



# Penggunaan *Hydroxychloroquine* dalam Tatalaksana Covid-19

**Esther Kristiningrum**

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit *coronavirus* 2019 (Covid-19) telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. Saat ini berbagai obat telah diteliti dalam upaya mengobati dan mencegah penularan virus tersebut, salah satunya adalah *hydroxychloroquine* yang selama ini dikenal sebagai obat antimalaria dan obat penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik. Selain efek imunomodulasi, studi *in vitro* menunjukkan bahwa *hydroxychloroquine* juga memiliki efek antivirus, namun studi pada pasien Covid-19 hasilnya bervariasi dalam hal perbaikan *outcome*. Saat ini pada kondisi pandemi, *hydroxychloroquine* secara darurat bisa digunakan terbatas dalam pengawasan ketat oleh dokter untuk pengobatan pasien Covid-19 dewasa dan remaja yang memiliki berat badan 50 kg atau lebih dan dirawat di rumah sakit.

**Kata kunci:** Covid-19, *hydroxychloroquine*

## ABSTRACT

The 2019 coronavirus disease (Covid-19) has spread rapidly throughout the world. Various drugs have been studied for treating and preventing virus transmission, including hydroxychloroquine, known as antimalarial and an autoimmune disease drug such as systemic lupus erythematosus. In addition to an immunomodulating effect, *in vitro* studies have shown that hydroxychloroquine also has antiviral effects, but studies on Covid-19 patients have shown mixed results. Currently, in pandemic conditions, hydroxychloroquine can be limitedly used for emergency under close medical supervision for treating adults and adolescents weighed 50 kg or more with Covid-19 in a hospital setting. **Esther Kristiningrum. Hydroxychloroquine for Covid-19 Treatment**

**Keywords:** Covid-19, hydroxychloroquine

## PENDAHULUAN

Penyakit *coronavirus* 2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh *coronavirus* baru, yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dilaporkan pertama kali di Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok, pada 15 Desember 2019. Sejak itu, virus tersebut menyebar dengan cepat ke seluruh dunia dan saat ini sudah mengenai lebih dari 200 negara dengan dampak medis dan ekonomi yang besar. Pada 12 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengumumkan Covid-19 sebagai pandemi. Untuk mengatasi krisis kesehatan masyarakat di seluruh dunia ini, berbagai obat telah diteliti dalam upaya mengobati dan mencegah penularan virus tersebut.<sup>1,2</sup>

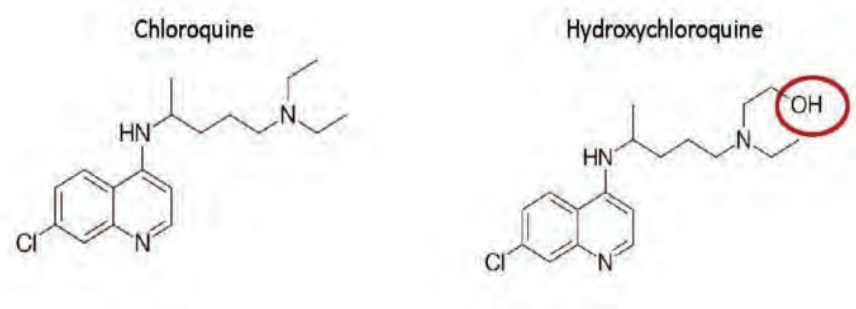
Obat golongan *4-aminoquinolone* seperti *chloroquine* (CQ) dan derivatnya, *hydroxychloroquine* (HCQ), secara cepat diidentifikasi sebagai kandidat obat yang

potensial mengingat CQ memiliki aktivitas antivirus terhadap *Middle East respiratory syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) *in vitro*.<sup>3</sup> Penelitian *in vitro* juga telah mengonfirmasi aktivitas antivirus *chloroquine* dan *hydroxychloroquine* terhadap SARS-CoV-2<sup>4</sup> dan penelitian juga telah melaporkan efek sinergistik HCQ dengan

*azithromycin* terhadap SARS-CoV-2.<sup>5</sup> Dengan demikian, obat-obat tersebut dianggap berpotensi untuk terapi Covid-19.<sup>6</sup>

