

EFEKTIVITAS IVERMECTIN DALAM MENURUNKAN RISIKO MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 RAWAT INAP

Gurmeet Singh¹, Arini Ika Hapsari², Valerie Hirsy Putri²

¹Divisi Respiriologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo

ABSTRACT

Latar belakang: Penyakit virus corona (COVID-19) yang disebabkan Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) memiliki angka total kematian dunia yang tinggi. Namun, hingga saat ini belum ditemukan terapi definitif yang sesuai untuk penyakit tersebut. Ivermectin memiliki aktivitas antivirus yang diduga dapat mempengaruhi dan menghambat replikasi virus SARS CoV-2. Laporan ini bertujuan mengetahui efektivitas ivermectin dalam menurunkan risiko mortalitas pada pasien rawat inap dengan COVID-19. **Metode:** Pencarian literatur secara sistematis sesuai dengan pertanyaan klinis dilakukan pada lima database, yaitu PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, dan Cochrane. Pemilihan artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang terpilih kemudian ditelaah kritis dan dianalisis lebih lanjut berdasarkan aspek validitas, kepentingan hasil, dan kemampuannya. **Hasil:** Berdasarkan hasil pencarian dan seleksi, didapatkan satu artikel Randomized Controlled Trial dan tujuh telaah sistematis dan meta-analisis. Tidak ada artikel yang mencapai kekuatan bukti satu. Kedelapan artikel menunjukkan penurunan mortalitas pada kelompok pasien dengan terapi ivermectin, namun hanya tiga artikel yang memberikan nilai yang bermakna secara statistik. Pada semua artikel, manfaat dinilai tidak lebih besar dibandingkan risiko cedera. **Kesimpulan:** Efektivitas ivermectin sebagai terapi tambahan dalam menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 dewasa dengan rawat inap belum terbukti sehingga penggunaannya dalam praktis klinis sehari-hari belum dapat disarankan.

Kata kunci: COVID-19, SARS CoV-2, ivermectin, mortalitas, laporan kasus berbasis bukti

ABSTRACT

Background: Corona virus disease (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) infection, has a high mortality rate worldwide. However, for all we know, an appropriate definitive therapy has not been found. Ivermectin has an antiviral activity which might inhibit the replication of the virus. This report aims to determine the effectiveness of ivermectin in reducing the risk of mortality in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: A systematic literature search according to clinical questions was conducted on PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, and Cochrane. Article selection was made based on inclusion and exclusion criteria. The selected articles were then critically appraised and further analyzed based on its validity, importance, and applicability.

Results: One randomized controlled trial and seven systematic reviews and meta-analysis were included in this report. None of the articles has a high level of evidence, ranging from very low to moderate. All articles showed a reduction in mortality in the ivermectin group, but only

three of those articles provided a statistically significant value. In all articles, the risk of benefits did not outweigh the risk of harm.

Conclusion: The effectiveness of ivermectin as an adjunct therapy in reducing mortality in hospitalized adult COVID-19 patients has not been proven so that its use in daily clinical practice is not recommended.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, ivermectin, mortality, evidence-based case reports

Correspondence :

Gurmeet Singh
Div.Respiriologi dan Penyakit Kritis, Dept.Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo
E-mail : gurmeetsingh10@yahoo.com
Phone : 081385158159

How to cite this article :

EFEKTIVITAS IVERMECTIN DALAM MENURUNKAN RISIKO MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 RAWAT INAP

SKENARIO KLINIS

Seorang pasien laki-laki 50 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan batuk, sesak, dan demam sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya ronki basah kasar pada kedua lapang paru. Pasien dilakukan pemeriksaan radiologi toraks, *swab polymerase chain reaction* (PCR) SARS-CoV-2, dan laboratorium darah lengkap. Hasil swab PCR SARS-CoV-2 positif sehingga pasien direncanakan dirawat di rumah sakit dengan diagnosa COVID-19 dan diberikan terapi standar berupa suplementasi oksigen melalui 4 liter per menit, deksametason, vitamin C, vitamin D, dan *low molecular weight heparin* (LMWH). Keluarga pasien khawatir dengan kondisi pasien dan bersikeras dokter menambahkan ivermectin ke dalam rencana pengobatan karena mendengar bahwa ivermectin dapat mencegah kematian meskipun belum termasuk pada protokol tatalaksana COVID-19 di Indonesia. Dokter tersebut ingin mengetahui apakah pemberian ivermectin dapat menurunkan risiko kematian pada pasien COVID-19.

