

Mini Review, Efek Retinopati Penggunaan Hidroksiklorokuin pada Waktu yang Lebih Cepat dan/atau pada Dosis Akumulasi Lebih Rendah

Farisa Luthfiana^{1*}, Putri Dina Mahera²

^{1,2}Prodi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

*Surel: farisaluthfiana@mail.ugm.ac.id

Abstrak

Hidroksiklorokuin merupakan obat yang memiliki banyak tujuan terapi. Pada penggunaan hidroksiklorokuin pada waktu yang lama (>5 tahun) dan/penggunaan hidroksiklorokuin pada dosis akumulatif yang besar (>1000 g) dapat meningkatkan risiko terjadinya retinopati. Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui kejadian retinopati pada penggunaan hidroksiklorokuin dalam waktu yang singkat (<5 tahun) pada dosis normal dan/ pada pemakaian dosis akumulatif <1000g. Hal ini menjadi penting untuk diketahui karena retinopati yang disebabkan penggunaan hidroksiklorokuin bersifat irreversibel dan sampai saat ini belum terdapat obat yang dinyatakan efektif untuk mengobati retinopati akibat penggunaan hidroksiklorooin. Metode yang digunakan pada penelitian ini merupakan penelusuran pustaka yang dirangkum dalam bentuk serial kasus. Dari hasil penelusuran pustaka tersebut didapatkan hasil bahwa pasien dapat mengalami retinopati pada penggunaan hidroksiklorokuin dapat terjadi pada durasi penggunaan hidroksiklorokuin dalam kurun waktu yang lebih pendek (<5 tahun), bahkan dilaporkan dapat terjadi dalam 2 bulan, dan juga retinopati dapat terjadi pada dosis akumulatif hidroksiklorokuin <1000 g.

Kata kunci: Retinopati, Hidroksiklorokuin, Lama penggunaan, Dosis akumulatif.

PENDAHULUAN

Hidroksiklorokuin merupakan obat yang telah banyak digunakan dalam pengobatan malaria, *systemic lupus erythematosus*, *rheumatoid arthritis*, kanker, penyakit yang berkaitan dengan inflamasi (Cavalli *et al.*, 2020) dan saat ini sedang banyak diteliti mengenai efektivitasnya pada pasien COVID-19.

Pada penggunaan waktu yang lama dan/ dengan dosis akumulatif yang besar penggunaan hidroksi klorokuin dilaporkan dapat meyebabkan *adverse drug reactions* yaitu terjadinya retinopati (Marmor *et al.*, 2016). Retinopati merupakan kerusakan pada retina yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Retinopati yang disebabkan dari penggunaan hidroksiklorokuin bersifat irreversibel dan dapat terus berkembang memperburuk kondisi retina bahkan setelah pengobatan dihentikan (Michaelides, 2011). Prevalensi retinopati yang disebabkan penggunaan hidroksikloroikin ditemukan sebesar 7,5 % (Melles & Marmor, 2014).

Risiko toksisitas hidroksiklorokuin berupa retinopati meningkat menjadi hampir 1% pada penggunaan dosis kumulatif >1.000 g, dan penggunaan hidroksiklorokuin dalam jangka waktu 5 tahun sampai 7 tahun pada dosis normal. Mekanisme terjadinya retinopati pada pasien yang menggunakan hidroksiklorokuin masih belum diketahui secara pasti (Phillips & Chun, 2014).

Penulisan mengenai mini *review* mengenai retinopati pada penggunaan hidroksiklorokuin bertujuan untuk mengetahui adakah laporan kejadian retinopati yang yang terjadi pada dosis akumulatif yang lebih rendah dan penggunaan hidroksiklorokuin pada durasi waktu yang lebih singkat dapat menyebabkan retinopati. Retinopati menjadi

perhatian penting bagi tenaga kesehatan karena retinopati yang disebabkan hidoksiklorokuin bersifat *irreversibel* dan hingga saat ini belum terdapat terapi yang diklaim efektif mengobati toksisitas tersebut, sehingga pengecekan risiko retinopati saat fase awal terapi menjadi hal yang tidak dapat diabaikan.