## HYDROXYCHLOROQUINE

*Chloroquine* (CQ) pertama kali disintesis pada tahun 1934 dan telah diresepkan secara luas untuk pencegahan dan terapi malaria



**Gambar 1.** Struktur molekul *chloroquine* dan *hydroxychloroquine*

(Sumber: <https://missouri-poisoncenter.org/chloroquine-hydroxychloroquine/>)

**Alamat Korespondensi** email: [esther.kristiningrum@kalbe.co.id](mailto:esther.kristiningrum@kalbe.co.id)



serta terapi penyakit autoimun seperti artritis reumatoid dan lupus eritematosus sistemik.<sup>7</sup> *Hydroxychloroquine* (HCQ) mulai dikenal pada tahun 1955 dan lebih disukai karena profil keamanannya yang lebih unggul dibanding CQ.<sup>7</sup> Selain untuk terapi malaria, HCQ juga digunakan untuk terapi sindrom lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, *juvenile idiopathic arthritis*, serta penyakit autoimun lainnya seperti sindrom antifosfolipid dan sindrom Sjögren primer.<sup>7</sup> Kedua obat tersebut juga telah menunjukkan aktivitas terapi atau efek imunomodulasi pada penyakit amebiasis, HIV/AIDS, dan beberapa kanker.<sup>2,7</sup> Namun, oleh BPOM saat ini HCQ hanya disetujui untuk terapi sindrom lupus eritematosus.<sup>8</sup>

**Profil Farmakologi HCQ**

HCQ merupakan basa lemah, dan sebagai antimalaria, HCQ berakumulasi dalam vesikel asam parasit, meningkatkan pH serta menghambat polimerisasi *heme* menjadi hemozoin sehingga menyebabkan kematian parasit karena *heme* bersifat toksik terhadap parasit.<sup>9</sup>

Pada penyakit autoimun, HCQ menghambat aktivasi presentasi antigen dan menghambat produksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IFN $\alpha$ , dan TNF $\alpha$ .<sup>7,10</sup> HCQ juga merupakan salah satu DMARD (*Disease-modifying Anti-Rheumatic Drug*) yang memiliki efek imunomodulasi yang dapat mencegah *flare* penyakit dan meningkatkan *survival* jangka panjang pada pasien lupus.<sup>7</sup>

Konsentrasi plasma puncak HCQ tercapai dalam 3-4 jam.<sup>2,9</sup> HCQ memiliki waktu paruh terminal dan eliminasi yang panjang, masing-masing 22 hari dan 20-60 hari.<sup>2</sup> Dalam urin, HCQ terdeteksi hingga 3 bulan sejak konsumsi dosis terakhir dengan sekitar 10% obat diekskresikan sebagai obat asal.<sup>2,9</sup>

**Profil Keamanan HCQ**

HCQ relatif dapat ditoleransi dengan baik, dengan efek samping paling sering adalah gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare, terutama pada dosis  $\geq 400$  mg/hari yang diberikan saat perut kosong.<sup>11,12</sup> Sebuah studi<sup>13</sup> menunjukkan hingga 50% pasien yang mendapat HCQ mengalami gangguan gastrointestinal, yang tampaknya tergantung dosis dan paling sering pada *loading dose* 800 mg atau lebih. Pada pasien

penyakit reumatik, dosis maksimal HCQ 400 mg/hari (atau sekitar 5 mg/kg) dapat ditoleransi dengan sangat baik.<sup>12</sup>

HCQ dapat diberikan pada dewasa dan anak semua usia, dan relatif aman digunakan oleh ibu hamil atau menyusui.<sup>12</sup> HCQ mengontrol aktivitas penyakit autoimun selama kehamilan tanpa efek fetotoksik atau embriotoksik,<sup>7</sup> sehingga panduan ACR<sup>14</sup> merekomendasikan semua pasien lupus yang hamil untuk tetap minum HCQ. Namun meskipun demikian, terapi HCQ memerlukan perhatian atas beberapa risiko berikut ini:

