



COLCHICINE FROM GOUT TO COVID-19

Olivia Tantana, Florence Pribadi*, Reynaldi Hardianto Saputra, Novia Yolanda

Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, CitraLand CBD Boulevard, Made, Sambikerep, Kota Surabaya, Jawa Timur 60219, Indonesia

*florence.pribadi@ciputra.ac.id

ABSTRAK

Colchicine merupakan alkaloid toksik dan karsinogenik yang diperoleh dari ekstrak tumbuhan *Colchium autumnale* dan telah digunakan untuk mengobati radang sendi (gout) selama berabad-abad. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa colchicine dosis rendah efektif untuk penatalaksanaan gout akut serta untuk profilaksis pemeliharaan jangka panjang dan penggunaan colchicine diketahui mengurangi gejala respon inflamasi yang berkaitan dengan COVID-19 dan mengurangi frekuensi manifestasi lain seperti infiltrat paru, sakit kepala dan artralgi. Namun, sejauh ini penelitian telah menunjukkan bahwa colchicine tidak digunakan sebagai pengobatan awal atau primer untuk mengobati COVID-19 tetapi sebagai pengobatan yang “off-label” sebagai respons terhadap hiper-inflamasi yang disebabkan oleh pelepasan sitokin.

Kata kunci: colchicine; covid-19; gout

COLCHICINE FROM GOUT TO COVID-19

ABSTRACT

*Colchicine is a toxic and carcinogenic alkaloid obtained from the extract of the *Colchium autumnale* plant and has been used to treat arthritis (gout) for centuries. Clinical trial results show that low-dose colchicine is effective for the management of acute gout as well as for prophylactic long-term maintenance and the use of colchicine is known to reduce the symptoms of the inflammatory response associated with COVID-19 and reduce the frequency of other manifestations such as pulmonary infiltrates, headaches and arthralgia. However, so far studies have shown that colchicine is not used as an initial or primary treatment to treat COVID-19 but as an “off-label” treatment in response to hyper-inflammation caused by cytokine release.*

Keywords: colchicine; covid-19; gout

PENDAHULUAN

Colchicine merupakan agen anti-inflamatoris yang banyak digunakan sebagai pengobatan dari penyakit autoimun dan inflamatoris. Mekanisme kerja colchicine adalah dengan menghambat pembentukan dan polimerisasi dari mikrotubulus, sehingga mengganggu aktivitas mitosis dari sel; selain itu, pada sistem imun colchicine menghambat kemotaksis neutrofil, berperan dalam produksi superoksida, menghambat NACHY-LRRPYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome, serta mengurangi pelepasan interleukin 1 β (IL-1 β). Colchicine terutama digunakan sebagai pengobatan gout dan demam mediterania.

Coronavirus Disease 2019 adalah penyakit sistem pernapasan yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2); penyakit ini biasanya ringan, namun terkadang berat dan mengancam jiwa (Gendelman, 2020) (WHO, 2020). Sejak timbulnya pandemi COVID-19, para ahli telah mulai mencari potensi pencegahan dan pengobatan penyakit tersebut, namun masih belum menemukan vaksin atau obat-obat spesifik yang dapat mencegah atau mengatasi beban COVID-19 pada pasien. Colchicine merupakan salah satu obat yang diujikan sebagai terapi dari COVID-19; obat ini dianggap menjanjikan

karena dapat menghambat inflamasi NLRP3 dan mengurangi aktivasi interleukin (Deftereos, 2020). Artikel ini membahas mekanisme kerja colchicine, efek colchicine untuk gout, sampai potensi efeknya untuk COVID-19 berdasarkan sumber-sumber yang dapat ditemukan secara online.

Terapi colchicine dalam menangani penderita covid-19, menanggapi peningkatan penularan dan infeksi COVID-19, beberapa upaya pengobatan telah dilakukan untuk meneliti kemanjuran pengobatan dalam meringankan gejala yang ditimbulkan oleh COVID-19 termasuk colchicine. Hasilnya, penggunaan colchicine diketahui mengurangi gejala respon inflamasi yang berkaitan dengan COVID-19 dan mengurangi frekuensi manifestasi lain seperti infiltrat paru, sakit kepala dan arthralgia (Montealegre-Gómez, 2020). Namun, sejauh ini penelitian telah menunjukkan bahwa colchicine tidak digunakan sebagai pengobatan awal atau primer untuk mengobati COVID-19 tetapi sebagai pengobatan yang “off-label” sebagai respons terhadap hiper-inflamasi yang disebabkan oleh pelepasan sitokin (Della-Torre, 2020).

