
PENGGUNAAN KLOROKUIN PADA INFEKSI VIRUS COVID-19

Oleh
Adieba Warda Hayya
Institut Agama Islam Negeri Kudus
Email: adiebawarda@iainkudus.ac.id

Abstrak

Infeksi yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru yakni severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dengan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) menjadi patogen penyebab utama outbreak penyakit pernapasan. Klorokuin dikabarkan sebagai obat yang potensial bermanfaat untuk SARS-CoV, bahkan penggunaan klorokuin dilaporkan digunakan di berbagai Negara. Penelitian ini menggunakan metode kualitatif, dengan studi literatur dari hasil penelitian yang diakses dari berbagai jurnal elektronik. Analisis data yang digunakan adalah meta-analisis konten melalui prosedur interaktif yang terdiri dari empat tahap: pengumpulan data, kondensasi data, presentasi data, dan kesimpulan. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa klorokuin memiliki efek antiviral yang kuat terhadap virus SARS-CoV pada sel primata. Efek penghambatan ini teramati ketika sel diperlakukan dengan klorokuin baik sebelum maupun sesudah paparan virus, yang menunjukkan bahwa klorokuin memiliki efek pencegahan maupun efek terapi. Namun bukti efikasi dan keamanan penggunaan klorokuin pada COVID-19 sangat terbatas, sehingga penggunaan klorokuin dihentikan didasari pertimbangan manfaat dan risiko yang terjadi.

Kata Kunci: Covid-19 & Klorokuin

PENDAHULUAN

Memasuki tahun 2020, dunia digemparkan dengan merebaknya virus baru yaitu coronavirus jenis baru (SARS-CoV-2) dan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Asalmula virus ini berasal dari Wuhan, Tiongkok. Ditemukan pada Desember tahun 2019, sampai saat ini sudah dipastikan terdapat 65 negara yang telah terjangkit virus saat ini. Salah satu negara yang terkena Covid-19 yaitu negara Indonesia.

Covid di Indonesia dari hari kehari semakin meningkat, pada bulan Maret kasus pasien covid-19 di Indonesia berjumlah dua orang, pada bulan April kasus pasien covid-19 mencapai 10.118 orang, pada bulan Mei kasus pasien covid-19 mencapai 25.773 orang dan pada pertengahan bulan Juni kasus pasien covid-19 mencapai 34.316 orang (Tribun palu, 2020).

Salah satu jenis obat yang pernah digunakan karena potensial bermanfaat untuk SARS-CoV-2 adalah klorokuin. Klorokuin

terbukti memiliki aktivitas SARS-CoV in vitro, beberapa publikasi menunjukkan potensi manfaat klorokuin untuk terapi COVID-19

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode kualitatif, dengan studi literatur dari hasil penelitian yang diakses dari berbagai jurnal elektronik. Analisis data yang digunakan adalah meta-analisis konten melalui prosedur interaktif yang terdiri dari empat tahap: pengumpulan data, kondensasi data, presentasi data, dan kesimpulan .

HASIL DAN PEMBAHASAN**Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19)**

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein

S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang) (Wang, 2020).

Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh desinfektan mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56^oC selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non ionik, formalin, oxidizing agent dan kloroform. Klorheksidin tidak efektif dalam menonaktifkan virus (Wang, 2020; Korsman, 2012).

Patogenesis dan Patofisiologi

Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel inang. Berikut siklus dari coronavirus setelah menemukan sel hostnya serta penentu tropisnya (Wang, 2020). Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim (ACE-2) (angiotensin-converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel, alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus (Fehr, 2015).