PENDAHULUAN

Sejak awal kemunculannya di Wuhan pada Desember 2019 hingga saat ini, infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) telah menyebabkan pandemi COVID-19 dengan total kasus kematian di dunia lebih dari 5 juta jiwa.^{1,2} Berbagai pilihan terapi dengan kemampuan antiviral, anti inflamasi, dan immunomodulator telah diteliti dan diuji coba dalam tatalaksana COVID-19, namun hingga sekarang belum ada terapi definitif yang terbukti dapat memberikan penyembuhan secara efektif.³

Salah satu obat yang diduga dapat bermanfaat sebagai terapi COVID-19 adalah Ivermectin. Ivermectin merupakan obat golongan *anthelmintic* yang telah terbukti memiliki efikasi yang baik dalam tatalaksana penyakit infeksi parasit pada manusia, seperti *onchocerciasis* dan

strongyloidiasis.⁴ Pada tahun 2020 sebuah telaah sistematis menemukan adanya aktivitas antivirus dari ivermectin secara *in vitro* terhadap berbagai virus RNA dan DNA, termasuk salah satunya yaitu virus SARS-CoV-2.⁵ Kemampuan ivermectin dalam menghambat reseptor importin (IMP) a/b1 yang berperan dalam proses transmisi protein virus ke dalam inti sel pejamu diduga dapat mempengaruhi dan menghambat replikasi virus SARS-CoV-2.^{4,5}

Penemuan-penemuan tersebut telah menarik perhatian banyak peneliti dan klinisi untuk menginvestigasi khasiat dari ivermectin dalam terapi COVID-19. Namun hingga saat ini, *World Health Organization* (WHO) belum merekomendasikan penggunaan ivermectin sebagai pilihan regimen terapi COVID-19 karena efikasi dan efektivitasnya yang masih belum dapat disimpulkan.⁶ Tujuan studi ini adalah untuk mengetahui efektivitas dari ivermectin dalam menurunkan risiko mortalitas pada pasien rawat inap dengan COVID-19.

METODE

Strategi Pencarian Artikel

Penelusuran artikel dilakukan secara sistematis pada beberapa *database* online yang meliputi MEDLINE, Scopus, *Science Direct*, Cochrane, dan Embase serta dengan metode *hand-search*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan metode *MeSH term* dan kata kunci yang terjaring pada judul dan/atau abstrak. Kata kunci yang digunakan yaitu *Acute Respiratory Distress Syndrome*, Covid-19, ivermectin, dan *mortality* serta beberapa terminologi lain yang merupakan sinonim atau berkaitan dari kata kunci tersebut. Strategi pencarian artikel melalui *database* online dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Strategi Pencarian Artikel

Database	Kata Kunci	Artikel Ditemukan (n)	Artikel Dipilih (n)
MEDLINE	(((((Hospitalized[MeSH Terms]) OR (hospitalized[Title/Abstract])) OR (inpatient[MeSH Terms])) OR (inpatient[Title/Abstract])) OR (((((covid-19[MeSH Terms]) OR (covid-19[Title/Abstract])) OR (sars-cov-2[MeSH Terms])) OR (sars-cov-2[Title/Abstract])) OR (corona virus[MeSH Terms])) OR (corona virus[Title/Abstract])) AND (((ivermectin[MeSH Terms]) OR (ivermectin[Title/Abstract])) OR (stromectol[MeSH Terms])) OR (stromectol[Title/Abstract])) AND (((mortality[MeSH Terms]) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (death[MeSH Terms])) OR (death[Title/Abstract]))	63	4
Scopus	((hospitalized OR inpatient) AND (covid-19 OR sars-cov-2) AND (ivermectin OR stromectol) AND (mortality OR death))	15	0
Science Direct	(hospitalized OR inpatient) AND (covid-19) AND (ivermectin) AND (mortality OR death)	109	1
Cochrane	(MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees OR (COVID-19):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Hospitalization] in all MeSH products OR (Hospitalized):ti,ab,kw OR (Inpatient):ti,ab,kw OR ("inpatient hospital"):ti,ab,kw OR ("inpatient ward"):ti,ab,kw OR ("inpatient unit"):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees OR (ivermectin):ti,ab,kw OR (ivomec):ti,ab,kw OR (mectizan):ti,ab,kw OR (Stromectol):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees OR (mortality):ti,ab,kw OR ("mortality risk"):ti,ab,kw OR (death):ti,ab,kw)	17	0
Embase	'covid?19 'OR' coronavirus disease 19 'OR' coronavirus disease-19 'OR' 2019-ncov disease' OR '2019-ncov diseases' OR '2019-ncov infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars cov 2 infection' OR 'covid-19 virus infection' OR 'covid 19 virus disease' OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'disease 2019' OR 'coronavirus; infection' OR 'sars-cov-2' OR '2019 ncov disease' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'covid-19 virus disease' OR '2019-ncov' OR 'covid-19 virus diseases' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'covid 19 virus infection' OR 'sars-cov-2 infections' OR 'covid-19 virus infections' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infections' OR '2019 ncov infection' OR 'hospitalized' OR 'inpatient') AND ('ivermectin' OR 'stromectol' OR 'ivomec' OR 'mectizan') AND ('mortality' OR 'mortality risk' OR 'death' OR 'mortality rate' OR 'death rate')	189	3

Proses skrining artikel dilakukan oleh dua orang *reviewer* secara mandiri. Skrining duplikasi dilakukan pada seluruh artikel yang ditemukan melalui pencarian *database*. Selanjutnya proses seleksi berdasarkan kriteria eligibilitas dilakukan pada artikel yang lolos dari skrining duplikasi. Kriteria eligibilitas yang digunakan yaitu jangka waktu penelitian 2 tahun terakhir, merupakan studi meta-analisis, telaah sistematis, atau *randomized controlled trial*, membandingkan pemberian ivermectin sebagai terapi tambahan dari terapi standar COVID dengan terapi standar COVID saja, pada pasien COVID-19 rawat inap dengan luaran primer maupun sekunder berupa risiko mortalitas. Studi dengan desain observasional, *non-randomized*, dan yang tidak melaporkan luaran klinis dieksklusi dari pemilihan. Proses seleksi dilanjutkan dengan penapisan berdasarkan judul dan abstrak yang menentukan apakah artikel yang dipilih sesuai dengan pertanyaan klinis yang diajukan.

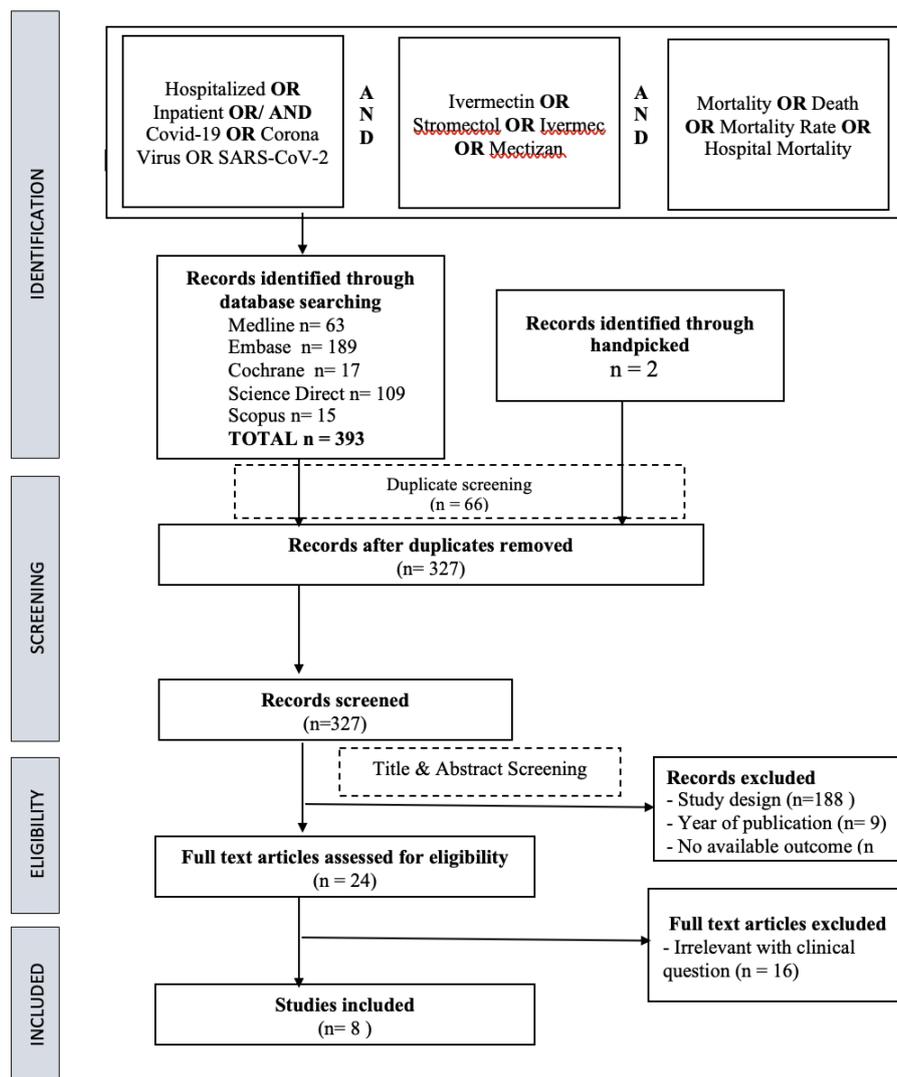
Telaah Kritis

Telaah kritis untuk studi terapi dilakukan menggunakan panduan *Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) University of Oxford* dengan menilai meliputi aspek validitas, kepentingan hasil, kemampooteraan, dan pada akhirnya menghasilkan *Level of Evidence (LoE)*.

HASIL

Hasil Penelusuran Artikel

Penelusuran sistematis dari lima *database* pada 20 Oktober 2021 menghasilkan total 395 artikel. Setelah menyingkirkan artikel duplikat, dilakukan penapisan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan delapan artikel untuk ditelaah kritis dan dibahas pada studi ini. Alur strategi pencarian dan seleksi artikel secara lengkap dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Alur strategi pencarian dan seleksi artikel

Karakteristik penelitian yang diikutsertakan dalam pengkajian akhir dapat dilihat pada tabel 3. Dari delapan penelitian yang disertakan pada laporan ini, terdapat satu uji klinis acak terkontrol dan tujuh telaah sistematis dan meta analisis. Empat diantara telaah sistematis dan meta analisis tersebut sepenuhnya berdasarkan uji klinis acak terkontrol,

sedangkan sisanya merupakan gabungan dari uji klinis acak terkontrol dan studi observasional. Telaah sistematis dan meta-analisis yang dimasukkan ke dalam artikel ini memiliki hasil GRADE yang beragam. Hanya satu meta analisis dari Kow CS et al. yang memiliki GRADE tinggi (*high*), sedangkan yang lain berkisar dari sangat rendah hingga sedang.

Tabel 2. Tabel karakteristik penelitian

Penulis	Desain Studi	Subjek	Intervensi	Pembandingan	Hasil
Padhy <i>et al.</i> ⁷ 2020	Meta-analisis dari studi observasional	Total subjek 483 pasien dewasa terkonfirmasi COVID-19 rawat inap. Jumlah subjek 249 pasien pada kelompok intervensi vs 234 pasien pada kelompok kontrol	Ivermectin dengan variasi dosis dan frekuensi + terapi standar	Terapi standar	Didapatkan penurunan risiko mortalitas yang tidak bermakna pada kelompok intervensi dengan nilai <i>pooled OR</i> : 0,53 (95%CI: 0,29- 0,96. P= 0,77) GRADE: <i>Very low</i>
Okunus <i>et al.</i> ² 2021	RCT	Total subjek 66 pasien dewasa terkonfirmasi COVID-19 rawat inap derajat berat. Jumlah subjek 36 pasien pada kelompok intervensi vs 30 pasien pada kelompok kontrol	Ivermectin 200 microgr/kg/hari selama 5 hari	Terapi standar :	Didapatkan perbandingan risiko mortalitas antara kelompok intervensi vs kontrol sebesar 6 (20%) vs 9 (30%) dengan (p = 0,37). GRADE: -
Karale <i>et al.</i> ⁸ 2021	Telaah sistematis dan Meta-analisis dari studi RCT dan studi observasional (19 RCT, 14 studi observasional)	Total subjek 15002 pasien COVID-19 dewasa terkonfirmasi derajat ringan-berat. Jumlah subjek 252 pasien pada kelompok intervensi vs 1265 pasien pada kelompok kontrol	Ivermectin dengan variasi dosis dan frekuensi	Non ivermectin (terapi pembandingan tidak disebutkan secara spesifik)	Didapatkan penurunan risiko mortalitas keseluruhan yang bermakna pada kelompok intervensi dengan nilai OR 0,39 (95% CI 0,22-0,70, p=0,002). Pada analisis subgroup kelompok rawat inap didapatkan OR 0,48 (95% CI 0,28-0,83, p=0,009) GRADE: <i>Very Low</i>

Popp <i>et al.</i> ⁹ 2021	Telaah sistematis dari studi RCT	Total 185 subjek pasien COVID-19 dewasa terkonfirmasi rawat inap derajat sedang-berat. Jumlah subjek 91 pasien pada kelompok intervensi vs 94 pasien pada kelompok kontrol	Ivermectin dengan variasi dosis dan frekuensi + terapi standar	Plasebo dengan terapi standar	Didapatkan penurunan risiko mortalitas dengan semua penyebab yang tidak bermakna pada kelompok intervensi dengan nilai RR 0,6 (CI 0,14 – 2,51) dengan derajat heterogenitas yang rendah, I ² = 22% GRADE: Low
Bryant <i>et al.</i> ¹⁰ 2021	Meta-analisis dari studi RCT	Total 2438 subjek pasien COVID-19 dewasa terkonfirmasi rawat jalan dan rawat inap derajat ringan-berat. Jumlah subjek 1300 pasien pada kelompok intervensi vs 1138 pasien pada kelompok kontrol	Ivermectin dengan atau tanpa terapi standar	Terapi standar/ plasebo	Didapatkan penurunan tingkat mortalitas yang bermakna pada kelompok intervensi dengan <i>average</i> RR (aRR) 0,38, (95% CI 0,19 to 0,73) dengan derajat heterogenitas moderate, I ² = 49%. Pada analisis sensitivitas yang dilakukan setelah mengeksplisi salah satu studi didapatkan penurunan nilai I ² dengan nilai <i>average</i> RR 0,31, 95% CI 0,17–0,58, n = 2196, I ² = 22%). Heterogenitas mungkin disebabkan oleh penggunaan komparator aktif pada trial tersebut. GRADE: <i>Moderate</i>
Kow <i>et al.</i> ¹¹ 2021	Meta-analisis dari studi RCT	Total 1255 subjek pasien COVID-19 dewasa terkonfirmasi rawat dengan derajat yang bervariasi. Jumlah subjek 658 pasien pada kelompok intervensi vs 597 pasien pada kelompok kontrol.	Ivermectin oral dengan dosis dan frekuensi yang bervariasi + terapi standar	Terapi standar atau plasebo	Didapatkan penurunan risiko mortalitas yang bermakna pada kelompok intervensi dengan nilai <i>pooled</i> OR = 0,21; 95% CI 0,11–0,42) dengan derajat heterogenitas low, I ² = 10% GRADE: <i>High</i>
Zein <i>et al.</i> ¹² 2021	Meta-analisis dari studi RCT	Total 1788 subjek pasien COVID-19 dewasa terkonfirmasi rawat inap dan rawat jalan dengan derajat	Ivermectin oral dengan dosis dan frekuensi yang bervariasi dengan atau tanpa terapi	Terapi standar atau plasebo	Didapatkan penurunan risiko mortalitas yang bermakna pada kelompok intervensi dengan nilai RR 0,39 [95% 0,20–0,74], p = 0,004 dengan derajat heterogenitas moderate, I ² = 58,2%.

yang bervariasi.
standar
Jumlah subjek 812 pasien pada
kelompok intervensi vs 976
subjek pada kelompok kontrol.

Pada analisis subgroup yang dilakukan
pada pasien COVID-19 derajat berat
didapatkan penurunan risiko mortalitas
yang tidak bermakna dengan RR
0,42 [95% 0,18-1,00], p =0,052 dengan
nilai heterogenitas high, I²: 68,3%
GRADE: *Low*

Deng *et al.*,¹³ 2021

Meta-analisis dari studi
RCT
Total 2196 subjek pasien
COVID-19 dewasa
terkonfirmasi rawat inap dan
rawat jalan dengan derajat
yang bervariasi. Jumlah subjek
1114 pasien pada kelompok
intervensi vs 1082 pasien pada
kelompok kontrol.

Ivermectin oral dengan
dosis dan frekuensi
yang bervariasi + terapi
standar

Terapi standar

Didapatkan penurunan risiko mortalitas
yang tidak bermakna pada kelompok
intervensi dengan nilai RR 0,77 [95% CI
0,50-1,19] dengan derajat heterogenitas low,
I²: 0%
Pada analisis subgroup pada kelompok *non-
severe* didapatkan nilai RR 0,64 [95%
0,34-1,21], dengan I²: 0% dan pada
kelompok *severe* didapatkan nilai RR 0,92
[95% 0,25-3,31], I²: 0% GRADE :
Moderate

Dari delapan studi dalam laporan ini, terdapat total 23.413 pasien COVID-19 dengan berbagai derajat keparahan yang diteliti, 10.929 pasien berada dalam kelompok yang diberikan terapi ivermectin dan 12.484 pada kelompok kontrol. Dari telaah kritis yang dilakukan pada kedelapan artikel, tidak ada yang menghasilkan *Level of Evidence* (LoE) 1. Telaah kritis yang dilakukan pada uji klinis acak terkendali dari studi Okumus et al. menghasilkan LoE 2. Penelitian ini memenuhi semua aspek validitas kecuai analisis *intention to treat* karena adanya *loss to follow up* sebanyak 16%. Hasil telaah kritis uji klinis acak terkendali dapat dilihat pada tabel 3. Sedangkan pada telaah kritis dari tujuh telaah sistematis dan meta analisis didapatkan 3 artikel dengan LoE 2 dan 4 artikel dengan LoE 3. Kedelapan artikel menunjukkan penurunan tingkat mortalitas pada kelompok pasien yang mendapat terapi ivermectin. Namun, hanya studi dari Bryant A et al.,¹⁰ Kow CS et al.,¹¹ dan Karale et al.⁸ yang menghasilkan hasil yang bermakna secara statistik.

Pada penilaian PICO, didapatkan sebagian besar artikel telah mencantumkan PICO dan kriteria eligibilitas yang lengkap dan sesuai. Namun, beberapa artikel meneliti pasien COVID-19 yang tidak spesifik di rawat inap, seperti Bryant et al., Zein et al., dan Deng et al., sedangkan uji klinis dari Okumus et al.² hanya meneliti pasien COVID-19 derajat berat. Pada penilaian validitas, meskipun mayoritas studi telah memenuhi aspek pencarian artikel yang relevan, hanya studi dari Kow et al. yang melakukan metode pencarian relevan dengan lengkap. Sedangkan beberapa studi lainnya, yaitu pada Bryant et al., Zein et al., dan Padhy et al. masih memiliki limitasi pada pencarian artikel tidak terpublikasi dan bahasa selain inggris.

Semua telaah sistematis dan meta analisis telah melakukan telaah kritis terhadap kualitas artikel-artikel di dalamnya, namun meta analisis dari Padhy et al. memasukkan beberapa artikel yang

memiliki kualitas rendah ke dalam meta analisisnya. Semua juga telah menyajikan hasil studi dalam bentuk yang sesuai, yaitu dalam bentuk tabel ringkasan studi atau *forrest plot*. Analisis heterogenitas serta penjelasannya dilakukan pada hampir semua studi kecuai pada studi Zein et al dan Padhy et al. Pada penilaian kepentingan hasil didapatkan mayoritas studi menunjukkan penurunan risiko mortalitas pada kelompok intervensi, meskipun hanya terdapat tiga studi yang memiliki hasil yang bermakna secara statistik. Tujuh dari delapan studi menghasilkan angka *Number Needed to Treat* (NNT) yang cukup besar yaitu diatas 10. Pada penilaian kemampuan didapatkan mayoritas dari studi memiliki subjek yang mirip dengan kasus pada pasien kecuai pada studi dari Okumus et al. Hasil telaah kritis telaah sistematis dan meta analisis dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 3. Tabel telaah kritis uji acak terkendali (RCT)

Penulis	Validitas						Kepentingan Hasil Efek Terapi dan Signifikansi	Kemamputeraan			Level Of Evidence
	Subjek	Randomisasi	Kemiripan karakteristik awal subjek	Perlakuan yang sama	Analisis <i>Intention to treat</i>	Kesamaran		Kemiripan subjek penelitian dengan pasien	Feasibilitas pada setting praktik klinis	Potensi manfaat melebihi potensi cedera	
Okumus <i>et al.</i> (2021)	66	+	+	+	?	+	Mortalitas : 6 pasien (20%) pada kelompok intervensi dan 9 (30%) pasien pada kelompok kontrol. p = 0,37 (95%CI 0,27-1,64) ARR = 10% NNT = 10	-	+	+	2

+ disebutkan di artikel; - tidak ada di artikel;? tidak disebutkan secara jelas; * level of evidence berdasarkan *The Oxford Center of Evidence Based Medicine 2011*.

Tabel 4. Tabel telaah kritis telaah sistematis dan meta analisis

Authors	PICO	Validitas					Kepentingan Hasil	Kemamputeraan			Level Of Evidence
		Strategi pencarian yang relevan	Dilakukan telaah kritis pada setiap studi	Menggunakan studi dengan kualitas bukti terbaik	Hasil disajikan secara tepat dan sesuai	Heterogenitas dapat dinilai dan dijelaskan		Kemiripan subjek penelitian dengan pasien	Kemamputeraan pada praktik klinis	Potensi manfaat melebihi potensi cedera	
Bryant <i>et al.</i> (2021)	?	+	+	+	+	+	aRR = 0,38, (95% CI 0,19 – 0,73) ARR = 7,44 % NNT = 14	+	+	-	3

Kow <i>et al.</i> (2021)	+	+	+	+	+	+	<i>pooled OR</i> = 0,21 (95% CI 0,11–0,42) ARR = 9,48 % NNT = 11	+	+	+	2
Zein <i>et al.</i> (2021)	+	-	+	+	+	?	RR = 0,39 (95% CI 0,20-0,74) p = 0,004 ARR = 7,32 % NNT = 14	+	+	-	3
Deng <i>et al.</i> (2021)	+	+	+	+	+	+	RR = 0,77 (95% CI 0,50-1.19) ARR = 2,76% NNT = 37	+	+	-	2
Popp <i>et al.</i> (2021)	+	+	+	+	+	+	RR = 0,6 (95% CI 0,14 – 2,51) ARR = 4,8 % NNT = 21	+	+	-	3
Karale <i>et al.</i> (2021)	+	?	+	+	+	+	OR = 0,48, (95% CI 0,28-0.83) p=0,009 ARR = 6,24% NNT = 16	+	+	+	2
Padhy <i>et al.</i> (2020)	+	+	+	+	?	+	<i>pooled OR</i> = 0,53 (95%CI: 0,29 - 0.96) ARR = 5,64 % NNT = 18	+	+	+	2

+ disebutkan di artikel; - tidak ada di artikel; ? tidak disebutkan secara jelas; * level of evidence berdasarkan *The Oxford Center of Evidence Based Medicine* 2011.

DISKUSI

Hasil penelusuran dan telaah kritis terhadap efektivitas ivermectin dalam menurunkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 rawat inap pada berbagai studi dalam laporan ini masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Selain itu, setiap studi yang telah kami lakukan telah kritis juga memiliki kelebihan dan limitasi masing-masing.

Studi pertama oleh Okumus *et al.* memiliki desain studi yang adekuat namun jumlah sampel yang sedikit dan belum dapat mewakili pasien pada kasus kami. Studi selanjutnya oleh Zein *et al.* memiliki

derajat heterogenitas yang tinggi dan belum menginklusi studi yang tidak terpublikasi sehingga menimbulkan bias publikasi. Studi oleh Bryant *et al.* memiliki derajat heterogenitas *moderate* yang disebabkan oleh banyaknya variasi dari metode, perlakuan, dan intervensi dari studi yang diinklusi. Meskipun demikian, studi Bryant *et al.* telah melakukan pencarian studi dari trial dan studi tidak terpublikasi. Studi selanjutnya oleh Kow *et al.* menyebutkan bahwa studi meta-analisisnya banyak menginklusi studi RCT dengan risiko bias yang tinggi. Namun, pada telaah kritis yang dilakukan terhadap

studi Kow *et al.* didapatkan studi ini dapat memenuhi aspek validitas secara adekuat. Selanjutnya studi oleh Deng *et al.* menyebutkan adanya limitasi berupa hasil dengan nilai interval kepercayaan yang tidak adekuat sehingga belum dapat mengesampingkan kemungkinan dari intervensi yang tidak memberikan efek. Studi oleh Karale *et al.* merupakan studi dengan sampel terbesar untuk studi ivermectin pada pasien COVID-19 yang telah melakukan analisis pada berbagai subgrup. Namun, studi ini menginklusi beberapa studi dengan nilai bias yang tinggi dan tidak menerangkan secara jelas metode penelusuran yang mereka lakukan sehingga terdapat kemungkinan untuk terjadi bias publikasi. Studi yang terakhir, yaitu studi oleh Padhy *et al.* memiliki kekuatan bukti yang sangat rendah. Meskipun studi telah melakukan pencarian artikel dengan baik, semua studi yang diikutsertakan merupakan studi observasional yang memiliki risiko bias yang tinggi serta masih didapatkan adanya bias publikasi sehingga aspek validitas dari studi ini belum baik.

Terkait aspek kepentingan hasil dari studi yang telah ditelaah, pada laporan ini belum didapatkan hasil yang konsisten pada setiap studi. Dari delapan studi yang telah dilakukan proses telaah kritis, hanya studi meta-analisis yang dilakukan oleh Bryant *et al.*, Kow *et al.*, dan Karale *et al.* yang melaporkan penurunan tingkat mortalitas yang bermakna secara statistik pada kelompok intervensi. Hal tersebut sejalan dengan studi ulasan sistematis yang dilakukan oleh Heidary *et al.*⁴ dan studi oleh Rajter *et al.*¹⁴ Sebaliknya, 5 studi lainnya tidak menunjukkan adanya penurunan risiko mortalitas yang bermakna pada kelompok intervensi.

Meskipun mayoritas studi telah menunjukkan karakteristik pasien yang mirip dengan pasien kami, namun pada seluruh studi ditemukan nilai NNT yang bervariasi dengan nilai terendah yaitu sepuluh. Pada penilaian *LoE* berdasarkan *Oxford Centre for Evidence-Based*

Medicine 2011 Levels of Evidence pada kedelapan studi tidak didapatkan studi yang memperoleh nilai *LoE* 1 meskipun mayoritas studi merupakan studi meta-analisis. Hal tersebut disebabkan oleh adanya heterogenitas, besar pengaruh yang kurang signifikan, dan risiko bias yang sedang hingga tinggi pada studi yang telah ditelaah.

Berdasarkan hasil penelusuran dan telaah studi dalam laporan ini, penggunaan ivermectin sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 dewasa rawat inap belum dapat direkomendasikan hingga dilakukan studi lebih lanjut. Hal ini disebabkan karena belum konsistennya hasil antar studi dan masih rendahnya tingkat bukti dari studi yang ditelaah. Hal tersebut mungkin merupakan dampak dari terbatasnya jumlah studi RCT dengan desain mumpuni yang terdaftar dalam registrasi percobaan resmi. Selain itu nilai NNT yang tinggi masih dijumpai pada seluruh studi. Hal ini mungkin merupakan dampak dari belum adanya rekomendasi dosis *in vivo* yang terbukti efektif dalam menurunkan aktivitas virologis hingga saat ini. Kemungkinan efek samping yang telah dilaporkan dari terapi ivermectin, dimana paling banyak menyerang sistem saraf pusat, juga perlu dipertimbangkan.¹⁵

Meskipun demikian, laporan ini memiliki beberapa limitasi yaitu pencarian artikel yang terbatas hanya pada artikel terpublikasi dan berbahasa Inggris. Namun laporan ini juga telah melakukan pencarian pada lima *database* online besar dan hanya memasukkan studi dengan desain yang terbaik untuk terapi, yaitu meta-analisis dan kohort observasional

KESIMPULAN

Dari laporan ini didapatkan bahwa efektivitas ivermectin sebagai terapi tambahan dalam menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 dewasa dengan rawat inap belum terbukti sehingga penggunaannya dalam praktis klinis sehari-hari belum dapat disarankan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
2. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011405995&from=export>
3. Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):436–43.
4. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Sep;73(9):593–602.
5. 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.
6. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379.
7. 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. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2020;23((Padhy B.M.; Meher B.R.) All India Institute of Medical sciences, Bhubaneswar.):462–9.
8. Karale S, Bansal V, Makadia J, Tayyeb M, Khan H, Ghanta SS, et al. A Meta-analysis of Mortality, Need for ICU admission, Use of Mechanical Ventilation and Adverse Effects with Ivermectin Use in COVID-19 Patients. (preprint). 2021 Apr 5
9. Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 28;7(7):CD015017.
10. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, 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;28(4):e434–60.
11. Kow CS, Merchant HA, Mustafa ZU, Hasan SS. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Pharmacol Rep PR*. 2021 Oct;73(5):1473–9.
12. Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Raffaelo WM, Pranata R. Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials: Ivermectin and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(4). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013403464&from=export>
13. Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K, Hou W, Huang E, et al. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2021 Sep 27;
14. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021;159(1):85–92.

15. Chandler RE. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin—Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Feb 7;98(2):382–8.