Karena sifat infeksi coronavirus, infiltrasi besar sel-sel inflamasi yang terdiri dari sel imun bawaan dan adaptif diamati di paru-paru pasien COVID-19. Kehadiran sel-sel kekebalan bawaan ini sebagian besar adalah neutrofil yang berisiko mencedera paru-paru. Hal ini juga diamati dalam infeksi SARS-CoV, dimana paru-paru yang terinfeksi menghasilkan IL-8 dan IL-6, chemoattractant untuk kedua sel, neutrofil dan sel T. Laporan pada pasien dengan penyakit parah terbukti memiliki peningkatan konsentrasi IL-6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP1 α , dan TNF- α plasma, dengan IL-6 yang tumbuh berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit atau kondisi (Yuki, 2020).

Respons pro-inflamasi yang ekstrem atau "badai sitokin" merupakan ciri-ciri infeksi COVID-19 yang parah, yang dapat menyebabkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dan kegagalan organ multipel, yang diyakini disebabkan oleh cedera epitel alveolar dan cedera endotelium kapiler dengan kelainan sistem kekebalan tubuh (Montealegre-Gómez, 2020) (Yuki, 2020). Terlepas dari manfaat colchicine, perlu dicatat bahwa colchicine memiliki potensi toksisitas yang mempengaruhi pneumosit alveolar tipe II yang pada gilirannya meningkatkan risiko kegagalan organ multipel dan ARDS (Cumhur, 2020). Kekhawatiran yang mungkin terjadi ketika menerapkan colchicine dalam pengobatan COVID-19 adalah bahwa toksisitas colchicine, sebagai lawan dari pengobatan COVID-19, berisiko menyebabkan ARDS karena infeksi aktif itu sendiri dan diseminasi koagulasi intravaskular (DIC) atau koagulopati (Maurizi, 1986). Namun sifat-sifat colchicine itu sendiri dapat digunakan untuk mengurangi risiko ARDS juga ketika digunakan dengan hati-hati dan tepat untuk mengurangi tekanan pada departemen darurat, bahkan rawat inap (Montealegre-Gómez, 2020) (Della-Torre, 2020).

Meskipun beberapa penelitian sedang berlangsung, hingga 30 Maret 2020, Center for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency dan World Health Organization (WHO) belum membahas atau merekomendasikan colchicine sebagai obat. pengobatan terapeutik untuk pasien dengan COVID-19, dan evaluasi dan studi lebih lanjut masih diperlukan untuk sepenuhnya memahami peran colchicine dalam mengobati pasien COVID-19 kedepan.

METODE

Disrupsi Tubulin dan Efek Anti Mitosis dari Colchicine

Dari banyak penelitian dan uji coba yang telah dilakukan diketahui bahwa mekanisme aksi terapeutik yang dimiliki oleh colchicine adalah kemampuannya untuk mengikat pada tubulin, yang menghambat pembentukan dan polimerisasi dari mikrotubulus. Mikrotubulus merupakan