METODE

Metode yang digunakan pada penulisan ini adalah metode penelusuran kepustakaan (*literature review*) dimana prosesnya dimulai dengan mengumpulkan, mempelajari dan mengkaji secara mendalam terkait sumber-sumber informasi berupa buku, jurnal ilmiah, *research report* dan sejenisnya hingga diperoleh informasi yang relevan dengan masalah yang akan diteliti, dalam penulisan ini ialah mengenai laporan kejadian (*case report*), pemilihan *case report* didasarkan karena peneliti belum menemukan penelitian mengenai topik ini pada hirarki penelitian yang lebih tinggi.

Strategi pencarian jurnal dilakukan menggunakan bahasa inggris dengan kombinasi MesH dari kata kunci "*Hydroxychloroquin*", "*retinopathy*", didapatkan 48 jurnal dalam bentuk *case report*, jurnal tersebut kemudian dipilih sesuai dengan topik sehingga terkumpul 9 jurnal yang dianggap dapat mewakili dari keseluruhan jurnal yang melaporkan kejadian retinopati pada penggunaan hidoksiklorokuin. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu elektronik jurnal internasional yang terbit antara tahun 2015-2020, menggunakan bahasa inggris, jenis penelitian *case report* dan luaran klinik yang dilihat adalah retinopati.

PEMBAHASAN

Hasil rangkuman *case report* yang menjadi bahan analisa kejadian retinopati pada penggunaan hidoksiklorokuin ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Rangkuman Data Laporan Kasus

Judul	Karakteristik Pasien	Besar Sampel	Dosis	Lama Penggunaan	Dosis akumulatif	Referensi
<i>Case Report:</i> <i>Hydroxychloroquine Retinopathy</i>	P, 61 th, untuk terapi <i>rheumatoid arthritis</i>	1	400 mg/ hari	6 tahun	876 g	(Eldeeb <i>et al.</i> , 2018)
<i>Multimodal imaging characteristics of hydroxychloroquine retinopathy</i>	P, 61 th, untuk terapi sindrom fosfolipid	1	400 mg/hari	6 tahun	876 g	(Saurabh <i>et al.</i> , 2018)
<i>Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem</i>	1. P, 63 th , untuk terapi <i>rheumatoid arthritis</i> 2. P, 44 th, untuk terapi <i>rheumatoid arthritis</i> 3. P, 74 th, untuk terapi <i>systemic lupus erythematosus</i>	3	1. 400 mg/ hari 2. 400 mg/ hari 3. 400 mg/ hari	1. 16 th 2. 15 th 3. 16 th	1. 2336 g 2. 2910 g 3. 2372 g	(Latasiewicz <i>et al.</i> , 2017)
<i>Highly Accelerated Onset of Hydroxychloroquine Macular Retinopathy</i>	P, 61 tahun, HCQ untuk terapi <i>polyarthralgia(Rheumatoid factor)</i>	1	400 mg (pekan pertama) 200 mg pekan selanjutnya	2 bulan	19,8 g	(Stem <i>et al.</i> , 2017)
<i>Hydroxychloroquine retinal toxicity: The bull's eye in the human eye</i>	P, 56 tahun, terapi untuk <i>systemic lupus erythematosus</i>	1	HCQ 200 mg	20 tahun	1460 g	(Lik Au, 2020)
<i>Rapid Hydroxychloroquine</i>	1. P, 68 th, untuk terapi <i>lung adenocarcinoma</i>	Total subjek 6	1. BB 81, dosis 12/ kg 2. BB 78, dosis 13/ kg	1. 21,5 bulan 2. 28 bulan	1. 229 g 2. 755 g	(Leung <i>et al.</i> , 2015)

