

Efek Samping Penggunaan Hidroksiklorokuin Dalam Terapi Kasus Covid-19

Eva Yulyasti¹, Listiana Masyita Dewi^{2*}

¹Kedokteran Umum/Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Kedokteran Umum/Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: lmd123@ums.ac.id

Abstrak (Times New Roman 11, spasi 1)

Keywords:

Efek Samping;
Hidroksiklorokuin;
SARS-CoV-2; Covid-19;
Coronavirus

Hasil studi *in vitro* menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin lebih baik dalam mengobati Covid-19. Pada beberapa artikel menyebutkan efek samping yang berbeda-beda, sehingga akan dilakukan analisis guna mengetahui efek yang paling sering terjadi. Review ini bertujuan untuk menganalisis artikel yang menyatakan adanya efek samping yang sering ditimbulkan akibat penggunaan hidroksiklorokuin dalam tatalaksana Covid-19. Sejumlah 10 artikel didapatkan setelah screening. Terdapat beberapa efek yang sering ditimbulkan akibat penggunaan hidroksiklorokuin pada pasien Covid-19. Hidroksiklorokuin tidak memberikan manfaat terhadap terapi Covid19 dan timbul efek samping selama terapi. Efek samping yang paling sering ditimbulkannya adalah gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare) dan jantung (aritmia, perpanjangan gelombang QT).

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus corona jenis baru, yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) [1]. *Corona Virus Disease 2019* (Covid-19) telah menjadi pandemi global semenjak 11 Maret 2020 (Agung, 2020). Sebanyak 215 negara telah terjangkit SARS-CoV-2. Total pasien terinfeksi Covid-19 yaitu 34.396.222 jiwa pada 03 Oktober 2020. Pasien meninggal dunia sebanyak 1.024.675 jiwa (3,0%) [2].

National Health Commission (NHC) China meneliti beberapa obat yang memiliki potensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2. Salah satu obat yang direkomendasikan NHC yaitu hidroksiklorokuin. Hidroksiklorokuin adalah obat golongan 4-aminoquinoline. Obat ini diindikasikan sebagai profilaksis dan pengobatan malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. falciparum* tanpa komplikasi. Indikasi lain obat ini untuk pengobatan rheumatoid

arthritis, lupus eritematosus diskoid kronis, dan lupus eritematosus sistemik [3]. Obat hidroksiklorokuin menjadi alternatif terapi Covid-19 selain klorokuin. Hasil studi *in vitro* menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin lebih baik dalam mengobati Covid-19. Hidroksiklorokuin dapat menghambat infeksi virus dengan menghambat pH endosomal dan berinteraksi dengan reseptor SARS-CoV-2. Pemberian sesuai dosis anjuran memiliki potensi tiga kali lipat dibandingkan dengan klorokuin [1].

Akan tetapi dalam perjalanan terapi Covid-19 menggunakan hidroksiklorokuin ditemukan beberapa efek samping yang ditimbulkan. Efek samping yang timbul berbeda-beda pada setiap artikel, sehingga akan dilakukan analisis guna mengetahui efek yang paling sering terjadi.

2. METODE

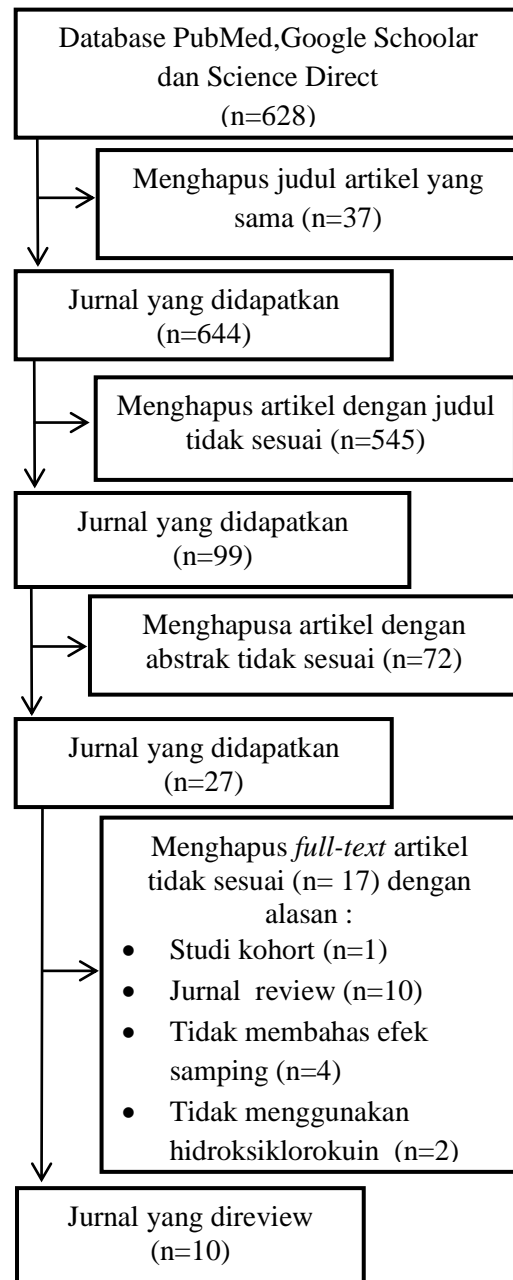
Penelitian ini menggunakan desain penelitian systematic review. Pencarian sumber pustaka dilakukan pada bulan

Desember 2020. Sampel penelitian ini adalah artikel penelitian yang diperoleh dengan pencarian online pada database Pubmed, Google Scholar, Science Direct. Pencarian dengan menggunakan kata kunci ("Adverse effects" or "side effects") AND (Hidroksiklorokuin or Hidroxychloroquine or "hidroxychloroquine sulfat") AND ("Covid-19" or "2019 novel coronavirus disease" or "SARS-CoV-2 infection or coronavirus disease 2019" or "2019-nCoV disease").

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran peneliti mendapatkan 682 artikel yang kemudian akan diproses pada tahap penyaringan yaitu :

- a. Menghapus judul artikel yang ganda (n=37)
- b. Menghapus artikel dengan judul tidak sesuai (n=545)
- c. Menghapus artikel dengan abstrak yang tidak sesuai (n=72)
- d. Menghapus full-text artikel yang tidak sesuai dilihat dari: studi kohort (n=1), artikel review (n=10), tidak membahas efek samping (n=4) dan tidak menggunakan hidroksiklorokuin (n=2).



Gambar 1. Flow chart screening artikel penelitian.

Tabel 1. Ekstraksi data artikel penelitian efek penggunaan hidroksiklorokuin pada kasus Covid-19

| No | Penulis | Judul | Jumlah sampel | Pengobatan dan Dosis | Efek penggunaan hidroksiklorokuin |
|----|----------------------------------|--|--|---|---|
| 1 | Chen <i>et al.</i> (2020) | A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate Covid-19 | Sampel 30 pasien pusat klinik kesehatan Shanghai. Kelompok uji dan kontrol 1:1 | Kelompok uji: Konvensional + Hidroksikloroquin sulfat oral 400 mg, sekali sehari, dan pengobatannya adalah 5 hari. Kelompok control : konvensional | Pemberian hidroksiklorokuin tidak menunjukkan perbedaan dari kelompok kontrol ($P > 0,05$). Terjadi 4 efek samping: 2 kasus diare, 1 kasus kelelahan dan berkembang menjadi parah, dan 1 kasus terjadi peningkatan aminotransferase aspartat transien. |
| 2 | Skipper <i>et al.</i> (2020) | Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early Covid-19 : A Randomized Trial | Jumlah sampel 491. Kelompok uji 244 dan kelompok control 247. | Kelompok uji : hidroksiklorokuin diresepkan pada 800 mg (4 tablet) sekali, kemudian 600 mg (3 tablet) 6 sampai 8 jam kemudian, kemudian 600mg (3 tablet) sekali sehari selama 4 hari lagi (total 5 hari). Kelompok kontrol : menerima placebo. | Hidroksiklorokuin gagal menyebabkan penurunan gejala. Efek samping terjadi gejala gastrointestinal : sakit perut atau mual, muntah, dan diare. |
| 3 | Abd-Elsalam <i>et al.</i> (2020) | Hydroxychloroquine in the Treatment of Covid-19: A Multicenter Randomized Controlled Study | Jumlah sampel 194. Kelompok uji 97 pasien dan Kelompok kontrol termasuk 97 pasien. | Kelompok uji : pasien menerima hidroksiklorokuin 400 mg dua kali sehari (pada hari ke-1) diikuti dengan tablet 200 mg dua kali sehari ditambahkan ke standar perawatan yang diadopsi oleh Depkes Mesir selama 15 hari. Kelompok kontrol: | Menambahkan hidroksiklorokuin ke perawatan standar tidak memberi manfaat untuk pasien. Hidroksiklorokuin tidak efektif sebagai profilaksis pasca pajanan terhadap Covid-19 bila diberikan dalam 4 hari setelah pajanan. |

| | | | | | |
|---|-------------------------------|---|---|---|---|
| | | | | hanya menerima perawatan standar perawatan yang diadopsi oleh Depkes Mesir selama 15 hari | |
| 4 | Wei Tang <i>et al.</i> (2020) | Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to Moderate Covid-19: an open-label, randomized, controlled trial | Jumlah sampel 150 pasien. Kelompok uji dan kontrol 1:1 | Kelompok uji : menerima hidroksiklorokuin (<i>loading dose</i> 1, 200 mg setiap hari selama tiga hari diikuti dengan dosis tetap 800 mg setiap hari selama 2 atau 3 minggu untuk pasien ringan / sedang atau berat, masing-masing) + <i>standard-of-care</i> . Kelompok kontrol : hanya menerima <i>standard-of-care</i> . | Sebanyak 21 (30%) pasien yang menerima hidroksiklorokuin melaporkan efek samping, paling umum terjadi adalah diare dialami oleh 7 (10%) pasien, satu pasien mengalami penglihatan kabur dan hidroksiklorokuin dihentikan (jangka waktu 1-2 hari). |
| 5 | Chen <i>et al.</i> (2020) | A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) | Jumlah sampel 45 pasien. Kelompok uji : kelompok kontrol 2:1 | Kelompok uji menerima Hidroksiklorokuin 400 mg b.i.d. pada hari 1 dan 200 mg b.i.d. selama 6 hari pada hari ke 2-7. Baik kelompok studi maupun kelompok pembanding menerima standar perawatan. | Efek samping terkait hidroksiklorokuin termasuk sakit kepala (21,1%), pusing (5,3%), gastritis (5,3%), diare (5,3%), mual (5,3%), dan fotofobia (5,3%). |
| 6 | Boulware <i>et al.</i> (2020) | A Randomized Trial of | Jumlah sampel 821 pasien | Kelompok uji menerima hidroksiklorokuin | Peserta yang menggunakan hydroxychloroquine, 40,1% (140 dari 349) melaporkan efek |

| | | | | | |
|---|------------------------------|--|---|--|--|
| | | Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 | tanpa gejala. Kelompok uji = 414 dan kelompok control = 407. | 800 mg (4 tablet) satu kali, kemudian 600 mg (3 tablet) 6 sampai 8 jam kemudian, kemudian 600 mg (3 tablet) setiap hari selama 4 hari lagi selama total 5 hari. Kelompok kontrol menerima placebo. | samping pada hari ke 5. Mual, buang air besar, dan ketidaknyamanan perut adalah efek samping yang paling umum. |
| 7 | Horby <i>et al.</i> (2020) | Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 | 1.561 pasien menerima hidroksiklorokuin dan 3155 menerima perawatan biasa. | Kelompok hidroksiklorokuin : 200 mg (dosis total, 800 mg) pada awal dan pada 6 jam, yang diikuti oleh dua tablet (total dosis, 400 mg) dimulai pada 12 jam setelah dosis awal dan kemudian setiap 12 jam selama 9 hari berikutnya. | Pasien dalam kelompok hydroxychloroquine memiliki risiko kematian yang lebih besar dari penyebab jantung. Data mengenai kejadian aritmia jantung mayor (47,1%) pada kelompok hidroksiklorokuin. Satu laporan kasus torsades de pointes (perpanjangan interval gelombang QT) pada kelompok hidroksiklorokuin. |
| 8 | Saleh <i>et al.</i> (2020) | Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection | Studi observasional. 3180 = hidroksiklorokuin dan azitromisin. 1181 = hidroksiklorokuin. | Hidroksiklorokuin 400 mg PO dua kali sehari selama 1 hari diikuti oleh 200 mg PO dua kali sehari selama 4 hari, dan azitromisin 500 mg PO atau intravena setiap hari selama 5 hari. | Pada terapi kombinasi terjadi perpanjangan gelombang QT. |
| 9 | Marcuro <i>et al.</i> (2020) | Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for | Studi observasional retrospektif. Sampel 90 pasien. 53 pasien = hidroksiklorokuin dan azitromisin | Regimen standar adalah 400 mg hydroxychloroquine dua kali pada hari pertama, kemudian 400 mg setiap hari pada hari ke-2 sampai 5. | Pada terapi kombinasi terjadi perpanjangan gelombang QT. Pada pemberian hidroksiklorokuin terjadi efek samping mual yang hilang setelah penghentian obat. Satu pasien yang pernah hidroksiklorokuin dan azithromycin dihentikan karena perpanjangan QTc (499 milidetik) mengembangkan torsades de pointes 3 hari kemudian. |

| | | | | | |
|----|----------------------------|--|--------------------|--|---|
| | | Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | | | |
| 10 | Casey <i>et al.</i> (2020) | Rationale and Design of ORCHID: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19 | Pasien diacak 1: 1 | <p>Kelompok uji menerima hidroksiklorokuin (secara enteral selama total 5 hari: 400 mg dua kali sehari untuk dua dosis pertama dan kemudian 200 mg dua kali sehari untuk delapan dosis berikutnya).</p> <p>Kelompok control menerima placebo (dua kali sehari dalam dosis yang sesuai dengan hidroksiklorokuin).</p> | Kejang, aritmia, henti jantung, peningkatan AST atau ALT, Acute kidney injury, hipoglikemia, Neutropenia, limfopenia, anemia, trombositopenia dan reaksi dermatologis yang parah. |

Pada penelitian Chen *et al.* (2020) pasien Covid-19 kelompok kontrol menerima terapi konvensional seperti tirah baring, inhalasi oksigen, pengobatan suportif simptomatik, dan penggunaan obat anti inflamasi sedangkan kelompok uji menerima terapi konvensional ditambah hidroksiklorokuin. Hidroksiklorokuin diberikan dengan dosis 400 mg perhari selama 5 hari secara peroral. Pemberian hidroksiklorokuin tidak memberikan perbedaan hasil terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P > 0,05$) dilihat dari perbaikan klinis maupun hasil swab negatif. Pada hari ketujuh 13 pasien (86,7%) kelompok uji dan 14 pasien (93,3%) kelompok kontrol memberikan hasil negatif pada swab tenggorokan. Pemeriksaan swab tenggorokan pada minggu kedua memberikan hasil negatif pada semua pasien. Terdapat 4 efek samping yang ditemukan selama terapi, yaitu 2 kasus diare, 1 kasus fatigue, 1 kasus terjadi peningkatan aminotransferase aspartat transien [4].

Pada penelitian Skipper *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin dengan dosis 800 mg (4 tablet) sekali, kemudian 600 mg (3 tablet) 6 sampai 8 jam kemudian, kemudian 600mg (3 tablet) sekali

sehari selama 4 hari lagi (total 5 hari) sedangkan kelompok kontrol menerima placebo. Pemberian hidroksiklorokuin gagal menyebabkan penurunan gejala ($P = 0,117$) dilihat pada hari ke-14. Insiden kematian antara kelompok hidroksiklorokuin dengan kelompok placebo tidak berbeda ($P = 0,29$). Efek samping lebih umum terjadi pada mereka yang menerima hidroksiklorokuin (43%) dibandingkan kelompok placebo (22%). Gejala gastrointestinal adalah efek samping yang paling sering di laporkan (31%) yaitu mual, muntah dan diare [5].

Pada penelitian Abd-Elsalam *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin 400 mg dua kali sehari (pada hari ke-1) diikuti dengan tablet 200 mg dua kali sehari dan standar perawatan departemen kesehatan Mesir selama 15 hari sedangkan kelompok kontrol hanya menerima standar perawatan yaitu parasetamol, oksigen, cairan infus, antibiotik empiris (sefalosporin), oseltamivir jika diperlukan. Dalam penelitian ini, menambahkan hidroksiklorokuin pada perawatan standar tidak memberi manfaat tambahan untuk pasien. Durasi rata-rata untuk PCR negatif adalah 17 ± 3 hari pada kelompok hidroksiklorokuin dan 18 ± 2 pada kelompok kontrol ($P = 0,11$). Efek samping

lebih sering terjadi pada penerima hidroksiklorokuin daripada pasien yang tidak menerima [6].

Pada penelitian Wei Tang *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin 1,200 mg setiap hari selama tiga hari diikuti dengan dosis tetap 800 mg setiap hari selama 2 atau 3 minggu untuk pasien ringan / sedang atau berat dan standar perawatan seperti Infus, tambahan oksigen, uji laboratorium rutin, uji SARS-CoV-2, pemantauan hemodinamik, perawatan intensif sedangkan kelompok kontrol hanya menerima standar perawatan. Pemberian hidroksiklorokuin tidak terbukti memberikan manfaat terapi pada pasien Covid-19. Sebanyak 109 (72,7%) negatif dari virus sebelum 28 hari. Diantaranya 53 pasien dari kelompok uji dan 56 pasien dari kelompok kontrol. Pasien gagal mendapat hasil negatif sebanyak 41 pasien (27,8%). Efek samping terjadi pada 21 pasien (30%) dalam kelompok hidroksiklorokuin. Dua pasien dalam kelompok HCQ melaporkan efek samping yang serius karena perkembangan penyakit. Efek samping yang paling umum pada kelompok hidroksiklorokuin adalah diare yang dilaporkan pada 7 (10%). Satu pasien mengalami penglihatan kabur dan pulih dengan jangka waktu 1-2 hari setelah pemberian hidroksiklorokuin dihentikan. Frekuensi keseluruhan efek samping secara signifikan lebih tinggi pada penerima hidroksiklorokuin dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima [7].

Pada penelitian Chen *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin 400 mg dua kali sehari pada hari pertama, 200 mg dua kali sehari selama 6 hari dan mendapatkan standar perawatan yang terdiri dari pengobatan suportif tanpa antibiotik untuk subjek dengan gejala klinis Covid-19 ringan dan dengan terapi antimikroba untuk subjek dengan gejala klinis Covid-19 sedang. Efek samping terkait pemberian hidroksiklorokuin termasuk sakit kepala (21,1%), pusing (5,3%), gastritis (5,3%), diare (5,3%), mual (5,3%), dan fotofobia (5,3%) [8].

Pada penelitian Boulware *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin 800 mg (4 tablet) satu kali, kemudian 600 mg (3 tablet) 6 sampai 8 jam

kemudian, kemudian 600 mg (3 tablet) setiap hari selama 4 hari lagi selama total 5 hari. Kelompok kontrol menerima placebo dengan dosis pemberian sama dengan hidroksiklorokuin. Pada pasien yang menggunakan hidroksiklorokuin 40,1% (140 dari 349) melaporkan efek samping pada hari ke 5. Efek samping yang timbul antara lain mual, buang air besar, dan ketidaknyamanan perut [9].

Pada penelitian Horby *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin : 200 mg (dosis total, 800 mg) pada awal dan pada 6 jam, yang diikuti oleh dua tablet (total dosis, 400 mg) dimulai pada 12 jam setelah dosis awal dan kemudian setiap 12 jam selama 9 hari berikutnya. Sedangkan kelompok kontrol hanya menerima standar perawatan. Pasien dalam kelompok hydroxychloroquine memiliki risiko kematian yang lebih besar dari penyebab jantung. Data mengenai kejadian aritmia jantung mayor (47,1%) pada kelompok hidroksiklorokuin. Satu kasus melaporkan torsades de pointes (perpanjangan interval gelombang QT) pada kelompok hidroksiklorokuin [10].

Pada penelitian Saleh *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin 400 mg PO dua kali sehari selama 1 hari diikuti oleh 200 mg PO dua kali sehari selama 4 hari, dan azitromisin 500 mg PO atau intravena setiap hari selama 5 hari. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya menerima hidroksiklorokuin dengan dosis yang sama. Pada terapi kombinasi terjadi perpanjangan gelombang QT [11].

Marcuro *et al.* (2020) melakukan studi observasional retrospektif pada 90 pasien dan 53 pasien mendapatkan hidroksiklorokuin dan azitromisin. Regimen standar adalah 400 mg hidroksiklorokuin dua kali pada hari pertama, kemudian 400 mg setiap hari pada hari ke-2 sampai 5. Pada terapi kombinasi terjadi perpanjangan gelombang QT. Sedangkan pemberian hidroksiklorokuin terjadi efek samping mual yang hilang setelah penghentian obat. Satu pasien yang mendapat hidroksiklorokuin dan azitromisin dihentikan karena perpanjangan QTc (499 milidetik) mengembangkan torsades de pointes 3 hari kemudian [12].

Pada penelitian Casey *et al.* (2020) kelompok uji menerima hidroksiklorokuin

secara enteral selama total 5 hari: 400 mg dua kali sehari untuk dua dosis pertama dan kemudian 200 mg dua kali sehari untuk delapan dosis berikutnya. Kelompok kontrol menerima placebo dengan dosis dua kali sehari dalam dosis yang sesuai dengan hidroksiklorokuin. Efek samping terjadi pada pasien yang menerima hidroksiklorokuin, yaitu kejang, aritmia, henti jantung, peningkatan AST atau ALT, Acute kidney injury, hipoglikemia, Neuropenia, limfopenia, anemia, trombositopenia dan reaksi dermatologis yang parah [13].

Berdasarkan analisis terhadap kesepuluh artikel tersebut, terdapat beberapa efek samping dari penggunaan hidroksiklorokuin pada pasien Covid-19. Hidroksiklorokuin tidak memberikan manfaat secara bermakna terhadap terapi Covid-19. Kesembuhan dilihat dari pengurangan gejala klinis maupun swab tenggorokan yang negatif. Pada pasien dengan terapi hidroksiklorokuin tidak jauh berbeda dengan pasien yang diberikan terapi simptomatik/placebo. Efek samping yang terjadi umumnya berupa gejala gastrointestinal, seperti mual, muntah, diare dan efek samping yang cukup berat adalah pada jantung.

Sesuai dengan teori bahwa hidroksiklorokuin menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal, mata, dan jantung [14]. Dalam sebuah studi yang mengevaluasi penggunaan *chloroquine*, hampir 24% pasien melaporkan mual dan 17% diare sebagai efek samping. Hingga 50% dari pasien yang menerima hidroksiklorokuin melaporkan beberapa efek gastrointestinal [15]. Sedangkan efek samping pada mata yang disampaikan oleh [16] terbagi dalam tiga kategori yaitu akomodasi abnormal akibat perubahan badan siliar, edema kornea (keratopati) dan pre-retinopathy pada umumnya reversibel dengan penghentian obat. *Bull's Eyes Retinopathy* adalah masalah utama karena kerusakannya ireversibel (Alberta, 2020). Efek toksik pada retina (retinal toxicity) dapat terjadi pada pemberian > 6,5 mg/kg/ hari atau lebih dari lima tahun pemakaian [14]. Efek samping pada jantung dan ginjal yaitu aritmia jantung, perpanjangan gelombang QT, gagal ginjal akut.

4. KESIMPULAN

Pemberian hidroksiklorokuin tidak memberikan manfaat terapi bagi pasien Covid-19 dilihat dari perbaikan klinis maupun hasil swab yang negatif. Terdapat efek samping pada pasien Covid-19 yang menerima hidroksiklorokuin. Efek samping yang paling sering ditimbulkannya adalah gangguan gastrointestinal (mual, muntah, dan diare) dan jantung (aritmia, perpanjangan gelombang QT). Efek samping lain berupa gagal ginjal akut, henti jantung, pandangan kabur, fotofobia, peningkatan jumlah AST/ALT, kejang, nyeri kepala, neutropenia, anemia, trombositopenia, hipoglikemia dan reaksi dermatologis yang parah.

5. REFERENSI

- [1] Susilo, A., Rumende, C. M., Ceva, P. W., Widayat Djoko Santoso1, W. D., Yuliant, M., Herikurniawan. 2020. Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. Artikel Penyakit Dalam Indonesia, 45-67.
- [2] Kemenkes. 2020. Tentang Novel Coronavirus (Ncov). Jakarta: Kemenkes RI.
- [3] Picot, S., Marty, A., Anne-LiseBienvenu, A.-L., Blumberg, L., Dupouy-Camet, J., Carnevale, P. 2020. Coalition: Advocacy for prospective clinical trials to test the post-exposure potential of hydroxychloroquine against COVID-19. *One Health*, 1-5.
- [4] Chen, O. J., Danping, L., Li, L. O., Ping, L., Qingnian, X., Lu, X., Ling Yun, Huang Dan, The Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzhong, The Lu Of Hongzhou. 2020. A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients with Moderat Covid-19. *Journal of Zhejiang University*, 215-219.
- [5] Skipper, C., Pastick, K., Katelyn A., Bangdiwala, A., Abassi, M., Lofgren, S., DarlishaA.Williams, ElizabethC.

- Okafor, Matthew F., Pullen, Melanie R., Nicol, PharmD, Alanna A. Nascene, BA; Kathy H. Hullsiek, Matthew P. 2020. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 1-10.
- [6] Abd-Elsalam, S., Esmail, E. S., Khalaf, M., Abdo, E. F., Mohammed, Medhat, Mohamed Samir, Abd El Ghafar, Ossama Ashraf Ahmed, Shaimaa Soliman, Ghada N. Serangawy, dan Mohamed Alboraie. 2020. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1635-1639.
- [7] Tang, W., Cao, Z., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Wei Xiao, Shengyong Liu. 2020. Hydroxychloroquine in Patients Mainly With Mild to Moderate COVID-19: An Open-label. medRxiv.
- [8] Chen, O. J., Danping, L., Li, L. O., Ping, L., Qingnian, X., Lu, X., Ling Yun, Huang Dan, The Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzong, The Lu Of Hongzhou. 2020. A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients with Moderat Covid-19. *Journal of Zhejiang University*, 215-219.
- [9] Baulware, Pullen, Bangdiwala, A. S., Pastick, Nicol, Abassi. 2020. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19/The new england journal of medicine*, 1-9.
- [10] Horby, P., Mafham, M., Bell, Linsell, L., Phill, L, J. 2020. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The new england journal of medicine*, 1-11.
- [11] Saleh, M., Gabriels, J., Chang, D., Kim, B. S., Mansoor, Mahmood. 2020. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Arrhythmia and Electrophysiology*.
- [12] Mercurio, N. J., PharmD, Christiana, Yen, Davis, Timhoty. 2020. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology Volume 5, Number 9*, 1-6.
- [13] Casey, J. D., Jhonson, N., Semler, M., Collins, Aggarwal, Chang. 2020. Rationale and Design of ORCHID: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19. *AnnalsATS Volume 17 Number 9*, 1-10.
- [14] Fitriana, E. I. 2018. Terapi Hidroksiklorokuin pada Anak dengan Nefritis Lupus. *Majalah Kedokteran UKI*, 51-59.
- [15] Pastick, K., Okafor, E., Wang, F., Lofgren, S., Skipper, C., Nico, M. 2020. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infectious Diseases*, 1-9.
- [16] Alberta, V. B. 2020. Retinopati Klorokuin dan Hidroksiklorokuin. *CDK*, 681-688.