komponen penting dari sitoskeleton, yang terbentuk dari heterodimer $\alpha\beta$ -tubulin dan berfungsi terhadap beberapa aktivitas seluler yang meliputi pemeliharaan bentuk sel, sekresi sitokin dan kemokin, migrasi sel, regulasi kanal ion dan pembelahan sel. Colchicine mengikat dengan tubulin dan membentuk tubulin-colchicine yang bersifat tidak reversibel, yang akhirnya mengikat pada ujung mikrotubulus dan mencegah terjadinya elongasi dari polimer mikrotubulus. Dalam konsentrasi rendah colchicine akan menghambat pertumbuhan mikrotubulus dan pada konsentrasi tinggi menyebabkan depolimerisasi mikrotubulus. Dalam dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas berat pada jaringan, yang membatasi penggunaannya pada terapi kanker (Abanonu, 2012). Efek lain colchicine terhadap keganasan meliputi inhibisi dari migrasi sel kanker dan potensial metastasis (Asako, 1992), blebbing sel melalui jalur Rho/Rho kinase (ROCK)/jalur myosin light chain kinase (MLCK) (Bhattacharyya, 2008), angiogenesis inhibitor (Borstad, 2004), pembatasan arus adenosin trifosfat (ATP) menuju mitokondria (Bozkurt, 2005), dan pelepasan caspases serta sitokrom-c yang menyebabkan apoptosis (Abanonu, 2012). Colchicine juga memiliki efek anti-inflamasi, terutama terhadap gangguan pada mikrotubulus dan fungsi arus seluler dari leukosit.

Mekanisme Aksi Colchicine Terhadap Sistem Imun

Mekanisme utama colchicine terhadap sistem imun adalah inhibisi dari kemotaksis neutrofil, adhesi dan mobilisasi, produksi superoksida dan inhibisi NACHT-LRRPYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome, serta pengolahan dan pelepasan interleukin 1β (IL- 1β) (Charpentier, 2014).

HASIL

Inhibisi Kemotaksis Neutrofil

Colchicine terkonsentrasi didalam leukosit, dengan konsentrasi paling rendah 0.1nM yang menghambat kemotaksis neutrofil dan pelepasan glikopeptida crystal derived chemotactic factor (CCF) dari lisosom neutrofil setelah terjadinya fagositosis terhadap kristal monosodium urat (MSU) (Chia, 2008). Kemotaksis faktor S100A8/9 yang disebabkan oleh MSU yang dilepaskan dari neutrofil menunjukkan dapat meningkatkan rekrutmen dari neutrofil (Cronstein, 1995)(Cronstein, 2013). Gagné et al mendemonstrasikan bahwa colchicine menghambat rapuhnya permukaan sel yang diinduksi MSU pada neutrofil dan produksi IL-8 (Fordham, 1981)

Adhesi neutrofil, mobilisasi dan rekrutmen

Melalui depolimerisasi, colchicine menghambat adhesi neutrofil terhadap jaringan yang terinflamasi (Gagné, 2013)(Ganguly, 2013). Pada dosis yang biasa digunakan pada profilaksis, colchicine merubah distribusi E-selectin pada permukaan sel endotel sehingga kerekatan pada neutrofil menghilang. Pada dosis yang lebih tinggi, colchicine menyebabkan peluruhan dari molekul perekat neutrofil (L-selectin) dan menghambat rekrutmen neutrofil (Ganguly, 2013). Paschke et al menemukan bahwa colchicine menghambat deformabilitas dan motilitas dari neutrofil manusia dalam ruang sempit, yang bersifat krusial terhadap ekstrasvasasi neutrofil pada saat inflamasi (Guan, 2013)

Inhibisi Produksi Superoksida dari Netrofil

Colchicine menekan produksi superoksida yang diinduksi MSU dari neutrofil secara selektif, efek ini dimediasi oleh inhibisi mikrotubulus (Hamburger, 2011). Chia et al membuktikan bahwa colchicine menghambat produksi superoksida yang diinduksi MSU oleh makrofag peritoneal murinae pada dosis yang 100 kali lebih rendah dibandingkan dengan yang dibutuhkan untuk menghambat infiltrasi neutrofil (Huang, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa produksi anion superoksida lebih sensitif terhadap penahanan dari colchicine daripada formasi

mikrotubulus yang terlibat dalam migrasi sel. colchicine juga telah dibuktikan dapat menurunkan stress oksidatif dengan menurunkan arus kalsium (Ca^{2+}) dalam neutrofil (Khanna, 2012)

