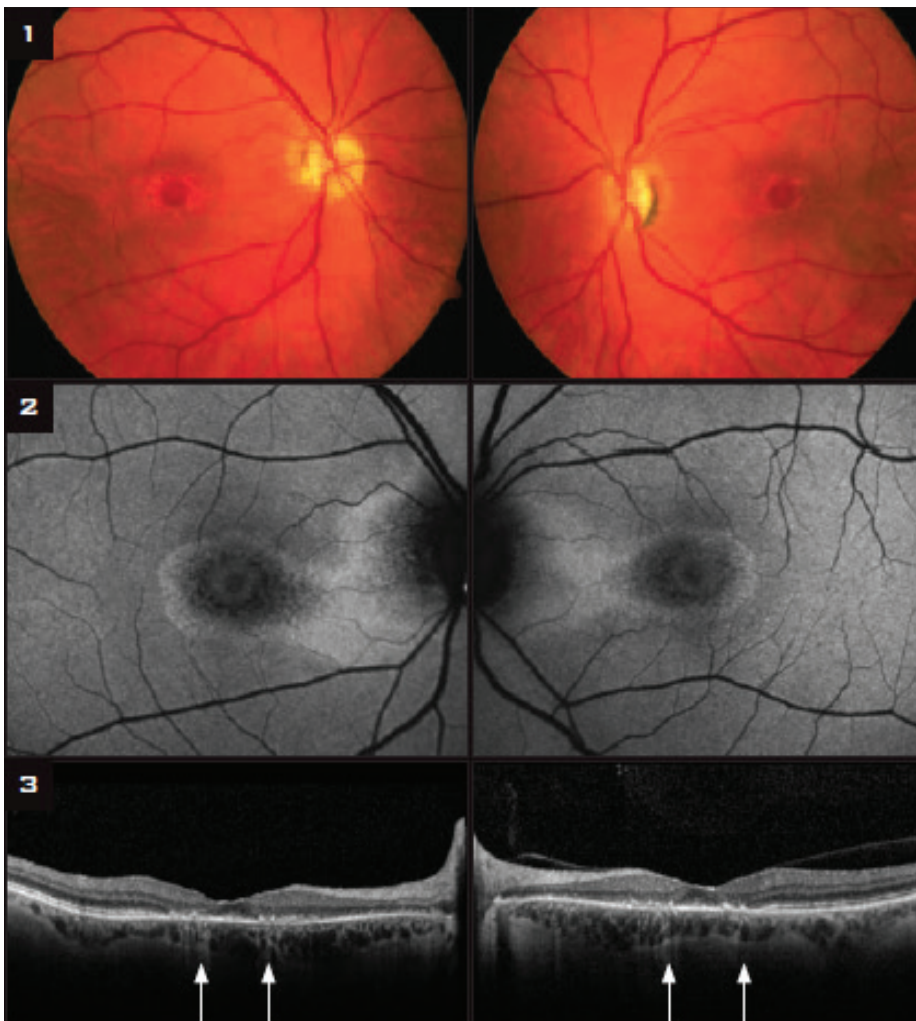
Pada penyakit rematik, infeksi, dan imunoterapi tumor, sangat umum terjadi *Cytokine Storm* (CS).⁴ CS merupakan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang tidak terkontrol dan berlebihan.⁴ Makin tinggi peningkatan sitokin dan makin parah CS, manifestasi klinis makin memburuk seperti munculnya hiperkoagulasi, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), trombosis, gangren pada ekstremitas, dan sindrom hiperinflamasi sistemik ekstra paru lainnya.⁴

Selain CS, pasien dengan penyakit infeksi seperti COVID-19 menunjukkan manifestasi rusaknya sel endotelial akibat mimikri vaskulitis.⁴ Pemeriksaan patologi membuktikan pembuluh darah septum alveolus mengalami edema dan kongesti dengan infiltrasi monosit dan limfosit baik di dalam maupun di sekitar pembuluh darah.

Alamat Korespondensi email: ivanabeatricea@gmail.com



Gambar 1. Patofisiologi cytokine storm. (IL: Interleukin; FGF: Fibroblast Growth Factor; GM-CSF: Granulocyte-macrophage Colony-stimulating factor; G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor; IFN: Interferon; IP: Interferon-Inducible Protein; MCP: Monocyte Chemoattractant Protein; MIP: Macrophage Inflammatory Protein; PDGF: Platelet-Derived Growth Factor; TNF: Tumor Necrosis Factor; dan VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.⁴



Gambar 2. Bull's Eye Retinopathy pada pasien pengguna HCQ selama 10 tahun melalui pemeriksaan foto fundus (1), FAF (2), dan SD-CT (3).⁹