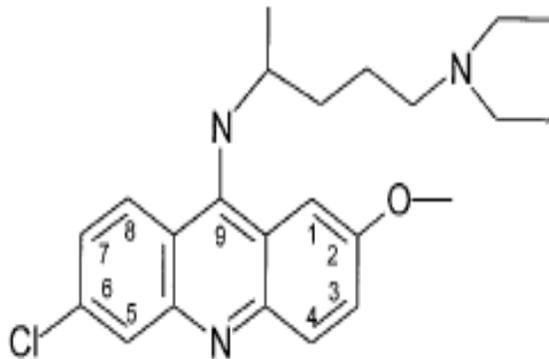
Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel inang. Berikut siklus dari coronavirus setelah menemukan sel hostnya serta penentu tropisnya (Wang, 2020). Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim (ACE-2) (angiotensin-converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel, alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel

endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus (Fehr, 2015).

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke dalam saluran napas atau kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas. Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari (Yuliana, 2020).

Analisis Struktur Klorokuin

Klorokuin telah sejak lama digunakan sebagai antimalaria. Obat ini merupakan pilihan pertama untuk pengobatan dan pencegahan malaria dalam program pemberantasan malaria (Nurhayati, 2008). Namun saat ini klorokuin sudah sangat jarang digunakan karena perkembangan resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin yang telah meluas; selain itu, klorokuin yang digunakan secara tidak tepat, khususnya dosis berlebihan, dapat menyebabkan keracunan akut dan bahkan kematian. Saat ini terdapat turunan klorokuin yakni hidroklorokuin, dengan menambahkan gugus hidroksil pada klorokuin. Berdasarkan data pada hewan, ditemukan bahwa toksisitas hidroklorokuin lebih rendah dibandingkan dengan klorokuin (~40%). (Defaux, 2020) Sampai saat ini, hidroklorokuin masih banyak digunakan untuk terapi penyakit autoimun, seperti *systemic lupus erythematosus* dan rheumatoid arthritis.

Gambar 1. Struktur Klorokuin

Kozicki et al., 2015)

Absorpsi klorokuin melalui saluran cerna relatif lengkap, dapat mencapai 100%. Kadar puncak plasma tercapai 1-3 jam setelah pemberian oral. Obat dengan cepat berdistribusi ke seluruh tubuh, sehingga kadar dalam plasma relatif lebih rendah. Terdapat perbedaan kadar klorokuin dalam berbagai elemen darah. Kadar klorokuin pada eritrosit yang tidak terinfeksi rata-rata 4-5 kali kadar plasma, sedangkan pada eritrosit yang terinfeksi dengan parasit malaria sensitif adalah sekitar 500 kali kadar plasma. Kadar klorokuin dalam leukosit dan trombosit rata-rata 500-1000 kali lebih tinggi dari pada dalam plasma. Sekitar 50% - 70% klorokuin plasma berikatan dengan protein (Nurhayati, 2008).

Klorokuin dimetabolisme dalam hepar menjadi metabolit aktif desetilklorokuin yang juga mempunyai aktivitas anti malaria. Eliminasi klorokuin dan metabolitnya terutama melalui urin, dan sebagian kecil diekskresikan melalui feses. Mekanisme kerja klorokuin terhadap Plasmodium belum begitu jelas, diduga aktivitas klorokuin terjadi di vakuola makanan. Berdasarkan beberapa penelitian ada 3 hipotesis yang berkembang dan dianut sampai sekarang, yaitu :

1. Hipotesis basa lemah

Vakuola makanan parasit bersifat asam. Dengan masuknya klorokuin yang bersifat basa akan meningkatkan pH organel tersebut dan nantinya mengganggu metabolisme parasit, sehingga parasit mati.