Judul	Karakteristik Pasien	Besar Sampel	Dosis	Lama Penggunaan	Dosis akumulatif	Referensi
<i>Toxicity in Cancer Therapy</i>	2. P, 65 th, untuk terapi <i>adenocarcinoma of the lung metastatic to the spine and brain</i> 3. P, 77 th, tidak disebutkan jenis kanker 4. P, 66 th, tidak disebutkan jenis kanker	pasien pada penelitian yang mengalami retinopati 4 pasien	3. BB 58, dosis 17/ kg 4. BB 50, dosis 20/ kg	3. 23 bulan 4. 15 bulan	3. 532 g 4. 403 g	
<i>Hydroxychloroquine-induced retinal toxicity in an asymptomatic patient</i>	P, 68 th, tujuan terapi tidak disebutkan	1	200-400 mg/ hari	15 th	>15000 g	(Allard <i>et al.</i> , 2018)
<i>Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in a Caucasian female</i>	P, 71 th, untuk terapi <i>systemic lupus erythematosus</i> dan <i>Sjogren's syndrome</i>	1	400 mg/ hari	20 th	2920 g	(Anand <i>et al.</i> , 2017)
<i>Accelerated onset of retinal toxicity from hydroxychloroquine use concomitant breast cancer therapy</i>	P, 56 th., untuk terapi <i>breast cancer</i>	1	400 mg/ hari	2 th	292 g	Sharma <i>et al.</i> , 2019)

Keterangan P: perempuan, BB: berat badan, th :tahun, kg: kilogram, g: gram, mg: milligram, HCQ: hidroksiklorokuin.

1. Karakteristik subjek

Dari data yang dikumpulkan didapatkan 14 pasien yang akan dianalisis, semua pasien berjenis kelamin wanita, dan rentang usia didominasi usia lanjut (lansia), usia lanjut merupakan usia yang paling banyak dilaporkan pada *case report* yang didapatkan sebesar (11) 78 %, definisi lansia berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) adalah kelompok populasi yang memiliki usia > 60 tahun. Berdasarkan tujuan terapi penggunaan hidroksiklorokuin antara lain digunakan dalam pengobatan *systemic lupus erythematosus* (3) 21.5 %, *rheumatoid arthritis* (4) 28,5 %, kanker (5) 35,7 %.

2. Dosis

Pada umumnya dosis yang disarankan digunakan adalah <5.0 mg/kg/bb. (Marmor *et al.*, 2016). *Drug Information Handbook* menetapkan dosis yang disarankan pada terapi *systemic lupus erythematosus* sebesar 200-400 mg/hari, dan tidak diperkenankan >400 mg/hari, untuk dosis yang disarankan pada pasien *rheumatoid arthritis* pada penggunaan awal disarankan 400-600 mg/hari, ketika kondisi klinik pasien yang diharapkan tercapai dosis dapat diturunkan 50 % yaitu sebesar 200-400 mg/hari, (Aberg *et al.*, 2009) untuk pasien kanker paru-paru dosis yang dianjurkan sebesar 1000 mg/ hari jika dikombinasikan dengan erlotinib 150 mg. (C. Verbaanderd *et al.*, 2017)

Dari data di atas semua pasien *systemic lupus erythematosus* mendapatkan dosis yang sesuai, tidak ada yang penggunaannya melebihi 400 mg/hari, pada pasien *rheumatoid arthritis* mendapatkan dosis yang sesuai dengan dosis yang disarankan tidak ada yang melebihi 600 mg/hari. Pada penggunaan obat kanker paru di atas pasien tidak ada yang melebihi dosis yang disarankan (>1000 mg/hari).

3. Lama penggunaan obat dan akumulasi dosis

Adverse drug reaction merupakan kondisi/kejadian obat yang tidak diharapkan terjadi pada dosis normal. Salah satu *adverse drug reaction* dari penggunaan hidroksiklorokuin adalah retinopati. Retinopati merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan pada retina mata, yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan, untuk mekanisme hidroksiklorokuin dapat menginduksi terjadinya retinopati belum dapat diketahui dengan jelas (Phillips & Chun, 2014).