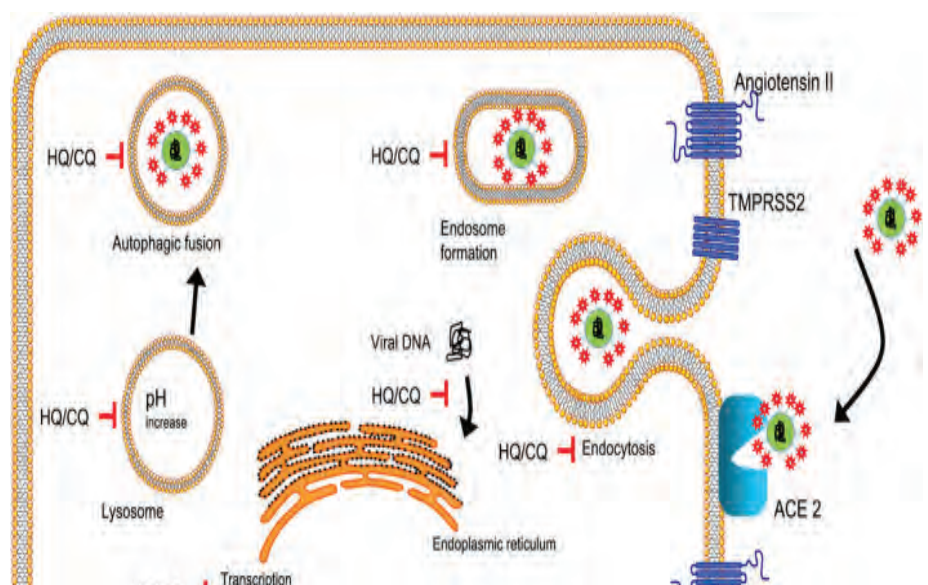
- Kardiomiopati dan pemanjangan interval QT yang dapat menyebabkan risiko aritmia ventrikular.<sup>9</sup> Pemanjangan interval QT pada penggunaan HCQ dapat dieksaserbasi jika digunakan bersama obat-obatan yang berpotensi memperpanjang interval QT seperti *digoxin*, antiepilepsi, antasida, *cyclosporine*, *amiodarone*, *azithromycin*, *moxifloxacin*, insulin, obat antidiabetik oral, *tamoxifen*, dan *praziquantel*.<sup>2</sup> Namun, pemantauan EKG bukan bagian dari praktik standar terapi malaria atau reumatologi jika digunakan sebagai monoterapi.<sup>2</sup> Studi pada pasien Covid-19<sup>15</sup> menunjukkan bahwa terapi HCQ jangka pendek aman dan tidak dikaitkan dengan kelainan irama jantung berat jika di bawah pengawasan yang tepat, termasuk skrining EKG pasien sebelum memulai terapi HCQ dan EKG

ulang selama terapi HCQ.

- Kerusakan retina (retinopati) berat dan ireversibel yang dikaitkan dengan dosis tinggi ( $>5$  mg/kg) dan jangka panjang ( $>5$  tahun).<sup>2</sup> Faktor risiko lain meliputi filtrasi glomerulus subnormal, penggunaan bersama *tamoxifen citrate* atau disertai penyakit makula mata.<sup>9</sup> Retinopati bukan masalah utama pada penggunaan jangka pendek seperti pada pasien Covid-19.<sup>11</sup>
- Perburukan psoriasis dan porfiria sehingga harus mempertimbangkan manfaat dan risikonya pada pasien dengan kondisi tersebut.<sup>2,9</sup>
- Miopati proksimal dan neuropati, sehingga perlu penilaian kekuatan otot dan refleks tendon dalam secara berkala pada pasien dengan terapi HCQ jangka panjang.<sup>2,9</sup>
- Efek samping lain penggunaan akut HCQ meliputi hipoglikemia, neurotoksisitas berupa tinitus, nyeri kepala, dan perubahan *mood*; serta anemia hemolitik pada individu defisiensi G6PD.<sup>2,9</sup> HCQ juga dapat menyebabkan fotosensitivitas, ruam kulit, pruritus, dan perubahan warna kulit.<sup>9,11</sup>