Inhibisi NACHT-LRRPYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome

MSU dan kristal kalsium pirofosfat dihidrat (CPPD) mengaktifasi NALP3 inflammasome. Pada konsentrasi tinggi ($5\mu\text{M}$), colchicine menghambat NALP3 inflammasome, yang mengaktifasi caspase-1 serta mengolah dan melepaskan IL- 1β dan IL-18 (Korkmaz, 2011). Mekanisme dari colchicine dalam menginhibisi NALP3 inflammasome masih belum diketahui. Penekanan terhadap aktivitas NALP3 inflammasome terjadi pada dosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan dosis yang biasa digunakan pada terapeutik sehingga hal ini mungkin bukan aksi terapeutik primer dari colchicine yang bertanggung jawab dalam kristal artropati akut (Leung YY, 2015). Namun karena konsentrasi colchicine dalam neutrofil 16 kali lebih tinggi dari puncak konsentrasi dalam plasma (Li C, 2002), dosis profilaksis yang rendah dari colchicine yang diberikan secara kontinu mungkin dapat menghambat aktivasi dari NALP3 inflammasome (Maldonado, 2010)

PEMBAHASAN

Stimulasi Antigen

Dalam konsentrasi yang relatif rendah ($3\mu\text{g/ml}$), pada tikus colchicine menunjukkan maturasi dari sel dendritik, pembentukan sitokin dan penyajian antigen terhadap CD4^+ limfosit (Marin-Esteban, 2010). Menunjukkan pentingnya mikrotubulus didalam sel saat mengolah antigen, efek dari colchicine yang menstimulasi sel dendritik (sebagai penyaji antigen terhadap sel) telah didemonstrasikan pada sel dendrit manusia (Misawa, 2013)

Anti-Fibrosis Dan Efek Protektif Kardiovaskular

Colchicine memiliki efek antifibrosis. Pada uji coba dengan model tikus nefrotoksisitas siklosporin, colchicine menginhibisi fibrosis tubulointersitial dengan menstimulasi B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) dan menekan caspase-3 yang menyebabkan penekanan terhadap apoptosis sel ginjal (Mizumoto, 2005). Pada uji coba dengan model tikus hipertensi penyakit ginjal kronik, colchicine menginhibisi fibrosis pada ginjal dengan cara menghambat sinyal RhoA dan infiltrasi sel inflamasi (Mizumoto, 2005). Pada uji coba dengan model tikus, colchicine menginhibisi fibrosis pada hati dengan cara menghambat aktivasi sel stelata hepatik dan menghambat apoptosis yang diinduksi sel (Nuki, 2008). Selain itu Colchicine juga menghambat aktivitas transforming growth factor (TGF)- $\beta 1$ (Paschke, 2013) dan diferensiasi myofibroblast pada Rho/ serum response factor (SRF) (Pascual, 1992). Pada pasien dengan familial mediterranean fever (FMF) yang diberi terapi colchicine memiliki tanda disfungsi endotel dan risiko kardiovaskular yang lebih rendah (Peachman, 2004). Colchicine terbukti memiliki efek sinergi protektif dengan atorvastatin dalam fungsi endotel, serta reduksi C-reactive protein (CRP) dan lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) (Roberge, 1993)

Toksisitas Dan Metabolisme Colchicine

Colchicine memiliki jendela terapeutik yang sempit. Ketika diberikan secara harian kepada pasien FMF, reaksi yang paling sering ditimbulkan (hingga 20%) adalah nyeri abdomen, diare, mual, dan muntah. Efek samping ini biasanya bersifat ringan, sementara, dan reversibel dengan mengurangi dosis. Diresepkan secara akut untuk encok dengan dosis 1.8mg dalam 2 jam, reaksi yang paling sering ditimbulkan adalah diare (23%) dan nyeri pharyngolaryngeal (3%) (Ryckman, 2003). Pada dosis terapeutik, diskrasia darah ditemukan yang meliputi myelosuppression, leukopenia, granulocytopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, dan aplastic anemia (Sandbo, 2013). Colchicine dieliminasi secara primer melalui ekskresi hepatobilier.

Ekresi renal berkontribusi sebesar 10-20% pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Beberapa jenis oobat meningkatkan potensi toksisitas colchicine melalui modulasi aktivitas P-gp dan CYP3A4. Kasus seperti miopati dan/atau rhabdomyolisis dilaporkan pada pasien yang mengkonsumsi colchicine dengan statins, fenofibrate/gemfibrozil, cyclosporine, atau digoxin. Toksisitas juga dilaporkan pada pasien yang mengonsumsi jus anggur setiap hari. Setelah konsumsi colchicine dihentikan, gejala biasanya hilang dalam waktu 1 minggu hingga beberapa bulan. Interaksi yang dapat mengancam nyawa terjadi pada pasien yang diberikan colchicine dengan P-gp inhibitor (cyclosporine, ranolazine) dan inhibitor CYP3A4 kuat (clarithromycin, telithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, dan beberapa inhibitor protease).