Lama penggunaan obat dan akumulasi merupakan hal yang sangat diperhatikan dalam memantau terjadinya *adverse drug reaction* pada penggunaan hidroksiklorokuin.

1) Lama Penggunaan

Lama penggunaan merupakan hal yang sangat diperhatikan dalam memantau terjadinya retinopati pada penggunaan hidroksiklorokuin, berdasarkan literatur penggunaan hidroksiklorokuin lebih dari 5 tahun pada dosis normal dapat meningkatkan terjadinya resiko retinopati (Marmor *et al.*, 2016).

Akan tetapi dari data di atas ditemukan pasien dapat mengalami retinopati pada penggunaan hidroksiklorokuin dosis normal dengan waktu penggunaan <5 tahun sebesar 43%, bahkan ada yang melaporkan dalam jangka waktu 2 bulan penggunaan saja pasien dilaporkan mengalami retinopati, pada pasien yang mendapatkan toksisitas retinopati dalam jangka waktu 2 bulan dapat dikatakan toksisitas yang onsetnya sangat cepat. Hal ini disebabkan pada penelitian tersebut peneliti menggunakan *multicolor imaging* dalam pendeteksiannya, *multicolor imaging* merupakan cara *non invasive* yang secara bersama memberikan reflektansi pada 3 individual laser yang menghasilkan sebuah gambaran komposit. Sehingga memungkinkan untuk menganalisis perubahan pada retina pada berbagai level. Akan tetapi laporan kasus mengenai toksisitas retinopati yang

menggunakan *multicolor imaging* pada penggunaan hidrosiklorokuin belum banyak tersedia (Stern *et al.*, 2017). *Multicolor imaging* dapat menjadi pilihan untuk pendeteksian dini toksisitas retinopati,

2) Akumulasi dosis

Akumulasi dosis hidrosiklorokuin merupakan jumlah kumulatif dosis hidrosiklorokuin yang digunakan pasien selama perawatan, perhitungan dosis kumulatif digunakan dengan perhitungan sebagai berikut,

Dosis kumulatif = Dosis Hidrosiklorokuin dalam 1 hari x lama pemakaian (dalam hari). (1)

Akumulasi dosis merupakan hal yang sangat penting dalam menentukan toksisitas retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin, Karena sebuah literatur menunjukkan bahwa pasien yang mengalami toksisitas retinopati terjadi jika dosis tersebut >1000 mg .

Dari data di atas yang penulis dapatkan kelompok pasien yang mengalami toksisitas retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin >1000 g ditemukan sebesar 43 %, jika dibandingkan dengan kelompok pasien yang mengalami retinopati pada dosis <1000 g 57 %, jumlah toksisitas retinopati pada dosis <1000 g ini cukup tinggi, hal ini harus menjadi perhatian tenaga kesehatan bersama bahwa pasien tidak perlu mendapatkan dosis >1000 g untuk mengalami toksisitas retinopati, pada dosis yang lebih kecil toksisitas retinopati mungkin saja dapat terjadi. Hal ini harus menjadi suatu peringatan tenaga kesehatan dalam melakukan monitoring toksisitas yang mungkin terjadi selama terapi. Pasien yang menggunakan hidrosiklorokuin sebaiknya melakukan skrining rutin tahunan mata untuk mendeteksi level retinopati secara dini sehingga langkah pencegahan dapat dilakukan dan kerusakan retina dapat diminimalkan (Marmor *et al.*, 2016).

Penulisan mini literatur dalam bentuk *case series* ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin pada durasi waktu yang lebih singkat dan dosis akumulasi yang lebih kecil, sampai saat ini penulis belum menemukan data yang menerangkan mengapa toksisitas ini dapat terjadi, peneliti menyadari masih terdapat kekurangan pada penulisan artikel ini karena masih sedikitnya subjek yang dicantumkan dan hanya melibatkan jenis kelamin perempuan pada kebanyakan kelompok usia lanjut saja serta kekurangan lainnya penulisan artikel ini masih menggunakan satu *data based* pencarian, untuk lebih memastikan hal tersebut masih diperlukan studi literatur lebih dalam pada populasi yang lebih luas, untuk lebih menggali masalah retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin yang digunakan pada waktu singkat (< 5 tahun) pada dosis normal dan atau pada penggunaan dosis akumulasi yang lebih kecil (<1000 g), sehingga selanjutnya dapat dilakukan pencegahan lebih awal kejadian retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin.

KESIMPULAN

Dari data di atas terdapat pasien yang mengalami retinopati pada penggunaan hidrosiklorokuin pada dosis normal dalam jangka waktu kurang dari 5 tahun, dan ditemukan kejadian retinopati pada penggunaan dosis kumulatif <1000 g. Sehingga disarankan penelitian selanjutnya yang memuat uji klinis dengan strata yang lebih tinggi/ atau penelitian serial kasus pada jumlah subjek yang lebih besar yang melibatkan penggunaan hidrosiklorokuin dengan durasi lebih singkat dan dosis akumulasi yang lebih kecil.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, L.L., Lacy, J.A., Armstrong, C., Goldman, L., Lance, M. (2019). *Drug Information Book 17 th Edition*. American Pharmacist Association.
- Allard, A., Healy, R., Bristow, E., and Hickey, S. (2018). *Hydroxychloroquine-induced retinal toxicity in an asymptomatic patient*. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 57, no. 9, p. 1668.
- Anand, N., Prinzi, R. A., Hoeflerlin, C., Yan, J., and Jain, N. (2018). *Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in a Caucasian female*. *Am. J. Ophthalmol. Case Reports*, vol. 9, pp. 93–95.
- Cavalli, G. *et al.* (2020). *Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study*. *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, no. 6, pp. e325–e331.
- Eldeeb, M., Chan, E. W., and Omar, A. (2018). *Case Report: Hydroxychloroquine Retinopathy*, *Optom. Vis. Sci.*, vol. 95, no. 6, pp. 545–549.
- Latasiewicz, M., Gourier, H., Yusuf, I. H., Luqmani, R., Sharma, S.M., and Downes, S.M. (2017). *Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem*. vol. 31.
- Leung, L.-S. B., Neal, J. W., Wakelee, H. A., Sequist, L. V., and Marmor, M. F. (2015). *Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy*. *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 160, pp. 799-805.e1.
- Lik Au, C. (2020). *Hydroxychloroquine retinal toxicity: The bull's eye in the human eye*.
- Marmor, M. F., Kellner, U., Lai, T. Y. Y., Melles, R. B., Mieler, W. F., and Lum, F. (2016). *Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)*. *Ophthalmology*, vol. 123, no. 6, pp. 1386–1394.
- Melles, R. B. and Marmor, M. F. (2014). *The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy*. *JAMA Ophthalmology*, vol. 132, no. 12. pp. 1453–1460.
- Michaelides, M. (2012). *Retinal Toxicity Associated With Hydroxychloroquine and Chloroquine*. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 1, p. 30.
- Phillips, B. N. and Chun, D. W. (2014). *Hydroxychloroquine retinopathy after short-term therapy*. *Retin. Cases Br. Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 67–69.
- Saurabh, K., Roy, R., Thomas, N.R., and Chowdhury, M. (2018). *Multimodal imaging characteristics of hydroxychloroquine retinopathy*. *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 66, no. 2, p. 324.
- Sharma, A., Maiz, A. M., Tucker, W. R., and Cukras, C. (2019). *Accelerated Onset Of Retinal Toxicity From Hydroxychloroquine Use With Concomitant Breast Cancer Therapy*. *Retin. Cases Brief Rep.*, vol. 13, no. 2, pp. 98–102.
- Stern, E.M., Johnson, J.S., and Mazzulla, D.A. (2017). *Highly Accelerated Onset of Hydroxychloroquine Macular Retinopathy* .
- Verbaanderd, C. *et al.* (2017). *Repurposing drugs in oncology (ReDO) - Chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents*. *Ecancermedicalscience*, vol. 11, pp. 1–35.