**HCQ DALAM TATALAKSANA COVID-19**

HCQ telah digunakan dalam terapi Covid-19 baik sendiri atau dikombinasi dengan *azithromycin* berdasarkan efek imunomodulasi dan antivirusnya.<sup>16</sup> Secara keseluruhan, HCQ mampu memengaruhi beberapa jalur seluler



Gambar 2. Mekanisme kerja *hydroxychloroquine* pada Covid-19<sup>17</sup>



dan oleh karena itu, mempunyai beberapa mekanisme kerja terhadap SARS-CoV-2.<sup>2</sup> Studi *in vitro*<sup>4</sup> menunjukkan bahwa HCQ memiliki efek antivirus dan dianggap dapat mencegah ARDS terkait Covid-19.<sup>1</sup>

Mekanisme HCQ sebagai antivirus adalah menghambat tahap replikasi SARS-CoV-2 yang tergantung pH, berperan sebagai imunomodulator yang menghambat produksi IL-6 dan TNF-, menghambat autofagi dengan mengganggu fusi autofagosom ke lisosom, serta menghambat aktivasi p38 MAPK.<sup>17</sup> HCQ juga berperan sebagai imunomodulator antitumor yang mengganti makrofag dari fenotip M2 ke *tumour-killing M1*, sehingga menurunkan infiltrasi immunosupresif dan meningkatkan imunitas sel T antitumor.<sup>17</sup>

Berdasarkan studi, SARS-CoV-2 diyakini memasuki sel dengan mengikat reseptor ACE-2.<sup>2</sup> Efek anti-SARS-CoV-2 dari HCQ *in vitro* juga dikaitkan dengan defisit glikosilasi reseptor permukaan sel virus, *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), yang dapat mengganggu masuknya virus yang dimediasi endosom yang bergantung pada pH.<sup>2,11</sup> HCQ juga memiliki efek imunomodulasi melalui penurunan produksi sitokin dan penghambatan autofagi serta fungsi lisosom dan endosom pada sel inang.<sup>11</sup>

HCQ juga dapat masuk ke dalam endosom dan lisosom yang menyebabkan peningkatan pH kompartemen intraseluler, padahal organel ini secara normal memerlukan lingkungan asam untuk homeostasis. Peningkatan pH tersebut menyebabkan disfungsi yang mengakibatkan degradasi protein defektif, endositosis, dan eksositosis yang diperlukan untuk infeksi, replikasi, dan penyebaran virus.<sup>2</sup>

#### Studi HCQ pada Covid-19

Studi pendahuluan dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan HCQ dalam terapi pasien Covid-19 derajat sedang; dilakukan secara acak dengan kontrol pada 30 pasien terkonfirmasi Covid-19 yang belum pernah diterapi.<sup>18</sup> Kelompok HCQ mendapat HCQ 2 x 200 mg per hari selama 5 hari ditambah terapi konvensional (antivirus dan antibakteri tak spesifik, dan imunoglobulin dengan atau tanpa *corticosteroid*), sedangkan kelompok kontrol hanya mendapat terapi konvensional. Hasilnya menunjukkan bahwa *outcome* pasien tidak berbeda bermakna dengan atau tanpa

pemberian HCQ dalam hal konversi asam nukleat SARS-Cov-2 dari usap faring menjadi negatif pada hari ke-7, median durasi sejak dirawat di rumah sakit hingga konversi asam nukleat virus menjadi negatif, median waktu untuk normalisasi suhu tubuh, perbaikan radiologis, klirens virus, serta efek samping diare dan fungsi hati abnormal.<sup>18</sup>