2. Hipotesis berikatan dengan DNA parasit

Pada hipotesis ini klorokuin diduga berinterkalasi ke dalam double stranded DNA

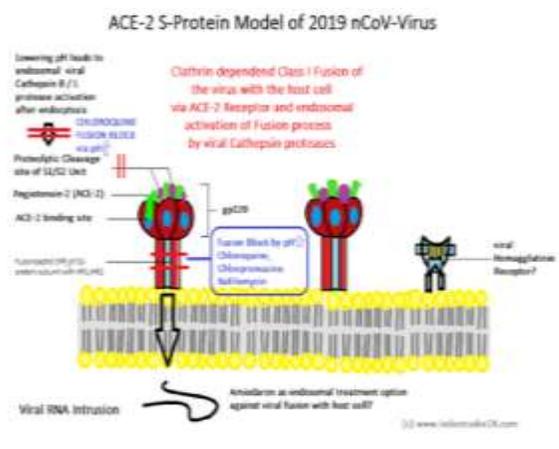
dan menghambat sintesis protein. Teori ini menyatakan bahwa klorokuin mempunyai afinitas tinggi pada bagian tertentu dari genom (poli G dan C). Akumulasi secara selektif pada gen spesifik menyebabkan klorokuin toksik terhadap parasit. Disamping itu interkalasi menyebabkan struktur tiga dimensi dari DNA akan berubah.

3. Hipotesis feriprotoporfirin IX.

Sumber energi parasit berasal dari hemoglobin sel darah merah yang dihancurkan di vakuola makanan. Hemoglobin di dalam vakuola makanan mengalami degradasi menjadi heme yang mengandung feriprotoporfirin IX yang bersifat toksik. Heme mengalami polimerasi oleh malarial cystein proteinase enzyme menjadi hemozoin yang bersifat non toksik. Klorokuin dalam vakuola makanan akan menghambat polimerasi heme sehingga tidak mengalami detoksifikasi (Nurhayati, 2008).

Ternyata klorokuin dan hidroksiklorokuin dapat digunakan juga untuk terapi antiviral. Boelaert *et al.* (2001) melaporkan bahwa klorokuin memiliki efek antiviral yang kuat terhadap virus SARS-CoV pada sel primata. Efek penghambatan ini teramati ketika sel diperlakukan dengan klorokuin baik sebelum maupun sesudah paparan virus, yang menunjukkan bahwa klorokuin memiliki efek pencegahan maupun efek terapi. Selain yang sudah diketahui bahwa klorokuin meningkatkan pH endosomal yang menghambat replikasi virus (Al Bari, 2017), obat ini nampaknya berinteraksi dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) selular. Hal ini menyebabkan penghambatan terhadap ikatan virus dengan reseptor, sehingga dapat mencegah infeksi maupun penyebaran virus SARS-CoV pada konsentrasi yang dapat menyebabkan gejala klinis. Pada pandemik SARS-CoV2 di China, klorokuin telah digunakan dengan dosis 500 mg untuk dewasa, 2 kali sehari, lama terapi ≤ 10 hari (Accapezzato *et al.*, 2005).

Gambar 2. Model yang menggambarkan mekanisme klorokuin sebagai antiviral pada virus SARS-CoV2. Yang pertama mengikat reseptor seluar ACE2 yang merupakan tempat ikatan virus, dan meningkatkan pH endosome sehingga menghambat replikasi virus



Mekanisme kerja klorokuin secara molekuler belum dapat dipahami dengan jelas. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, klorokuin dan hidroklorokuin diduga dapat menghambat coronavirus dengan melalui serangkaian mekanisme. Pertama, baik klorokuin maupun hidroklorokuin dapat mengubah pH pada permukaan membran sel sehingga dapat menghambat bersatunya ('fusion') virus tersebut dengan membran sel, dan imunomodulasi pelepasan sitokin.

Kedua, klorokuin dapat menghambat quinone reductase 2 yang memiliki peran penting dalam pembentukan asam sialic; asam tersebut ditemukan pada protein sel transmembran yang merupakan komponen penting ikatan virus dan reseptor.

Ketiga, klorokuin dapat menghambat proses glikosilasi protein virus dan sekaligus juga dapat memengaruhi proses glikosilasi reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang diduga merupakan mediator masuknya virus.^{28–31} Wang et al. (2020) melakukan uji invitro terhadap beberapa obat untuk melawan SARS-CoV-2, termasuk klorokuin.

Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa klorokuin berfungsi pada tahap entry maupun post-entry infeksi SARS-CoV-2 pada sel Vero E6.28 Aktivitas antivirus klorokuin—yang ditunjukkan dengan 50% maximal effective concentration (EC50)—untuk melawan SARSCoV-2 pada sel Vero E6 cells adalah sebesar 1,13 μM . Selain EC50, penelitian tersebut jugamelaporkan nilai beberapa parameter antara lain: cytotoxic concentration 50% (CC50) $\geq 100 \text{ Mm}$; selectivity index (SI)=88,50; dan EC90=6,90 μM .28 EC50 merupakan suatu parameter yang digunakan untuk mengamati potensi suatu obat untuk indikasi tertentu, dalam hal ini adalah konsentrasi obat yang dapat menghasilkan 50% hambatan replikasi virus.

Pada umumnya, selain melaporkan nilai EC50, suatu penelitian in-vitro juga akan melaporkan nilai inhibitory concentration 50% (IC50), nilai cytotoxic concentration 50% (CC50), dan nilai selectivity index (SI). Nilai IC50 mengindikasikan besar konsentrasi suatu obat, dalam hal ini adalah antivirus, yang dibutuhkan untuk mengurangi sebanyak 50% dari jumlah sel yang terinfeksi virus. Sebaliknya, nilai CC50 menggambarkan besar konsentrasi obat yang telah terbukti dapat “membunuh” atau “menghancurkan” setengah dari sel yang tidak terinfeksi.

Terakhir, nilai SI menggambarkan rasio antara nilai aktivitas antivirus (AVA value) terhadap nilai sitotoksitas (TOX value) suatu obat. Nilai SI yang lebih tinggi, secara teori, mengindikasikan penggunaan suatu obat semakin efektif dan aman untuk suatu infeksi virus tertentu.³² Nilai EC90 klorokuin yang dibutuhkan untuk SARS-CoV-2 diperkirakan dapat dicapai dengan pemberian klorokuin 500 mg sebagaimana diberikan untuk pasien dengan rheumatoid arthritis.

Penelitian selanjutnya oleh Liu et al. (2020) membandingkan aktivitas antivirus klorokuin versus hidroklorokuin terhadap SARS-CoV-2. Kurva dosis-respons kedua obat tersebut ditentukan dengan menggunakan empat multiplicities of infection (MOIs) yang

berbeda (0,01; 0,02; 0,2 dan 0,8); EC50 klorokuin (2,71; 3,81; 7,14; dan 7,36 μM) lebih rendah dibandingkan hidrosiklorokuin (4,51; 4,06; 17,31; dan 12,96 μM). Data ini menunjukkan bahwa hidrosiklorokuin tampaknya memiliki aktivitas anti- SARS-CoV-2 yang lebih rendah dibandingkan dengan klorokuin.

Namun, penelitian Yao et al. (2020) menunjukkan bahwa hidrosiklorokuin (EC50=0,72 μM) terlihat lebih poten dibandingkan klorokuin (EC50=5,47 μM). Penyebab dari perbedaan hasil antara kedua penelitian tersebut tidak diketahui secara pasti. Terlepas dari perbedaan hasil yang ditemukan pada kedua penelitian tersebut, secara in-vitro, klorokuin maupun hidrosiklorokuin memiliki aktivitas antiSARS-CoV-2 yang baik.

Efek antivirus klorokuin yang diujikan pada kultur sel primata (Vero E6) yang diinfeksi virus SARS-Cov memperlihatkan bahwa klorokuin efektif mengurangi jumlah sel yang terinfeksi.³ Klorokuin dengan konsentrasi 0.1–1 μM mengurangi infeksi sebesar 50%, konsentrasi 33–100 μM mengurangi infeksi sampai dengan

90– 94%. Uji invitro efek klorokuin pada kultur yang sel Vero E6 yang diinfeksi virus SARS-Cov2 dipublikasikan dalam bentuk research letter.⁴

Klorokuin dilaporkan dapat menghambat perbanyakan virus SARS-Cov2 pada konsentrasi yang dapat dicapai dengan dosis standar yang digunakan pada manusia. EC90 klorokuin terhadap SARS-Cov2 pada kultur sel Vero E6 adalah 6.90 μM .⁴

