

Review Article

Tinjauan Biomedis Antiparasit Ivermectin Dalam Pengobatan COVID-19

Biomedical Review of Ivermectin Antiparasitic In the Treatment of COVID-19

Reggi First Trasia*

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia (Email: reggifirsttrasia@gmail.com)

* Email corresponding author: reggifirsttrasia@gmail.com

Abstrak:

Kondisi pandemi COVID-19 yang masih berlangsung dan potensi kemunculan varian mutasi Sars-Cov-2 yang baru mendorong Ivermectin untuk menjadi obat yang mulai diperhitungkan. Tinjauan berbasis bukti ini bertujuan untuk memaparkan mekanisme aksi Ivermectin melawan virus corona dan merangkum literatur yang tersedia dalam dua tahun terakhir. Interaksi seluler dan biomolekuler antara Ivermectin, sel hospes, dan Sars-Cov-2 dalam patogenesis COVID-19 juga akan dijelaskan detail dalam artikel ini.

Kata kunci: *Ivermectin, COVID-19, Antiparasit*

Abstract:

The ongoing COVID-19 pandemic and the potential emergence of new Sars-Cov-2 mutation variants have encouraged Ivermectin to become a drug to be reckoned with. This evidence-based review aims to describe the mechanism of action of Ivermectin against the coronavirus and summarizes the literature available in the last two years. Cellular and biomolecular interactions between Ivermectin, host cells, and Sars-Cov-2 in the pathogenesis of COVID-19 will also be described in detail in this article.

Keywords: *Ivermectin, COVID-19, Antiparasitic*

Pendahuluan

COVID-19 telah menyebabkan jutaan kematian di seluruh dunia dan melumpuhkan tidak hanya sistem kesehatan dunia, tetapi juga hubungan politik dan ekonomi antar negara (Gharebagi et al, 2020). Di Indonesia, terdapat 3.686.740 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dengan 108.571 kematian per 10 Agustus 2021 (Kemenkes RI, 2021). Berdasarkan kondisi tersebut, pemerintah Indonesia menyiapkan 4,5 juta dosis Ivermectin untuk penggunaan darurat penanganan pandemi COVID-19 (BUMN, 2021).

Ivermectin merupakan golongan avermectins (AVM), yang menjadi salah satu dari 16 anggota senyawa makrosiklik lakton yang ditemukan di Institut Kitasato Jepang pada tahun 1967 selama kultur actinomycetes dengan jamur *Streptomyces avermitilis* (Crump, 2011). Obat ini secara radikal menurunkan insiden *river blindness* dan filariasis limfatik, ditemukan dan dikembangkan oleh William C Campbell dan Satoshi Omura, sehingga mereka menerima Nobel dalam bidang kedokteran pada tahun 2015 (Kircick, 2016). Ivermectin dimasukkan oleh WHO ke dalam daftar model pengobatan esensial (Kumar, 2020).

Repurposing, redirecting, atau reprofiling obat didefinisikan sebagai identifikasi tujuan penggunaan baru untuk obat lama yang sudah tersedia. Pengembangan risiko, harga, sebagaimana kegagalan yang terkait dengan keamanan obat, akan dikurangi dengan pendekatan ini karena obat-obatan tersebut sudah memiliki pengembangan formulasi yang baik dalam skrining *in vitro* dan *in vivo*, sebagaimana profil farmakokinetik dan farmakodinamiknya. Di samping itu, uji klinis fase satu dari beberapa obat telah selesai dan dapat dipangkas untuk mengurangi beberapa tahun masa pengembangannya. Dengan demikian, *repurposing* obat berpotensi untuk mengurangi durasi proses secara keseluruhan hingga 3-12 tahun dan memberikan potensi yang besar (Novac, 2013).

Walaupun beberapa obat menerima otorisasi penggunaan darurat untuk pengobatan COVID-19 dengan data dukung yang kurang memuaskan, Ivermectin di sisi lain memiliki data yang meyakinkan dalam mendukung penggunaannya. Meski demikian, banyak negara mengadopsi ivermectin sebagai salah satu pilihan terapi lini pertama untuk COVID-19. Dengan program vaksinasi yang sedang berlangsung secara global, ketahanan imunitas yang ditawarkan oleh vaksin ini atau perannya dalam menawarkan efek perlindungan melawan *strain* mutasi baru masih diperdebatkan. Adopsi Ivermectin sebagai 'jembatan aman' oleh beberapa populasi yang masih menunggu giliran vaksinasi dianggap sebagai pilihan yang logis (Zaidi, 2021).

Beberapa dokter yang menginisiasi protokol uji klinis yang bertujuan untuk mengevaluasi luaran, seperti penurunan angka mortalitas, pemendekan durasi perawatan intensif, dan eliminasi virus dengan penggunaan Ivermectin telah terdaftar di US ClinicalTrial.gov (2021). Data *real-time* juga tersedia dengan sebuah meta-analisis dari 55 studi. Berdasarkan data tersebut, 100% dari 36 pengobatan awal dan studi profilaksis melaporkan efek yang positif (96% dari 55 studi). 26 studi di antaranya menunjukkan perbaikan yang signifikan secara statistik dalam isolasi. Meta-analisis efek acak dengan menggunakan luaran yang paling serius melaporkan 79-85% perbaikan untuk pengobatan awal dan profilaksis. Hasilnya menjadi sama setelah eksklusi berdasarkan analisis sensitivitas, yaitu sebesar 81-87%. Perbaikan yang signifikan secara statistik terlihat untuk mortalitas, ventilasi, hospitalisasi, kasus, dan *viral clearance*. 100% dari 17 uji terkontrol acak (RCT) untuk pengobatan awal dan profilaksis melaporkan efek yang positif, dengan estimasi perbaikan 73-83%, dan 93% dari seluruh 28 RCT. Probabilitas bahwa pengobatan yang tidak efektif memberikan hasil positif untuk 55 studi diperkirakan 1 dari 23.000 ($p < 0,05$). Konsistensi hasil positif antar kasus merupakan hal yang luar biasa. Hal itu menunjukkan bahwa hasil yang diamati bukan terjadi karena peluang (Ivemeteta, 2021).

Bagaimanapun, uji pasien terkontrol yang dilakukan oleh Lopez-Medina et al. (2021) menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan, pemberian Ivermectin tidak menunjukkan hasil perbaikan gejala. Misinterpretasi dari hasil dicatat akibat kemungkinan kelemahan kualitas studi (desain penelitian, metodologi yang diadopsi, analisis statistik, dan penarikan kesimpulan).

Ivermectin cepat diabsorpsi secara oral, memiliki liposolubilitas yang tinggi, terdistribusi secara luas ke seluruh tubuh, dimetabolisme di hati melalui sistem sitokrom P450 dan diekskresikan melalui feses (Gonzales, 2008). Dengan mengikuti dosis oral standar dalam manusia sehat, Ivermectin mencapai level plasma puncak pada 3 hingga 5 jam, dan waktu paruh plasma telah dilaporkan 12-66 jam (Edwards, 1998). Walaupun penggunaannya sudah meluas, hanya sedikit studi farmakokinetik Ivermectin pada manusia (Verrest, 2017). Ivermectin terikat secara kuat pada protein plasma pada subjek yang sehat (Klotz, 1999). Ikatan yang kuat tersebut dapat bermanfaat ketika diadministrasikan di negara dengan kasus malnutrisi dan hipoalbuminemia yang umum, mengarahkan pada peningkatan availabilitas 'fraksi bebas' dari Ivermectin (Gonzales, 2008). Hipoalbuminemia adalah temuan yang sering pada pasien COVID-19 dan juga dihubungkan dengan keparahan cedera paru (Wu Ma, 2021). Untuk itu, Ivermectin mungkin dapat berguna ketika digunakan pada kondisi demikian.

Ada bukti yang mendukung penggunaan Ivermectin dalam menurunkan gambaran mortalitas pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Namun, penggunaan Ivermectin secara oral pada pasien yang tidak dalam pemantauan dokter juga memerlukan panduan yang ketat dan terdefiniskan dengan baik untuk menghindari kondisi overdosis yang dapat menyebabkan toksisitas. Studi yang dilakukan Baudou et al. menggambarkan bahwa dua mutasi ABCB1 pada manusia berhubungan dengan hilangnya fungsi metabolisme sehingga memiliki reaksi menyimpang terhadap Ivermectin setelah administrasi dosis standar. Temuan ini memberi peringatan terkait peresepan medis Ivermectin dan substrat ABCB1 lainnya (Baudou, 2020)

Artikel ini bertujuan untuk mendiskusikan mekanisme aksi dengan merangkum bukti *in vitro* dan *in vivo* yang mendemonstrasikan peran Ivermectin pada pasien COVID-19 berdasarkan literatur yang tersedia beberapa tahun terakhir. Interaksi seluler dan biomolekuler antara Ivermectin, sel hospes, dan SARS-CoV-2 dalam patogenesis COVID-19 dan pencegahan komplikasi juga akan dipaparkan dalam artikel ini.

Metode

Pencarian komprehensif pada database PubMed dilakukan pada bulan Februari 2020 hingga Agustus 2021 menggunakan kata kunci 'Ivermectin' dan 'COVID-19' atau 'SARS-CoV-2'. Seluruh hasil yang didapat ditinjau secara manual dari konten, relevansi dan dimasukkan dalam tinjauan bila dianggap sesuai. Makalah yang disitasi pada daftar pustakan juga ditinjau dan dimasukkan jika dianggap memadai. Artikel ini secara manual mengeksklusi ketika ada duplikasi naskah.

Hasil

Berdasarkan metode di atas, didapatkan daftar studi yang menunjukkan peran Ivermectin (IVM) pada COVID-19 (Tabel 1).

Tabel 1 Peran Utama Ivermectin Melawan SARS-CoV-2

Mekanisme Aksi Ivermectin Terhadap SARS-CoV-2	Rujukan
<u>Aksi pada dinding sel SARS-CoV-2</u>	
IVM terikat pada regio leucine-91 dari protein <i>spike</i> dan histidine-378 dari reseptor ACE2.	(Leher, et al. 2020)
IVM memiliki afinitas ikatan terkuat pada situs aktif yang diprediksi dari glikoprotein S; afinitas ini terikat pada protein RdRp SARS-CoV-2; afinitas ikatan terkuat juga terjadi pada situs nsp12 dan protein TMPRSS2.	(Eweas, et al. 2021)
IVM menggunakan reseptor protein <i>spike</i> virus, protease, replikasi, dan TMPRSS2 manusia sebagai target yang paling memungkinkan untuk mengeksekusi efisiensi antiviralnya dengan mengganggu ikatan.	(Choudhury, 2021)
Pada keberadaan infeksi virus, IVM menargetkan komponen IMP-alpha dari heterodimer IMP dan mengikatnya, mencegah interaksi dengan IMP-beta-1, memblok transpor nukleus dari protein virus.	(Yang S, et al. 2020)
Dua molekul IVM bereaksi satu sama lain dalam modus ' <i>head-tail</i> ', dapat membentuk kompleks yang disebut ionofor. Ionofor ini menetralkan virus di stadium awal infeksi sebelum ia terikat pada sel hospes dan memasukinya.	(Rizzo E, et al. 2020)
<u>Aksi pada target hospes untuk replikasi virus</u>	
IVM memiliki properti antivirus melawan virus lain, termasuk virus RNA, seperti Zika, Dengue, Yellow fever, Encephalitis, Chikungunya, Avian influenza, HIV type 1, Herpes, dan Pseudorabies.	(Heidary, et al. 2020)
Pada sel Vero/hSLAM yang diinfeksi dengan SARS-CoV-2 ketika dipaparkan pada 5 mikromolar IVM menunjukkan reduksi 5000 kali dalam RNA virus selama 48 jam ketika dibandingkan dengan kelompok kontrol.	(Caly L, et al. 2020)
Penggunaan pendekatan modeling memprediksi bahwa akumulasi Ivermectin pada paru 10 kali lebih tinggi dibandingkan EC 50.	(Arshad, et al. 2020)
Interaksi ikatan Ivermectin sangat baik dengan RNA yang bergantung pada RNA polymerase (RdRp).	(Swargiary, 2020)
IVM terikat sangat efisien dengan nsp14.	(Ma, et al. 2015)
IVM terikat sangat efisien dengan fosfoprotein N dan protein M dari virus.	(Eweas, et al. 2021)
IVM juga terikat pada protein Mpro dan pada PLpro dari SARS-CoV-2.	

Mekanisme Aksi Ivermectin Terhadap SARS-CoV-2	Rujukan
IVM menghambat masuknya protein virus kedalam nukleus yang dimediasi oleh KPNA/KPNB-1.	(Caly L, et al. 2020)
<u>Aksi pada target hospes untuk inflamasi</u>	
IVM meningkatkan ekspresi beberapa gen yang terkait IFN, seperti IFIT1, IFIT2, IF144, ISG20, IRF9, dan OASL.	(Seth C, 2016)
IVM memblokir aktivasi jalur NF-kB dan menghambat pensinyalan <i>Toll-like receptor 4</i> (TLR-4). IVM juga menghambat produksi sitokin inflamasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) dengan memblokir jalur NF-kB dan memperbaiki ketahanan tikus yang diinduksi LPS. IVM juga mensupresi produksi IL-6 dan TNF-alpha.	(Zhang et al, 2008)
IVM pada dosis yang paling rendah, tidak menginduksi sitotoksitas, secara drastis membalikkan resistensi sel tumor terhadap obat-obat kemoterapi baik secara in vitro maupun in vivo dengan menghambat faktor transkripsi NF-kB.	(Jiang L et al, 2019)
IVM menghambat STAT-3, IFN dan STAT-1 yang dimediasi oleh SARS-CoV-2 dengan beralih menggunakan pensinyalan dominan STAT-3 yang dapat menghasilkan hampir seluruh manifestasi klinis COVID-19. STAT-3 bertindak sebagai pusat yang memediasi kaskade patogenesis COVID-19. STAT-3 menginduksi protein C-reaktif yang meregulasi level PAI-1 yang kemudian akan dihambat oleh IVM. Reseptor PD-L1 yang ada di sel endotel diaktivasi oleh STAT-3 sehingga menyebabkan limfopenia sel T yang kemudian akan dihambat oleh IVM melalui mekanisme penghambatan langsung.	(Matsuyama T, 2020)
IVM mensupresi pensinyalan Akt/mTOR dan meningkatkan degradasi PAK-1 yang dimediasi ubiquitin, sehingga mengganggu aktivitas STAT-3 dan menurunkan produksi IL-6.	(Don Q, et al. 2016)
IVM menurunkan secara drastis rasio IL-6/IL-10 di paru sehingga memodulasi luaran infeksi. Tidak ada defisit olfaktori yang diamati pada wanita yang diberi IVM.	(GD de Melo, 2020)
Modulasi allosterik positif dari P2X4 oleh IVM meningkatkan sekresi CXCL5 yang dimediasi oleh ATP.	(Layhadi et al, 2018)
IVM menghambat HMGB1.	(Juarez M, et al. 2018)
Efek anti-inflamasi dari IVM menghambat produksi sitokin melalui makrofag yang diinduksi LPS, blokade aktivasi NF-kB, dan MAP kinase JNK dan p38 yang diaktivasi oleh stres, serta menghambat pensinyalan TLR4.	(Ci X, et al. 2009)
Perekrutan sel imun, produksi sitokin dalam cairan lavage bronkoalveolar, sekresi IgE dan IgG1 dalam serum, hipersekresi mukus oleh sel goblet diturunkan secara signifikan oleh IVM.	(Yan S, et al. 2011)
<u>Aksi pada target hospes yang lain</u>	
Peran annexin sebagai koreseptor untuk konversi plasminogen menjadi plasmin melalui t-PA meningkatkan level plasmin yang mengarah pada aktivasi langsung STAT-3 akan dihambat IVM.	(Zaidi K, et al. 2020)
IVM secara langsung menghambat STAT-3 dan berperan dalam menghambat komplikasi COVID-19.	(Matsuyama, 2020)
SARS-CoV-2 tidak terinternalisasi ke dalam sel darah merah, tetapi ikatannya dapat menyebabkan penggumpalan. IVM akan terikat pada protein S dari SARS-CoV-2 sehingga membuatnya tidak dapat terikat pada CD147.	(Schein, et al. 2020)
	(Nagai H, et al. 2017)

Mekanisme Aksi Ivermectin Terhadap SARS-CoV-2	Rujukan
IVM meningkatkan produksi ATP mitokondria dengan menginduksi ekspresi Cox6a2 dan menjaga ATP mitokondria dalam kondisi hipoksia. Hal ini mencegah hipertrofi patologis dan memperbaiki fungsi jantung.	

Pembahasan

IVM menghambat dan mengganggu ikatan protein S dari SARS-CoV-2 di reseptor ACE-2. Reseptor TLR-4 secara langsung diaktivasi oleh SARS-CoV-2 dan juga aktivasi yang dimediasi oleh LPS. Hal ini menyebabkan aktivasi jalur NF- κ B dan MAP kinase yang akan meningkatkan ekspresi gen intranuklear untuk sitokin proinflamasi dan kemokin (bertanggungjawab pada kejadian badai sitokin) dan rilis NO yang bertanggungjawab untuk dilatasi pembuluh darah, kebocoran cairan, penurunan tekanan darah, ARDS dan sepsis. Aktivasi jalur NF- κ B dan STAT-3 terpusat pada patogenesis dan sekuel dari COVID-19. STAT-3 secara fisik terikat pada PAK-1 dan meningkatkan transkripsi IL-6. Annexin A2 pada permukaan sel mengkonversi plasminogen menjadi plasmin karena adanya t-PA. Plasmin memicu aktivasi dan translokasi nukleus dari STAT-3. Peningkatan regulasi STAT-3 menstimulasi hyaluronan sintase-2 dalam sel-sel paru sehingga menyebabkan deposisi hyaluronan yang mengarahkan pada kerusakan alveolar difusa dan hipoksia. STAT-3 juga secara langsung mengaktifasi TGF-beta yang menginisiasi fibrosis pulmoner sebagai karakteristik tipikal patologi pada paru SARS-CoV-2. Kerusakan sel tipe 2 mengekspresikan PAI-1 (melalui faktor induksi hipoksik-1) sejalan dengan stimulasi langsung oleh STAT-3. Aktivasi simultan STAT-3 dan PAI-1 menghambat t-PA dan aktivator plasminogen tipe urokinase sehingga membentuk trombus (Zaidi K, et al. 2021).

Di samping itu, protein *spike* SARS-CoV-2 terikat pada CD147 pada sel darah merah dan menyebabkan penggumpalan. IVM akan mengikat protein *spike* SARS-CoV-2 dan mencegah penggumpalan tersebut. Limfopenia sel T pada COVID-19 juga dapat berkontribusi langsung pada aktivasi reseptor PD-L1 di sel endotel melalui STAT-3. IVM secara langsung menghambat jalur NF- κ B, STAT-3, dan PAK-1 melalui peningkatan degradasi yang dimediasi ubiquitin. Respons antivirus alami dari sebuah sel adalah melalui gen regulasi interferon dan RNA virus memediasi aktivasi TLR-3 dan TLR7/8, serta Myd88 dari keluarga transkripsi IRF. Agar virus dapat menyebabkan infeksi, respons antivirus ini harus dihambat oleh blokade produksi interferon. Protein seperti importin dan KPNA memediasi transpor nukleus dari protein virus dan pensinyalan IFN. Protein SARS-CoV-2 (ORF-3a, NSP-1, dan ORF-6) secara langsung memblok pensinyalan IFN, sehingga menyebabkan sel-sel di sekitarnya menjadi korban infeksi yang tak terduga. IVM menghambat importin a-b dan reseptor KPNA-1 sehingga menyebabkan rilis IFN sebagai antivirus alami. IVM juga menghambat RdRp virus yang bertanggung jawab untuk replikasi virus (Zaidi K, et al. 2021).

Kesimpulan

Dengan kondisi pandemi COVID-19 yang masih berlangsung dan jumlah kematian yang terus meningkat, maka berdasarkan tinjauan di atas, Ivermectin dapat dipertimbangkan penggunaannya. Namun, uji klinis dengan *randomised control trial* (RCT) tetap harus diupayakan untuk mengetahui farmakodinamik dan farmakokinetik Ivermectin pada manusia, serta keamanannya dalam pengobatan COVID-19.

Referensi

- Gharebaghi R, Heidary F. (2020) COVID-19 and Iran: swimming with hands tied! *Swiss Med Wkly*;150:w20242. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20242>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021) Data sebaran kasus COVID-19 di Indonesia per 10 Agustus 2021. <https://covid19.go.id>

- Badan Usaha Milik Negara. (2021). <https://www.merdeka.com/peristiwa/pemerintah-siapkan-45-juta-dosis-ivermectin-sebagai-obat-terapi-covid.html>
- Crump A, Omura S. (2011) Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*; 87:13–28. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.13>
- Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J. (2016) Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol.*;15:325–32.
- Kumar BS, Jeyaraman M, Jain R, Anudeep TC. (2020) A Wonder Drug in the Arsenal against COVID—19: Medication Evidence from Ivermectin. *J Adv Med Med Res*;32:30–37. [CrossRef]
- Novac N. (2013) Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends Pharm Sci*;34:267–72.
- Zaidi AK, Mobaraki PD. (2021) The mechanisms of action of Ivermectin against SARS-CoV-2: An evidence-based clinical review article. *The journal of antibiotics*.
- ClinicalTrials.gov (2021) [Internet]. Clinicaltrials.gov. [cited 2 May 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> Home - ClinicalTrials.gov.
- Ivmmeta. (2021) Ivermectin for COVID-19: real-time meta-analysis of 52 studies [Internet]. Ivmmeta.com. [cited 2 May 2021]. Available from: <https://ivmmeta.com/>.
- López-Medina E, et al. (2021) Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*;325:1426–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>
- Gonzalez Canga A, et al. (2008) The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J*;10:42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>
- Edwards G, Dingsdale A, Helsby N, Orme ML, Breckenridge AM. (1998) The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. *Eur J Clin Pharm.*;35:681–4.
- Verrest L, Dorlo TPC. (2017) Lack of clinical pharmacokinetic studies to optimize the treatment of neglected tropical diseases: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.*;56:583–606.
- Klotz U, Ogbuokiri JE, Okonkwo PO. (1999) Ivermectin binds avidly to plasma proteins. *Eur J Clin Pharmacol*;39:607–8. <https://doi.org/10.1007/BF00316107>
- Wu MA, Fossali T, et al. (2021) Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med. Jan.* <https://doi.org/10.1111/joim.13208>.
- Baudou E, et al. Serious Ivermectin toxicity and human ABCB1 nonsense mutations. *N. Engl J Med.* 2020;383:787–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1917344>.
- Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. *Trends Parasitol.* 2021;37:48–64. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33189582; PMCID: PMC7853155
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- Wu A, Peng Y, Huang B et al. (2020) Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *Vivo* 2020;34:3023–6. <https://doi.org/10.21873/invivo.12134>. PMID: 32871846; PMCID: PMC7652439
- Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. Molecular docking reveals Ivermectin and Remdesivir as potential repurposed drugs against SARS-CoV-2. *Front Microbiol* 2021;11:592908 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.592908>. Published 2021 Jan 25
- Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, et al. Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an in silico approach. *Future Virol.* 2021;10:2217-fvl-2020-0342. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0342>.
- Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antivir Res.* 2020;177:104760.
- Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharm.* 2020;393:1153–6. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
- Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot.* 2020;73:593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- 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.* 2020:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Ma Y, Wu L, Shaw N, Gao Y, Wang J, Sun Y, et al. Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:9436–41.
- Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, et al. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ.* 2020;27:3209–25. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7>
- Seth C, Mas C, Conod A, Mueller J, Siems K, Kuciak M, et al. LongLasting WNT-TCF response blocking and epigenetic modifying activities of withanolide f in human cancer cells. *PLoS One.* 2016;11:e0168170.

- Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57:524–9. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>. [PMID: 19109745]
- Jiang L, Wang P, Sun YJ, Wu YJ. Ivermectin reverses the drug resistance in cancer cells through EGFR/ERK/Akt/NF- κ B path- way. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:265 <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1251-7>. [PMID: 31215501]
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARSCoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1443.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
- Kim J-H, Choi HS, Kim S-L, Lee D-S. The PAK1-Stat3 signaling pathway activates IL-6 gene transcription and human breast can- cer stem cell formation. *Cancers* 2019;11:1527.
- Dou Q, Chen H-N, Wang K, Yuan K, Lei Y, Li K, et al. Iver- mectin induces cytostatic autophagy by blocking the PAK1/Akt axis in breast cancer. *Cancer Res*. 2016;76:4457–69.
- Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ. ATP evokes Ca²⁺ responses and CXCL5 secretion via P2X₄ receptor activation in human monocyte-derived macrophages. *J Immunol Balt Md* 1950 2018;200:1159 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700965>
- Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. The multi- targeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a reposi- tioned cancer drug. *Am J Cancer Res*. 2018;8:317–31. Published 2018 Feb 1
- Ci X, Li H, Yu Q. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa- B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharm*. 2009;23:449–55.
- Yan S, Ci X, Chen N. Anti-Inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res*. 2011;60:589–96.
- Kamber Zaidi A, Dawoodi S, Pirro M, Monti M, Dehgani Mobaraki P. Key role of Annexin A2 and Plasmin in COVID-19 pathophysiology, clinical presentation and outcomes – A Review.