Studi label terbuka (n=36) di Méditerranée Infection University Hospital Institute di Marseille, Perancis<sup>19</sup> melaporkan perbaikan klirens SARS-CoV-2 pada pasien yang mendapat HCQ dibandingkan kontrol yang mendapat perawatan suportif standar. HCQ diberikan dengan dosis 200 mg setiap 8 jam (total 600 mg sehari) selama 10 hari. Dari 20 pasien di kelompok HCQ, 6 pasien juga mendapatkan *azithromycin* 500 mg pada hari ke-1 diikuti dengan 250 mg/hari selama 4 hari. Klirens virus yang diukur dengan usap nasofaring pada hari ke-6 adalah 70% untuk kelompok HCQ vs 12,5% untuk kelompok kontrol (p=0,001). Penambahan *azithromycin* ke HCQ pada 6 pasien menghasilkan perbaikan klirens virus (100%) dibandingkan monoterapi HCQ (57%). Studi ini adalah studi kecil dengan karakteristik pasien yang tidak jelas dan dengan eksklusi 6 kasus dari kelompok terapi yang dianalisis karena kebutuhan eskalasi perawatan. Juga tidak ada usap nasofaring berulang atau tindak lanjut untuk memastikan eradikasi virus sepenuhnya.<sup>19</sup>

Hasil studi acak, label terbuka, multisenter, pada 150 pasien Covid-19 dewasa yang diberi penambahan HCQ 1200 mg/hari selama 3 hari, dilanjutkan dengan 800 mg/hari selama 2-3 minggu pada perawatan standar tidak menghasilkan perbedaan bermakna konversi negatif SARS-CoV-2 di hari ke-4, 7, 10, 14, 21, atau 28 dibandingkan dengan hanya perawatan standar pada pasien Covid-19 ringan hingga sedang.<sup>20</sup> Gejala klinis lebih cepat reda pada pasien yang mendapat HCQ, yang didalilkan oleh penulis terjadi melalui efek antiinflamasi dan pemulihan limfopenia. Tidak ada masalah keamanan yang dilaporkan dalam studi HCQ dosis tinggi ini; diare dilaporkan pada sekitar 10% pasien.<sup>20</sup>

Satu studi yang mendukung manfaat HCQ menganalisis 550 pasien Covid-19 kritis yang memerlukan ventilasi mekanik di Tongji Hospital, Wuhan, Tiongkok.<sup>21</sup> Pada studi ini, 48 pasien diberi tambahan terapi

HCQ oral (200 mg, 2 kali sehari selama 7-10 hari) selain terapi standar obat antivirus dan antibiotik. Tingkat mortalitas kelompok HCQ 18,8% vs 47,4% pada kelompok non-HCQ (p<0,001). Lama perawatan di rumah sakit sebanding antara kedua kelompok, tetapi HCQ menunjukkan peningkatan lama hidup. Uji laboratorium menunjukkan bahwa terapi HCQ secara bermakna menurunkan kadar IL-6 plasma, dan jika terapi HCQ dihentikan, kadar IL-6 kembali meningkat ke kadar kelompok kontrol. Namun, studi ini bersifat retrospektif dan sampel kelompok terapi kecil.<sup>21</sup>

Studi *cohort* retrospektif multisenter telah dilakukan pada 1.438 pasien rawat di rumah sakit di New York yang dikategorikan ke dalam 4 kelompok terapi selama perawatan, yaitu HCQ dengan *azithromycin*, HCQ saja, *azithromycin* saja, dan tidak ketiganya. Setelah penyesuaian demografik, rumah sakit spesifik, kondisi sebelumnya, dan keparahan penyakit, hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan mortalitas antara keempat kelompok terapi.<sup>22</sup>

#### Rekomendasi Penggunaan HCQ dalam Tatalaksana Covid-19

Saat artikel ini ditulis, menurut BPOM, HCQ tetap bisa digunakan secara terbatas untuk penggunaan darurat dalam pengawasan ketat oleh dokter pada kondisi pandemi untuk pengobatan pasien Covid-19 dewasa dan remaja yang memiliki berat badan 50 kg atau lebih dan dirawat di rumah sakit.<sup>23</sup> Dosis dan durasi optimal untuk terapi Covid-19 belum diketahui. Dosis yang disarankan oleh BPOM untuk mengobati pasien dewasa dan remaja dengan Covid-19 adalah 800 mg pada hari pertama dan 400 mg per hari pada hari selanjutnya hingga empat sampai tujuh hari berdasarkan evaluasi klinis.<sup>23</sup> Dosis dan durasi yang disarankan akan diperbarui apabila sudah ada uji klinik yang disetujui.<sup>23</sup>