Terjadi hiperplasia pembuluh darah kecil, penebalan dinding vaskular, stenosis lumen, oklusi, dan hemoragik fokal. Mekanisme kerusakan vaskular ini diduga disebabkan kerusakan langsung sel endotel oleh virus yang menyebabkan DIC, APS dan mimikri vaskulitis.⁴ Oleh karena itu, untuk menghentikan progresi COVID-19 adalah dengan memulai terapi anti-inflamasi. Salah satu medikamentosa yang dapat digunakan adalah CQ/HCQ.⁴

Profil Klorokuin dan Hidroksiklorokuin

CQ merupakan bentuk amin asidotropik dari kuinin. CQ dan HCQ memiliki cara kerja yang sama dan struktur yang serupa, kecuali adanya penambahan gugus hidroksil pada ujung rantai senyawa. Penambahan ini, menyebabkan HCQ kurang toksik (~40%), serta absorpsi saluran cerna dan eliminasi ginjal yang lebih cepat dibandingkan CQ.^{4,5,10,11}

Sebagai anti-inflamasi, CQ/HCQ meningkatkan pH lisosom sel yang menghadirkan antigen, kemudian memblokir toll-like receptor (TLR) pada sel dendritik, mengurangi aktivasi sel-sel ini, serta mengurangi peradangan dengan menghambat produksi faktor rheumatoid dan reaktan fase akut. CQ/HCQ juga terakumulasi dalam sel darah putih dan dengan menstabilkan membran lisosom, menghambat aktivitas enzim yang menyebabkan kerusakan tulang rawan, yaitu kolagenase dan protease. Setelah TLR-9 mengenali kompleks imun yang mengandung DNA, selanjutnya dihambat oleh CQ/HCQ sebagai proses anti-inflamasi anti-DNA, seperti yang terjadi pada SLE, dan kini digunakan pada kasus COVID-19.^{1,3,4}

CQ/HCQ juga memiliki efek antivirus spektrum luas yang dapat mengganggu ikatan partikel virus pada reseptor permukaan sel atau mengganggu masuknya virus yang dimediasi endosom dependen-pH, sehingga menghambat siklus virus.^{4,12} CQ/HCQ mengganggu partikel virus yang mengikat reseptor permukaan sel dengan cara menghambat beberapa enzim yang terlibat dalam biosintesis asam sialat.⁵ Asam sialat adalah monosakarida asam yang ditemukan di ujung rantai gula yang ada pada protein transmembran sel dan merupakan komponen penting pengenalan ligan.⁵ Kinerja CQ/HCQ dalam mengganggu biosintesis asam sialat mungkin dapat menjelaskan luasnya spektrum antivirus obat tersebut, karena



virus seperti *human coronavirus* (HCoV-O43) menggunakan gugus asam sialat sebagai reseptor.⁵

CQ/HCQ adalah basa lemah dengan waktu paruh 30-50 hari dan membutuhkan sekitar 6 bulan untuk mencapai eliminasi penuh dari tubuh. Hal ini dapat menjelaskan kemanjuran klinis dan efek samping; salah satu efek pada mata yaitu retinopati yang terus berlanjut meskipun penggunaan obat dihentikan.^{1,3,13}

Efek Samping Mata dan Pemeriksaannya

Toksikitas retina karena penggunaan jangka panjang CQ/HCQ untuk malaria telah dilaporkan pada tahun 1959 oleh Hobbs, *et al.*¹⁴ Seiring perkembangan, efek samping mata terkait klorokuin diketahui terbagi dalam tiga kategori: 1) akomodasi abnormal akibat perubahan badan siliar; 2) deposisi kornea (keratopati); dan 3) pre- dan *true-retinopathy*.^{2,15} Cacat akomodasi, deposisi kornea, dan pre-retinopati pada umumnya reversibel dengan penghentian obat, sedangkan "*Bull's Eyes*

Retinopathy" adalah masalah utama karena kerusakannya ireversibel.^{2,15,16}

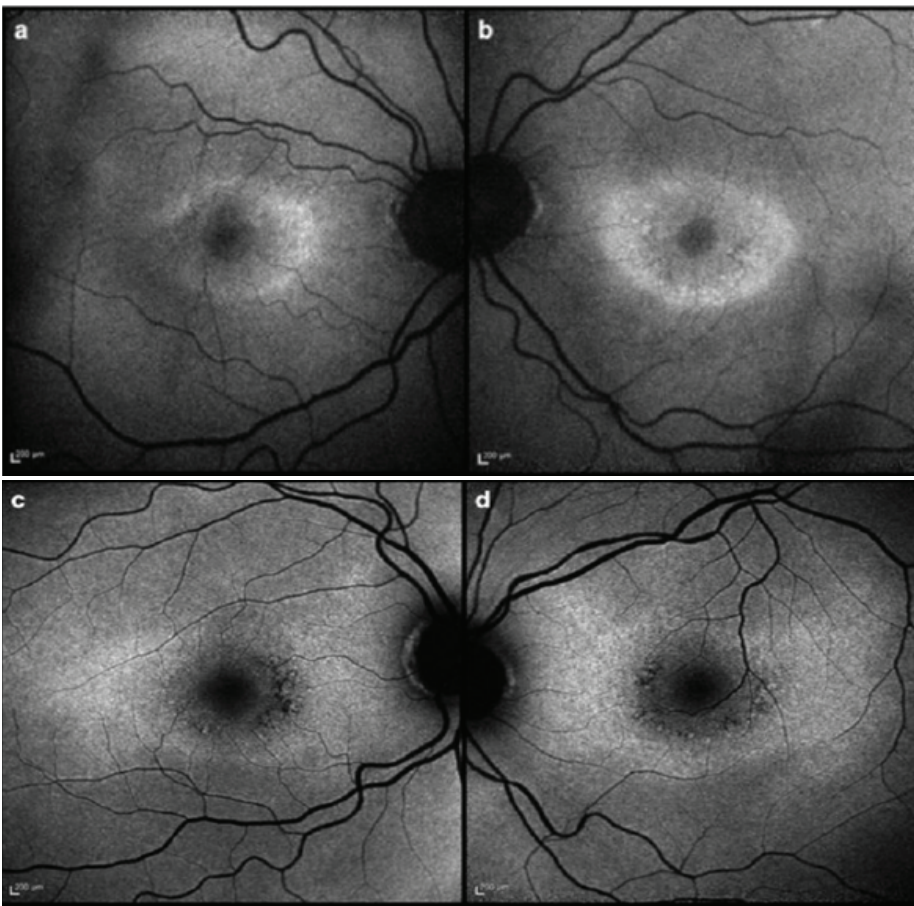
Manifestasi retinopati umumnya berupa hilangnya penglihatan sentral, defek lapang pandang, defisiensi penglihatan warna, fotoaversi, buta senja, dan fenomena entopik.¹⁵ Pada tahap awal, umumnya pasien tidak mengalami gejala, namun beberapa pasien melaporkan adanya skotoma parasentral yang ditandai dengan kesulitan membaca dan penurunan penglihatan warna.⁹

CQ/HCQ diketahui dapat mempengaruhi metabolisme sel retina, berikatan dengan melanin dalam epitel pigmen retina (RPE), dan menyebabkan kerusakan sel kerucut makula di luar fovea. Obat-obatan ini menghambat aktivitas lisosom RPE, mengurangi fagositosis fotoreseptor segmen luar, sehingga terjadi akumulasi reseptor. Sel-sel RPE yang mengandung pigmen merespons akumulasi tersebut dengan bermigrasi ke lapisan nukleus luar dan lapisan plexiform luar retina yang menghasilkan kehilangan fotoreseptor ireversibel dan atrofi RPE.^{3,9,15}

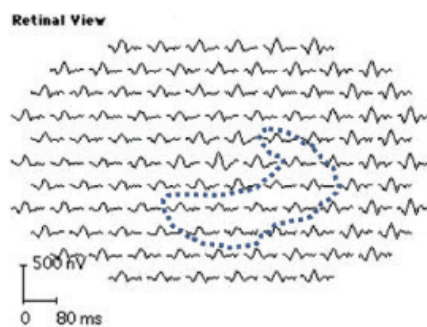
Pada pemeriksaan, toksisitas klorokuin ditunjukkan dengan adanya perubahan bilateral pada epitel pigmen makula yang disebut *Bull's Eye*. Pada *Fundus Auto-Fluorescence* (FAF) terlihat cincin hiperfloresensi (akibat akumulasi lipofuscin) dan hipofloresensi (akibat hilangnya fotoreseptor dan lapisan pigmen retina) granular tersusun konsentris sesuai pola *bull's eye*. FAF memang tidak sebaik SD-OCT, namun dapat berguna untuk pemeriksaan adjuvan dengan mfERG terutama dalam mengidentifikasi retinopati perisentral.^{3,9,13,15,17}

Tanda toksisitas awal belum dapat terlihat pada pemeriksaan mata sederhana, tetapi perubahan bilateral dapat dideteksi dini dengan modalitas sebagai berikut:^{3,13,15,17-19}

- Elektoretinografi (ERG): pada *full-field* ERG tampak *a-wave* yang dalam atau penurunan amplitudo skotopik *b-wave*. Namun, kerusakan makula minimal akan menunjukkan hasil ERG normal dan hanya akan turun setelah terjadi kerusakan retina difus. Pada ERG multifokal (mfERG) tampak depresi tipikal dari amplitudo parasentral, paling sering pada cincin 2, diikuti cincin 3, 4, dan 1. Tampak pula perpanjangan waktu implisit, reduksi respons rasio cincin



Gambar 3. Peningkatan sinyal parafoveal bilateral pada tes FAF yang disebut *Bull's Eye*.¹³



Gambar 4. Makulopati parafovea yang tampak pada mfERG sebagai respons yang lemah pada parafovea terutama pada cincin 3 (area titik-titik), sedangkan pada funduskopi (kiri) masih menunjukkan hasil normal.²⁰

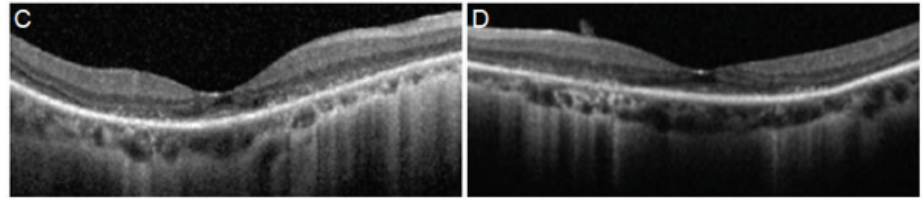


yang melebihi normal, dan perbedaan plot warna yang mengindikasikan penurunan durasi respons.

Hingga saat ini belum ada *gold standard* untuk skrining dan evaluasi retinopati CQ/HCQ, namun pemeriksaan terbaik untuk

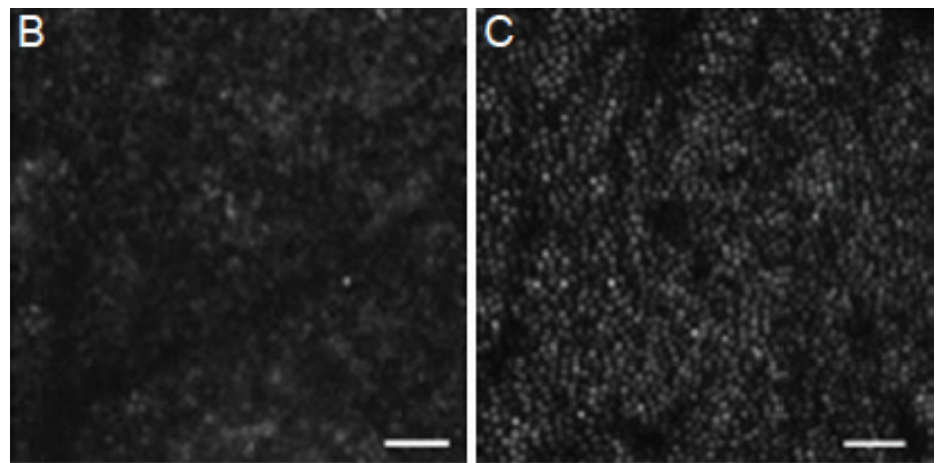
tes struktural adalah SD-OCT dengan FAF, sedangkan pemeriksaan terbaik untuk tes fungsional adalah tes HVF dan mfERG.¹³

- *Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT)*: interupsi perifovea fotoreseptor pada *inner segment/outer segment (IS/OS) junction* seperti gambaran *moth eaten appearance*. Hal ini juga menghasilkan pendataran pada penurunan fovea dan terlihat seperti *flying saucer sign*, yaitu lapisan nukleus luar pada pusat fovea tidak terkena dan sekitarnya lebih tipis (seperti tepi cawan).



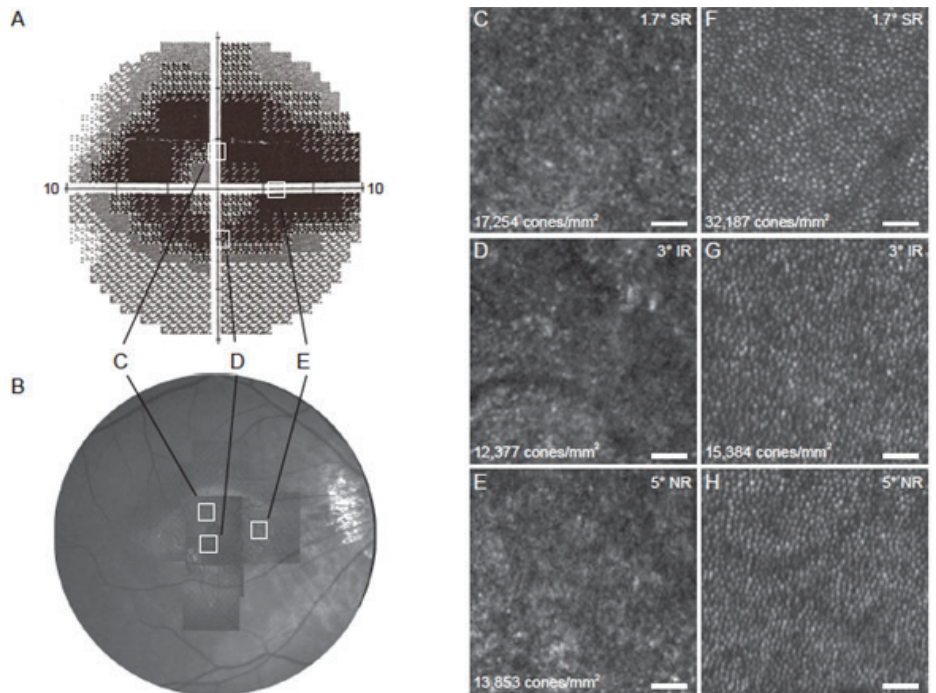
Gambar 5. Gambaran *moth eaten appearance* pada SD-OCT pada pasien retinopati mata kanan dan kiri (C dan D).¹⁵

- *Adaptive Optic Scanning Laser Ophthalmoscope (AO-SLO)*: visualisasi mikrostruktur fotoreseptor untuk melihat sel kerucut *in vivo* yang mengkompensasi aberasi optik okuler. AO-SLO dapat menggambarkan retina dengan resolusi tinggi, sehingga lebih sensitif untuk melihat abnormalitas fotoreseptor dibandingkan SD-OCT. Pada mata normal menunjukkan pola sel kerucut mosaik yang reguler dengan penurunan densitas seiring menjauhnya dari pusat fovea. Sedangkan pada makulopati *bull's eye*, terdapat pola sel kerucut mosaik yang ireguler, baik bentuk maupun ukurannya. Selain itu, densitas sel kerucut juga menurun di semua area. Pada mata normal, rata-rata densitas sel kerucut pada 0,5 mm sekitar pusat fovea adalah 30.000 sel/mm² dan pada 1,0 mm adalah 15.000 sel/mm².¹⁵



Gambar 6. Disrupsi/hilangnya sel kerucut mosaik (B) dibandingkan sel kerucut pada retina normal pada pasien usia yang sepadan (C).¹⁵

Skrining toksisitas tidak direkomendasikan menggunakan Amsler grid, tes penglihatan warna, funduskopi, ERG/EOG. FAF boleh digunakan sebagai modalitas pendamping untuk visualisasi perubahan awal pada RPE, namun tidak direkomendasikan sebagai modalitas tunggal skrining toksisitas retina. Rekomendasi skrining toksisitas menggunakan *Humphrey Visual Field (HVF)* sentral 10-2 *white-on-white pattern* sebagai pemeriksaan subjektif dan minimal 1 dari tes objektif, yaitu mfERG atau SD-OCT.^{9,13,17} AO-SLO juga dapat menggambarkan struktur sel retina terkait kerusakan retina sebelum muncul pada stadium pre-klinis. Pasien dianjurkan untuk datang skrining setiap tahun meski toksisitas dalam 5 tahun pertama sangat jarang dilaporkan.¹⁵



Gambar 7. Korelasi defek struktural dan fungsional. *Humphrey Visual field* (A) menunjukkan adanya defek sentral yang signifikan, dicocokkan dengan AO-SLO (B). Perbesaran AO-SLO (C,D,E) pada lokasi yang sesuai menunjukkan penurunan dan hilangnya sel kerucut dibandingkan dengan mata pasien normal pada usia sepadan (F,G,H). Skala C,D,E: 25 mikrometer. SR=superior retina; IR= inferior retina; NR= nasal retina.¹⁵



Kombinasi primer yang direkomendasikan adalah SD-OCT dan HVF, sedangkan kombinasi sekundernya adalah mfERG dan FAF.^{13,17}

Possible retinopathy didefinisikan bila

terdapat satu hasil tes abnormal yang konsisten dengan retinopati CQ/HCQ.¹³ Bila tes yang digunakan adalah HVF dan terlihat perubahan pada parafovea ataupun fovea sentral, ulang tes HVF. Bila suspek toksisitas,

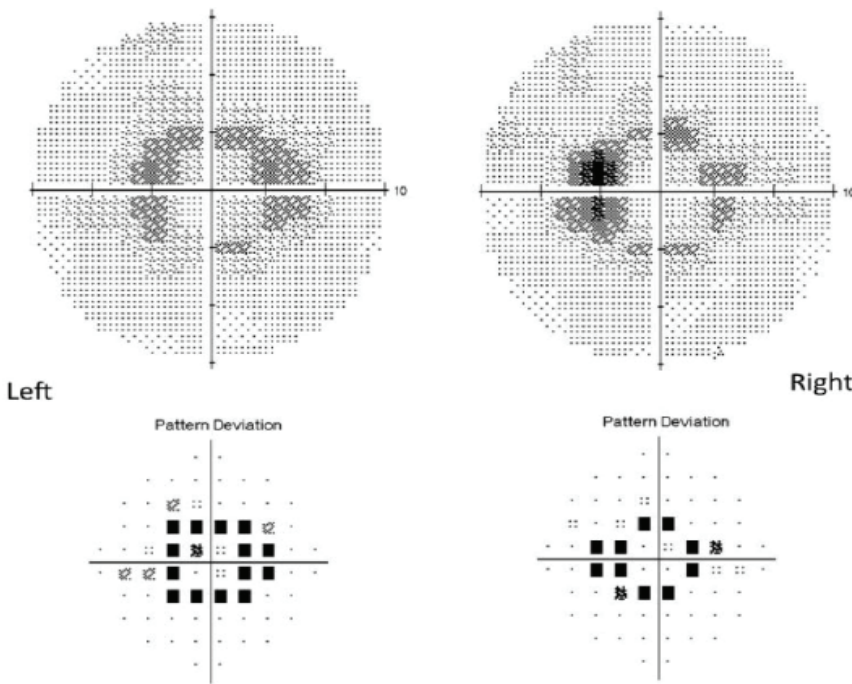
lakukan pemeriksaan lebih sering dan lebih detail.^{9,13} *Definite retinopathy* didefinisikan bila ditemukan dua hasil tes abnormal (1 tes subjektif dan 1 tes objektif) yang konsisten dengan retinopati CQ/HCQ dan kedua hasil berkorelasi satu dengan yang lain. Bila toksisitas terkonfirmasi atau definit, CQ/HCQ sebaiknya dihentikan kecuali pengobatan tersebut krusial, pasien tetap diinformasikan mengenai risiko efek samping pada mata. Evaluasi dilakukan 3 bulan kemudian dan setiap tahun hingga stabil.^{9,13,17}

Faktor Risiko Retinopati CQ/HCQ

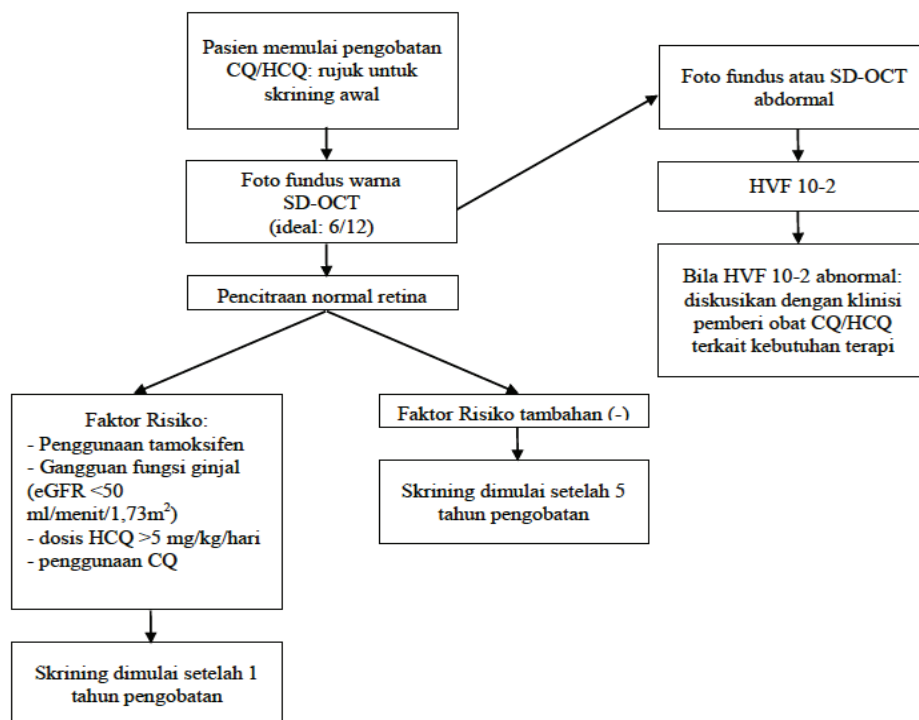
Risiko toksisitas CQ/HCQ yang telah banyak diteliti menitikberatkan pada dosis harian yang tinggi, durasi penggunaan jangka panjang, dan dosis terakumulasi. Penggunaan dosis harian CQ >3 mg/kgBB/hari atau HCQ >6,5 mg/kgBB/hari dengan durasi terapi >5 tahun merupakan faktor risiko retinopati.^{2,15,20} *American Academy of Ophthalmology* (AAO) telah menyarankan bahwa dosis maksimum HCQ adalah 5,0 mg/kgBB/hari, sedangkan dosis maksimum CQ adalah 2,3 mg/kgBB/hari. Pada dosis rekomendasi harian, risiko toksisitas dengan penggunaan hingga 5 tahun adalah kurang dari 1%, hingga 10 tahun kurang dari 2%, namun meningkat drastis pada penggunaan 20 tahun menjadi 20%.^{13,20} Risiko toksisitas diduga meningkat dengan penggunaan dosis harian melebihi 400 mg/hari karena mengakibatkan dosis akumulasi mencapai 200 gram dalam 18 bulan, sedangkan dosis akumulasi 200 gram ini meningkatkan risiko retinopati.^{2,9,18}

Selain itu, penggunaan tamoksifen jangka panjang (OR 4,94; 95% CI 2,05-10,27) dan penyakit ginjal (OR 2,08; 95% CI 1,44-3,01) atau hati juga menjadi risiko mayor karena eliminasi CQ/HCQ melalui kedua organ tersebut. Faktor lain yang diduga dapat meningkatkan risiko retinopati CQ/HCQ adalah riwayat penyakit retina sebelumnya dan usia pasien di atas 60 tahun.^{9,13,16,17,20}

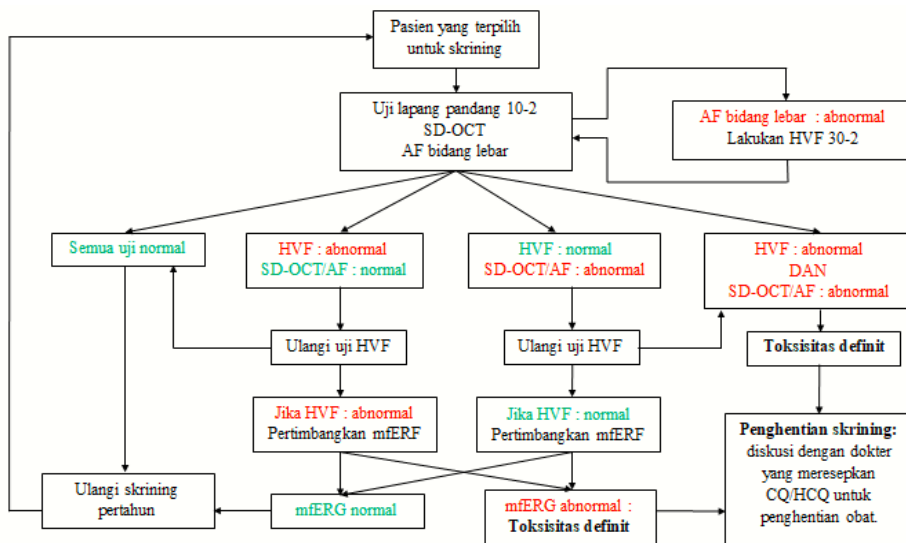
Meskipun efek samping yang banyak dilaporkan disebabkan oleh penggunaan obat jangka panjang, ditemukan juga laporan kasus pada penggunaan jangka pendek. Salah satunya penggunaan HCQ sebanyak 400 mg/hari selama 1 bulan, diikuti penggunaan 200 mg/hari selama 1 bulan berikutnya, menyebabkan komplikasi pada mata; ditemukan gangguan visual subjektif



Gambar 8. Defisit lapang pandang dengan pemeriksaan *Humphrey Visual Field* pada pasien dengan retinopati HCQ.¹³



Gambar 9. Algoritma pemeriksaan awal sebelum penggunaan CQ/HCQ.¹³



Gambar 10. Algoritma evaluasi pasien pengguna CQ/HCQ.¹³

Tabel 1. Derajat keparahan retinopati CQ/HCQ berdasarkan pemeriksaan HVF, FAF, dan SD-OCT.¹³

Derajat Keparahan	HVF 10-2	FAF	SD-OCT
Ringan	Defek lapang pandang tidak spesifik / defek fokal PSD < 3dB	Peningkatan sinyal parafovea atau perisentral yang halus	Perubahan retina luar yang halus
Sedang	Skotoma cincin inkomplit PSD 3-10 dB	Peningkatan sinyal parafovea atau perisentral yang signifikan. Hilangnya RPE (penurunan sinyal) < 2 kuadran	Penipisan signifikan retina luar
Berat	Skotoma cincin komplit dengan atau tanpa hilangnya sensitivitas pada fiksasi PSD > 10 dB	Rusaknya RPE > 2 kuadran	Disrupsi retinaluar dan RPE dengan penipisan retina difus dan debris retina luar. Edema membran epiretina dan makula kistoid mungkin muncul

dan adanya depigmentasi RPE pada makula, yang menunjukkan gambaran *bull's eyes* pada kedua bola mata, kerusakan RPE, dan gangguan lapang pandang berupa skotoma parasentral.²¹ Faktor risiko pada kasus ini terkait dengan penggunaan dosis harian melebihi rekomendasi AAO, selain itu, tidak ditemukan faktor lain. Diduga sebagian orang mungkin memiliki faktor risiko berupa kecenderungan genetik terhadap toksisitas HCQ, dan bahwa polimorfisme pada gen sitokrom P450 dapat memengaruhi konsentrasi obat dalam darah. Namun, belum ada analisis genetik yang dapat menjelaskan kasus ini secara lebih terperinci.²¹

Faktor lain yang mungkin berkontribusi adalah bahwa pasien menggunakan dexketoprofen trometamol (NSAID)

bersamaan dengan pengobatan HCQ. Kedua obat ini dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450. Ada kemungkinan bahwa NSAID mengganggu metabolisme sitokrom P450 normal dan memperlambat ekskresi HCQ, yang menyebabkan toksisitas dini.²¹ Hal tersebut diamati pada kasus di Spanyol dengan dosis HCQ 200 mg/hari selama 2 bulan, disertai penggunaan NSAID dan metotreksat. Ketiganya dapat melibatkan interaksi farmakologis yang disebabkan oleh metabolisme hati dan ginjal, sehingga menyebabkan toksisitas makula dini.^{21,22}

Simpulan dan Rekomendasi

CQ/HCQ masih digunakan sebagai antimalaria, antiinflamasi, dan antivirus dengan dosis dan durasi yang beragam.

Untuk profilaksis malaria pada dewasa, dapat digunakan HCQ 1x400 mg/minggu dari 2 minggu sebelum keberangkatan hingga 8 minggu setelah pulang dari daerah endemik. Untuk tatalaksana infeksi malaria, dosis 2000 mg terbagi untuk 3 hari (pada pasien dengan berat badan <60 kg) dan 25 mg/kgBB terbagi untuk 3 hari (pada pasien dengan berat badan >60 kg). Untuk tatalaksana penyakit rematik umumnya menggunakan dosis 200-400 mg/hari.³ Pada protokol tatalaksana COVID-19 terbaru di Indonesia, CQ/HCQ masih menjadi pilihan utama dalam tatalaksana penyakit ini, dengan dosis CQ 2 x 250 mg selama 4-10 hari atau HCQ selama 5 hari dengan dosis 1 x 400 mg/hari.²³ AAO telah menyarankan bahwa maksimum dosis hidroksiklorokuin adalah 5,0 mg/kgBB/hari, sedangkan dosis maksimum klorokuin adalah 2,3 mg/kgBB/hari.²⁰

Pasien yang menerima terapi CQ/HCQ sebaiknya diperiksa status oftalmologisnya secara rutin untuk mendeteksi perubahan retina sedini mungkin agar meminimalkan toksisitas retina. Modalitas objektif yang dapat mendeteksi dini perubahan retina sebelum munculnya gejala klinis antara lain mfERG, SD-OCT, dan AO-SLO.^{9,15} Namun, di Indonesia, ketersediaan modalitas ini masih jarang dan membutuhkan biaya besar, sehingga pemeriksaan lain yang dapat direkomendasikan untuk skrining toksisitas adalah menggunakan *Humphrey Visual Field* (HVF) sentral 10-2 *white-on-white pattern* sebagai pemeriksaan subjektif, dengan konsekuensi diagnosis adalah *possible retinopathy*.¹³

Klinisi dan pasien harus waspada terhadap risiko toksisitas retina terkait penggunaan obat ini, sehingga harus tetap disertai pengawasan yang baik.⁹ Penjualan obat CQ/HCQ secara bebas dapat meningkatkan risiko penyalahgunaan obat yang memicu efek samping retinopati ireversibel. Penggunaan CQ/HCQ, terlebih pada pasien rawat jalan, harus sesuai indikasi yang tepat dengan pengawasan ketat. Edukasi juga diperlukan agar pengguna obat CQ/HCQ melaporkan penurunan penglihatan atau adanya gangguan lapang pandang.

DAFTAR PUSTAKA

- Schrenzenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–66.
- Peponis V, Kyttaris VC, Chalkiadakis SE, Bonovas S, Sitaras NM. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: What a rheumatologist should know. *Lupus* 2010;19(6):675–82.



3. Stokkermans TJ, Trichonas G. Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2020.
4. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2020;214(2020):108393.
5. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105938.
6. Kementerian Kesehatan RI. Info infeksi emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2020. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/>.
7. National institutes of health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [Internet]. 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>.
8. Braga C, Martins A, Cayotopa A, Klein W, Schlosser A, Silva A, et al. Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in malaria endemic area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2015;2015:346853.
9. Hansen M, Schuman S. Hydroxychloroquine-induced retinal toxicity. *Eyenet.* 2011;33-5.
10. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):241-6.
11. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6(1):1-4.
12. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Ranst MV, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3416-21.
13. The Royal College of Ophthalmologists. Clinical guideline: Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: Recommendations on monitoring. The Royal College of Ophthalmologists; 2020.
14. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet.* 1959;2(7101):478-80.
15. Bae EJ, Kim KR, Tsang SH, Park SP, Chang S. Retinal damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging: A case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2014;28(1):100-7.
16. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(1):52-8.
17. Mirshahi A, Naderan M, Abrishami M. Screening for hydroxychloroquine-associated retinopathy: A review. *JCDR.* 2019;13(7):1-6.
18. Selim E, Elsayy S, Verma S, Auf R. Screening for hydroxychloroquine maculopathy. *Adv Ophthalmol Vis Syst.* 2019;9(6):147-9.
19. Dahrouj, M., Young, L. Hydroxychloroquine retinopathy in the era of advanced imaging modalities. *ResearchGate.* 2020;60(1):73-83.
20. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 rev). *Am Acad Ophthalmol.* 2016;123(6):1386-94.
21. Pasaoglu I, Onmez FE. Macular toxicity after short-term hydroxychloroquine therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(2):289-92.
22. Hernández Bel L, Monferrer Adsuara C, Hernández Garfella M, Cervera Taulet E. Early macular toxicity following 2 months of hydroxychloroquine therapy. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2018;93(3):20-1.
23. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E. Protokol tatalaksana covid-19. PDPI. PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2020.