Sampai saat ini belum ada publikasi mengenai penggunaan, efikasi dan keamanan dari klorokuin pada COVID 19. Bahkan publikasi yang mendukung manfaat dari klorokuin ataupun hidrosiklorokuin telah dicabut dari publikasi. Diperlukan kehati-hatian dengan melakukan tes darah untuk memantau adanya anemia, trombositopenia, leukopenia serta gangguan serum elektrolit dan/atau disfungsi hati dan ginjal. Juga direkomendasikan elektrokardiografi rutin untuk memantau kemungkinan terjadi

perpanjangan interval QT atau bradikardia, serta anamnesis pasien untuk mengetahui potensi gangguan visual dan/atau mental.

BPOM melaporkan dari 213 kasus yang mendapatkan hidrosiklorokuin atau klorokuin diketahui 28.2 persen terjadi gangguan ritme jantung berupa perpanjangan interval QT. Pencabutan izin penggunaan klorokuin dan hidrosiklorokuin untuk pasien COVID-19 dikarekan penghentian uji klinik kedua dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). WHO menghentikan uji klinik solidarity trial karena menilai hidrosiklorokuin lebih besar risikonya daripada manfaat.

PENUTUP

Kesimpulan

Klorokuin memiliki efek antiviral yang kuat terhadap virus SARS-CoV pada sel primata. Efek penghambatan ini teramati ketika sel diperlakukan dengan klorokuin baik sebelum maupun sesudah paparan virus, yang menunjukkan bahwa klorokuin memiliki efek pencegahan maupun efek terapi. Namun bukti efikasi dan keamanan penggunaan klorokuin pada COVID-19 sangat terbatas, sehingga penggunaan klorokuin dihentikan didasari pertimbangan manfaat dan risiko yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Accapezzato Det al.2005. Chloroquine enhances human CD8 + T cell responses against soluble antigens in vivo. *J Exp Med* 202: 817– 828
- [2] Al-Bari MA. 2015. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother* 70: 1608– 1621.
- [3] Alexandre et al. 2020. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Therapies* 23: 1-16
- [4] Boelaert JR, et al.2001). The additive in vitro anti-HIV-1 effect of chloroquine, when combined with zidovudine and hydroxyurea. *Biochem Pharmacol* 61: 1531– 1535.

- [5] Cooper RG, Magwere T. 2008. Chloroquine: Novel uses & manifestations. *Indian J Med Res.*127(4):305-316.
- [6] Devaux CA, Rolain JM, 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;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.1059368
- [7] Fehr, A. R. Perlman, S. 2015. Coronavirus: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Method Mol Biol* 1282: 1-5.
- [8] Huang et al. 2020. Clinic Features of patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *J. Chemistry* 5: 1-6.
- [9] Kapoor, K. M dan Aanandita Kapoor. 2020. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv*14 (1): 1-17
- [10] Korsman, S.N.J et al. 2020. *Virology Chins.* Churchill Livingston Elsevier 12: 113-117
- [11] Kozicki et al. 2015. An attenuated total reflection (ATR) and Ramanspectroscopic investigation into the effects of chloroquine on Plasmodium falciparum-infected red blood cells. *Analyst* 140: 2236-2248.
- [12] Macfarlane D. E. dan Manzel L. 1998. Antagonism of Immunostimulatory CpG-Oligodeoxynucleotides by Quinacrine, Compounds Chloroquine, and Structurally Related. *J Immunol* 160:1122-1131.
- [13] Nurhayati. 2008. Metode penentuan Resistensi Plasmodium vivax terhadap Klorokuin. *Majalah Kedokteran Andalas* 32 (2): 116-127.
- [14] Rajapakse et al. 2009. Synthesis, Characterization, and in vitro Antimalarial and Antitumor Activity of New Ruthenium(II) Complexes of Chloroquine. *Inorganic Chemistry* 48 (3):1122-1131.
- [15] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* 2005, 2:69
- [16] Wang, Z. 2020. A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and
- [17] Yuliana. 2020. Corona Virus Diseases 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan