



IVERMEKTIN : DARI ANTIPARASIT HINGGA COVID-19

Marsha Kurniawan¹, Vannia Christianto Teng²

^{1,2}Dokter Umum, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Corresponding Author : Marsha Kurniawan, Dokter Umum, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia.

Email : marshakurniawan@gmail.com

Received July 07, 2021; Accepted July 19, 2021; Online Published October 04, 2021

Abstrak

Ivermektin merupakan obat antiparasit spektrum luas yang telah digunakan beberapa tahun untuk menangani infeksi parasit, nematoda, arthropoda. Obat ini juga dapat digunakan untuk kasus dermatologi yang disebabkan oleh infeksi parasite. Selain antiparasit, ivermektin dilaporkan memiliki efek antivirus dan dianggap dapat digunakan sebagai pengobatan COVID-19. Ivermektin memiliki tingkat keamanan yang baik dan risiko efek samping yang rendah.

Kata kunci : ivermektin; antiparasit; antivirus; dermatologi; COVID-19

PENDAHULUAN

Ivermektin merupakan obat golongan *broad spectrum* antiparasit yang telah digunakan beberapa tahun untuk menangani infeksi parasit, nematoda, artropoda.¹ Selain memiliki efek antiparasit, ivermektin dilaporkan memiliki efek antivirus.¹ Telah dilaporkan ivermektin memiliki efek antivirus terhadap beberapa virus RNA seperti virus HIV-1, DENV 1-4 (*Dengue Virus* 1-4), *West Nile Virus* (WNV), *Venezuelan Equine Encephalitis Virus* (VEEV), dan Influenza.¹ Oleh karena COVID-19 disebabkan oleh virus RNA, beberapa penelitian melaporkan bahwa ivermektin dianggap dapat menghambat replikasi virus *severe acute respiratory syndrome*

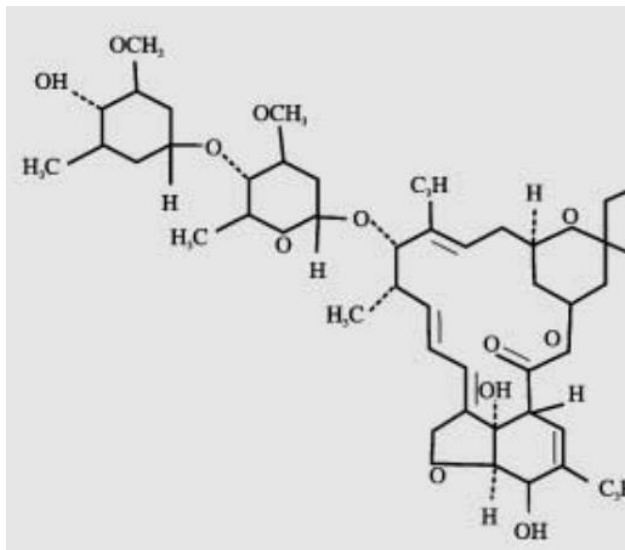
coronavirus-2 (SARS-CoV-2), tetapi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.¹ Ivermektin sendiri telah digunakan dalam bidang dermatologi terutama untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh parasit.^{1,2} Dalam *review* artikel ini, penulis akan membahas lebih dalam mengenai penggunaan ivermektin dalam bidang dermatologi yang saat ini sedang di teliti untuk pengobatan *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19).

ISI

FARMAKOLOGI IVERMEKTIN

Pada tahun 1975, Professor Satoshi Omura dan William Campbell mengidentifikasi bakteri

Streptomyces avermectinus, dimana bakteri tersebut dapat menghambat protein membran untuk beberapa intervertebrata, menyebabkan terhambatnya neurotransmitter neuron sehingga terjadi paralisis dan kematian dari parasit. Komponen aktif dari bakteri tersebut dinamakan sebagai *avermectin*, dimana ivermektin merupakan derivat sintetis dari *avermectin*. Obat ini telah digunakan sejak 1981 pada manusia sebagai terapi untuk *Onchocerca volvulus*, dan saat ini tetap digunakan terutama dalam bidang dermatologi sebagai terapi antiparasit.¹ Obat ini memiliki spektrum luas, efikasi yang tinggi, dan batas keamanan yang luas.³



Gambar 1. Struktur kimia ivermektin⁴

Mekanisme aksi

Ivermektin berikatan secara selektif dengan reseptor *neurotransmitter* yang berfungsi pada sinaps motorik perifer parasit. Obat ini memiliki efek paralisis dengan menekan konduksi impuls

nervus pada sinaps interneuron nematoda dan sinaps otot-saraf pada artropoda dan serangga. Penelitian yang dilakukan pada *Caenorhabditis elegans* ditemukan bahwa ivermektin menginduksi paralisis dengan mengaktifasi *ligand-gated CL⁻ channels*, terutama *glutamate-gated CL⁻ channels* yang terletak pada intervertebrata.^{5,6} Selain itu, ivermektin juga memiliki afinitas yang tinggi terhadap γ -aminobutyric acid (GABA)-gated dan *ligand-gated CL⁻ channels* lainnya pada *Ascaris* dan serangga. Ivermektin menghambat transmisi bahan kimiawi pada sinaps saraf yang menggunakan kedua pintu ion tersebut. Hambatan transmisi akan menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel terhadap ion klorida dan terjadi hiperpolarisasi. Kondisi ini mengakibatkan terjadinya paralisis dan kematian pada parasit. Kurangnya afinitas reseptor ivermektin pada cestoda dan trematoda menjelaskan mengapa parasit tersebut tidak sensitif terhadap ivermektin.

Farmakokinetik

Obat ini diabsorpsi secara cepat dan diberikan secara oral pada saat perut kosong. Metabolisme ivermektin terjadi pada liver dan eksresikan 98% pada feses dan 1% pada urin. Pada manusia, konsentrasi plasma ivermektin mencapai puncak dalam waktu 4 – 5 jam setelah konsumsi secara oral dan memiliki waktu paruh selama 36 jam.⁷ Konsentrasi pada darah mencapai puncak sekitar 30 – 46 ng/mL dalam waktu 4 jam dan menurun perlahan setelahnya. Ivermektin pada tubuh

ditemukan dalam kulit, lemak, dan fascia subkutan.⁸

Interaksi Obat

Penggunaan ivermektin bersama doksisisiklin akan meningkatkan supresi mikrofiladermia yang diinduksi oleh ivermektin melalui proses sterilisasi cacing betina dewasa selama beberapa bulan dengan berkurangnya bakteri symbiosis filaria, yaitu *Wolbachia spp.*⁹ Pemakaian antikoagulan oral (*acenocoumarol*) jangka panjang memperlihatkan adanya hiperkoagulabilitas persisten ketika digunakan bersamaan dengan ivermektin. Interaksi ini dapat menyebabkan komplikasi perdarahan.⁸ Pengaruh alkohol terhadap ivermektin hampir tidak ada. Meskipun demikian, konsumsi alkohol bersamaan dengan pengobatan ivermektin tidak merekomendasikan karena ivermektin berhubungan dengan reseptor GABA.

Kontraindikasi Penggunaan Ivermektin

Pemberian ivermektin tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan menyusui, obat tergolong kategori C.² Ivermektin tidak direkomendasikan untuk penggunaan pada anak-anak dengan berat badan < 15 kg karena obat ini dapat meningkatkan GABA dan pada anak usia muda sawar darah otak belum berkembang dengan baik.² Ivermektin dianjurkan untuk dihindari pada penderita yang memiliki riwayat kejang ataupun riwayat operasi pemasangan *shunt*.²

Keamanan dan Efek Samping

Ivermektin memiliki profil keamanan yang baik dengan risiko efek samping yang rendah ketika diberikan secara oral.¹⁰ Efek samping yang ringan dan transien pernah dilaporkan terjadi pada 24% pasien filariasis dengan gejala dan tanda berupa anoreksia, astenia, nyeri kepala, atalgia, myalgia, demam, dan eosinofilia. Efek samping lainnya adalah muncul ruam merah berupa makula dan papula yang disertai gatal terjadi dalam waktu 2 – 4 hari setelah konsumsi oral ivermektin. Reaksi ini terjadi akibat adanya pelepasan produk toksik yang berasal dari parasit yang mati. Hematoma, peningkatan waktu protrombin, mual, hipotensi, perubahan gel T datar atau perpanjangan PR pada EKG juga pernah ditemukan pada beberapa pasien.^{8,11}

INDIKASI IVERMEKTIN DALAM BIDANG DERMATOLOGI

Indikasi penggunaan ivermektin dalam bidang dermatologi tercantum dalam tabel 1.²

Tabel 1. Indikasi Penggunaan Ivermektin dalam Dermatologi

Skabies
Pedikulosis
<i>Onchocerciasis</i>
<i>Demodicosis</i>
Rosasea
Filariasis
Miasis

Cutaneous Larva Migrans

Strongyloidiasis

Loasis

Cheyletiella dermatitis

Skabies²

Ivermektin merupakan terapi oral yang direkomendasikan pada skabies terutama skabies *Norwegian*. Pemberian ivermektin dosis 200 µg/kg selama dua kali dengan selang satu minggu (hari 1 dan 8); dan pemberian pada skabies berkrusta atau skabies *Norwegian* (ivermektin dosis 200 µg/kg pada hari 1,2,8,9, dan 15). Ivermektin tidak dianjurkan untuk penggunaan pada anak dengan berat badan kurang dari 15 kg atau wanita hamil dan menyusui.²

Pedikulosis²

Pemberian ivermektin pada pedikulosis kapitis dan pedikulosis pubis telah dianjurkan. Pemberian topikal ivermektin 0.5% dalam bentuk lotio telah disetujui oleh US *Food and Drug Administration* (FDA) untuk usia ≥ 6 bulan sebagai terapi untuk pedikulosis kapitis. (2) Penggunaan diaplikasikan pada rambut kering, didiamkan selama 10 menit, kemudian dibilas. Untuk terapi oral ivermektin dapat diberikan dengan dosis 200 µg/kg pada hari 1, 8, dan 15. Pada gejala berat ivermektin dapat diberikan dengan dosis 400 µg/kg dan dapat diulang setelah 7 hari bila belum terdapat perbaikan gejala.²

***Demodicosis*²**

Terapi oral dan topikal ivermektin efektif pada penyakit *demodicosis* pada dosis oral 250 µg/kg (dosis tunggal). Pada penderita HIV dengan *demodicosis*, pemberian ivermektin oral merupakan pilihan.²

Rosasea²

Ivermektin topikal 1% dalam bentuk krim satu kali sehari (dapat digunakan hingga tiga bulan) telah disetujui oleh FDA untuk diberikan pada rosasea papulopustular. Pemberian ivermektin tidak hanya menargetkan *Demodex folliculorum*, tetapi juga menurunkan inflamasi pada rosasea.²

***Cheyletiella dermatitis*²**

Ivermektin dilaporkan efektif untuk mengontrol infestasi spesies *Cheyletiella* yang biasa terdapat pada tubuh kucing. Dermatitis timbul setelah 3 minggu paska pajanan sebagai respon untuk mengeliminasi tungau. Ivermektin oral dapat diberikan untuk mencegah rekurensi penyakit ini pada manusia.²

Miasis²

Untuk terapi miasis furunkular, tatalaksana utama adalah menghilangkan larva dari kulit. Dapat digunakan ivermektin krim 1% selama 2 jam diikuti dengan *removal* larva secara manual. Tidak dianjurkan untuk penggunaan ivermektin oral pada kasus ini, karena dapat terjadi reaksi inflamasi akibat larva yang mati pada kulit. Pada kasus miasis migratori, dianjurkan untuk pemberian ivermektin oral dengan dosis 200 µg/kg (tiga dosis). Untuk kasus myiasis dengan

luka, diperlukan adanya pembersihan larva dan debridemen jaringan nekrotik, dapat digunakan ivermektin 1% dalam larutan propylene glycol selama 2 jam kemudian dicuci dengan larutan salin. Penggunaan ivermektin topikal dilaporkan menurunkan reaksi nyeri selama 15 menit dan memicu kematian sebagian besar larva.²

Filariasis²

Individu dengan microfilaremia perlu diberikan terapi antifilariasis. Ivermektin dapat menghilangkan mikrofilaria dengan cepat tetapi tidak untuk cacing dewasa. Organisasi WHO merekomendasikan penggunaan kombinasi albendazole 400 mg dosis tunggal dengan ivermektin 150-200 µg/kg (dosis tunggal) untuk terapi terhadap filariasis.²

***Onchocerciasis*²**

Ivermektin digunakan untuk mengatasi endemis *onchocerciasis*, dengan membunuh larva bukan cacing dewasa. Ivermektin dosis 200 µg/kg diberikan setiap 6 bulan selama pasien tidak memiliki riwayat reaksi obat.

***Cutaneous Larva Migrans*²**

Ivermektin oral dosis 200 µg/kg (dosis tunggal) dilaporkan mampu memberikan angka kesembuhan 77-100%. Lesi terowongan berhenti terbentuk setelah konsumsi ivermektin selama dua hari.²

***Strongyloidiasis*²**

Pemberian terapi lini pertama untuk *strongyloidiasis* akut dan kronis adalah

ivermektin oral 200 µg/kg selama satu hingga dua hari. Untuk kasus rekuren, dapat diberikan ivermektin oral dosis 200 µg/kg selama dua hari berturut-turut.²

Loiasis²

Ivermektin telah digunakan untuk mengurangi mikrofilaremia sebelum administrasi DEC. Terapi ivermektin diberikan tergantung kadar mikrofilaremia yang terdeteksi. Pemberian ivermektin dengan dosis 150 µg/kg (dosis tunggal) dianjurkan untuk mikrofilaremia <1000-2000 mf/mL. Bila terdapat ko-infeksi dengan *Onchocerca volvulus*, terapi dapat diulang setiap tiga bulan. Pemberian ivermektin dengan dosis 150 µg/kg selama 5 hari pada kasus mikrofilaremia > 30.000 mf/mL, perlu diawasi ketat di rumah sakit, karena dapat memicu terjadinya ensefalopati. Pemberian *Diethylcarbamazine Citrate* (DEC) dapat diberikan setelah menurunkan kadar mikrofilaremia menjadi < 2000 mf/mL.²

PENGGUNAAN IVERMEKTIN UNTUK COVID-19

COVID-19 yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan salah satu prioritas tertinggi dalam masalah kesehatan global saat ini. Kasus infeksi pertama kali ditemukan pada Desember 2019 di negara Cina dan kemudian secara cepat menyebar ke seluruh dunia.¹² Saat ini, masih sedikit pengobatan yang terbukti dapat

mengurangi beban mortalitas dan morbiditas penyakit ini.

Ivermektin merupakan obat antiparasit yang sudah dikenal sejak lama. Selain antiparasit, ivermektin juga memiliki sifat antivirus, baik terhadap virus RNA dan beberapa virus DNA, seperti zika dan dengue. Ivermektin dapat bekerja di beberapa tempat ikatan protein untuk mengurangi replikasi virus. Selain itu, obat ini mampu melakukan inhibisi terhadap protease yang penting untuk replikasi virus dan memiliki efek anti inflamasi.^{13,14}

Sejak pandemi SARS-Cov-2 dimulai, sudah dilakukan beberapa penelitian untuk mengevaluasi penggunaan ivermektin sebagai pencegahan dan pengobatan infeksi COVID-19 ringan, sedang, ataupun berat. Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Caly *et al*, ditemukan penurunan jumlah SARS-CoV-2 setelah diberikan 5 μ M ivermektin dalam 48 jam. Obat ini memiliki efek antivirus dengan melakukan inhibisi terhadap reseptor importin (IMP) α/β , dimana reseptor ini bertanggung jawab dalam proses transmisi protein virus ke dalam nukelus sel pejamu.¹⁵ Penelitian penggunaan ivermektin pada COVID-19 sampai saat ini masih menunjukkan hasil yang berbeda - beda. Padhy *et al* menemukan hasil ivermektin dapat mengurangi kematian akibat COVID-19, namun bukti kualitas yang didapatkan sangat rendah.¹⁶ Meta analisis yang dilakukan oleh Bryant *et al* menunjukkan penggunaan ivermektin dapat mengurangi jumlah kasus COVID-19, kematian

akibat penyakit tersebut, dan berkurangnya progresivitas penyakit dengan pemberian ivermektin secara dini dengan bukti kepastian rendah hingga sedang.¹⁷ Beberapa penelitian uji coba acak menemukan hasil bahwa bahwa ivermektin cukup aman digunakan dan tidak menimbulkan efek samping yang berat. Namun penggunaannya tidak menurunkan mortalitas, durasi rawat inap atau *viral clearance* pada pasien COVID-19 ringan.^{18,19} Hasil berbeda ditemukan oleh Ahmed *et al*. Dari penelitian tersebut menunjukkan penggunaan mendapatkan ivermektin 12 mg selama 5 hari menunjukkan durasi perubahan hasil PCR negatif dan remisi gejala (demam dan batuk) lebih singkat dibandingkan dengan plasebo. Selain itu ditemukan pula penurunan CRP, LDH, dan jumlah virus (berdasarkan CT value) pada hari ke 7.²⁰ Adanya perbedaan pada beberapa penelitian mungkin disebabkan karena adanya perbedaan jumlah, karakteristik, dan perhitungan *confounding factors*. Sampai saat ini masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan skala yang lebih besar berkaitan dengan penggunaan ivermektin pada infeksi COVID-19.

SIMPULAN

Ivermektin digunakan sebagai pengobatan pada banyak kasus dalam bidang dermatologi. Obat ini memiliki tingkat keamanan yang baik dan risiko efek samping yang rendah. Selain untuk infeksi parasit, ivermektin juga dapat bekerja sebagai antivirus. Penggunaan ivermektin sebagai

pengobatan COVID-19 masih kontroversial dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020 Jul 1;393(7):1153–6.
2. Gowtham S, Karthikeyan K. Wonder drug for worms: A review of three decades of ivermectin use in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(6):674.
3. Steel JW. Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. *Vet Parasitol.* 1993 Jun;48(1–4):45–57.
4. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* 2005 Dec;44(12):981–8.
5. Arena JP, Liu KK, Paress PS, Frazier EG, Cully DF, Mrozik H, et al. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J Parasitol.* 1995 Apr;81(2):286–94.
6. Cully DF, Wilkinson H, Vassilatis DK, Etter A, Arena JP. Molecular biology and electrophysiology of glutamate-gated chloride channels of invertebrates. *Parasitology.* 1996;113 Suppl:S191-200.
7. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, Geary TG, Homeida MMA, Williams JF. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996 Jul;50(5):407–10.
8. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review. *AAPS J.* 2008 Jan 25;10(1):42–6.
9. Hoerauf A, Mand S, Adjei O, Fleischer B, Büttner DW. Depletion of wolbachia endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridemia after ivermectin treatment. *The Lancet.* 2001 May;357(9266):1415–6.
10. CRUMP A, ŌMURA S. Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011 Feb 10;87(2):13–28.
11. Paasch U, md, Haustein U-F, md. Management of endemic outbreaks of scabies with allethrin, permethrin, and ivermectin. *Int J Dermatol.* 2000 Jun;39(6):463–70.
12. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):401–2.

13. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol.* 2021 Dec;4(1):93.
14. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart.* 2020 Sep;7(2):e001350.
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787.
16. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis: Ivermectin in COVID-19: A meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020 Nov 23;23:462–9.
17. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Scott M, Hill SR, et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther.* 2021 Jun;28(4):e434-60
18. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021 Jun 28;ciab591.
19. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1426.
20. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:214–6.