Menurut Pedoman Tatalaksana Covid-19 edisi kedua yang diterbitkan pada Agustus 2020,<sup>24</sup> HCQ dapat diberikan dengan dosis 400 mg/hari selama 5-7 hari pada pasien Covid-19 derajat ringan jika dirawat di rumah sakit, 400 mg sebanyak 2 kali sehari pada hari pertama dilanjutkan 400 mg/hari selama 5-7 hari untuk derajat sedang, dan 400 mg/hari selama 5 hari dengan kontrol EKG setiap 3 hari untuk derajat berat dan kritis. Pemberian HCQ dan *azithromycin* secara bersamaan pada beberapa kasus dapat menyebabkan interval



QT memanjang, sehingga perlu pemeriksaan EKG sebelum pemberian dan selanjutnya dilakukan serial.<sup>24</sup>

#### SIMPULAN

*Hydroxychloroquine* (HCQ) merupakan obat yang telah lama dikenal sebagai antimalaria dan untuk beberapa jenis penyakit autoimun.

Berbagai studi telah dan sedang meneliti HCQ untuk pengobatan Covid-19, namun hasilnya bervariasi dalam hal efektivitas dan keamanannya terkait pemanjangan interval QT. Saat ini BPOM secara terbatas memperbolehkan HCQ untuk penggunaan darurat dengan pengawasan ketat oleh dokter pada kondisi pandemi untuk pengobatan

pasien Covid-19 dewasa dan remaja yang memiliki berat badan 50 kg atau lebih dan dirawat di rumah sakit, dengan dosis 800 mg pada hari pertama dilanjutkan 400 mg per hari hingga empat sampai tujuh hari berdasarkan evaluasi klinis.

#### DAFTAR PUSTAKA:

- Hussain N, Chung E, Heyl JJ, Hussain B, Oh MC, Pinon C, et al. A Meta-analysis on the effects of hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus* 2020;12(8): e10005. doi:10.7759/cureus.10005
- 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). *OFID* 2020;7(4). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa130>
- Dyall J, Gross R, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Hensley LE, et al. Middle east respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs* 2017;77(18):1935-66. doi: 10.1007/s40265-017-0830-1
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.*2020;6:16.
- Andreani J, Bideau ML, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020;145:104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infection* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
- Schrezenmeier E, Dörner T, et al. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(3):155-66.
- Hyloquin tablet salut selaput 200 mg [Internet]. 2020 [cited 2020 May 27]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/obat-baru/hyloquin-tablet-salut-selaput-200-mg>
- PLAQUENIL® Hydroxychloroquine sulfate tablets, USP [Internet]. 2020 [cited 2020 May 27]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf)
- Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. *Internat J Antimicrob Agents* 2020;56: 106101
- Littlejohn E. Hydroxychloroquine use in the COVID-19 patient. *Cleveland Clin J Med* 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc011
- Medicines for the prevention of malaria while traveling hydroxychloroquine (Plaquenil™) [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/fsp/drugs/Hydroxychloroquine.pdf>
- Furst DE, Lindsley H, Baethge B, Botstein GR, Caldwell J, Dietz F, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999;42:357-65.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MBE, Lockshin MD, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72(4):529-56. DOI 10.1002/art.4119
- Gasperetti A, Biffi M, Duru F, Schiavone M, Ziacchi M, Mitacchione G, et al. Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings. *Europace*. 2020. doi:10.1093/europace/ea21
- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Deewang D, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 97: 396–403.
- Cirino G, Ahluwalia A. The many mechanisms of action of Chloroquine-to use or not to use (in COVID-19) that is the question. *Br J Pharmacol.* 2020;177:3361-2.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Liu Q, Xia L, et al. A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients With Moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49(2):215-9.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Internat J Antimicrobial Agents*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849
- Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci* 2020; 1-7. doi:10.1007/s11427-020-1732-2
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020; May 11. doi:10.1001/jama.2020.8630
- BPOM. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of hydroxychloroquine sulfate for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients. 2020.
- Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. Pedomana Tatalaksana Covid-19, edisi 2. Jakarta; 2020.