Selain menghindari penggunaan colchicine dengan obat yang berinteraksi, pengurangan dosis harus dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati, serta pada lansia. Beberapa rekomendasi menyarankan penurunan dosis hingga 50% pada pasien dengan CrCl 50 ml/menit. (Shu, 2009)

Colchicine Untuk Gout

Colchicine sangat sering digunakan dalam menanggulangi serangan encok akut, dari uji coba AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Analysis) yang menguji colchicine dosis tinggi (8 tablet) dan dosis rendah (3 tablet) dengan keterangan 1 tablet memiliki dosis 0.6 mg dan placebo pada pasien dengan 24 jam pertama serangan encok akut, menunjukkan keunggulan dari colchicine dibandingkan dengan placebo pada 185 pasien yang diacak dari colchicine dosis tinggi hingga rendah dan placebo dengan tingkat respon 32.7% (dosis tinggi), 37.6% (dosis rendah), dan 15.5% (placebo) (Ryckman, 2003). Tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok dosis tinggi dan dosis rendah, hanya saja kelompok dosis tinggi lebih memiliki efek samping pencernaan dibandingkan kelompok dosis rendah. Konsensus umum untuk pengobatan encok akut adalah dengan menggunakan colchicine dosis rendah. Dengan melihat efek samping yang meliputi gangguan ginjal, hati, dan pencernaan, pengaturan dosis harus diperhatikan. EULAR (The European League against Rheumatism) 2011 consensus guidelines merekomendasikan colchicine dosis rendah, dengan dosis hingga 3 dosis dengan takaran 0.5mg dalam 24 jam pengobatan pertama dari encok (Taskiran, 2012). ACR guidelines juga merekomendasi colchicine sebagai penanganan primer untuk serangan encok akut, dengan dosis awal 1.2 mg diikuti dengan dosis 0.6 mg (Terekeci, 2008).

Tingkat efektifitas dari colchicine dalam profilaksis serangan encok setelah inisiasi terapi dalam mengurangi urat telah terbukti. The EULAR guidelines merekomendasikan profilaksis untuk serangan encok akut dalam waktu 6 hingga 12 bulan pertama dari terapi dengan agen penurun urat (Terkeltaub, 2011).

SIMPULAN

Coronavirus Disease 2019 adalah penyakit sistem pernapasan yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2); penyakit ini biasanya ringan, namun terkadang berat dan mengancam jiwa. Colchicine merupakan salah satu obat yang diujikan sebagai terapi dari COVID-19; obat ini dianggap menjanjikan karena dapat menghambat inflamasi NLRP3 dan mengurangi aktivasi interleukin. Terlepas dari manfaat colchicine, perlu dicatat bahwa colchicine memiliki potensi toksisitas yang mempengaruhi pneumosit alveolar tipe II yang pada gilirannya meningkatkan risiko kegagalan organ multipel dan ARDS. Kekhawatiran yang mungkin terjadi ketika menerapkan colchicine dalam pengobatan COVID-19 adalah bahwa toksisitas colchicine, sebagai lawan dari pengobatan COVID-19, berisiko menyebabkan ARDS karena infeksi aktif itu sendiri dan diseminasi koagulasi intravaskular (DIC) atau koagulopati. Namun sifat-sifat colchicine itu sendiri dapat digunakan untuk mengurangi risiko ARDS juga ketika digunakan dengan hati-hati dan tepat

untuk mengurangi tekanan pada departemen darurat, bahkan rawat inap. Konsensus umum untuk pengobatan gout akut adalah dengan menggunakan colchicine dosis rendah. Dengan melihat efek samping yang meliputi gangguan ginjal, hati, dan pencernaan, pengaturan dosis harus diperhatikan

DAFTAR PUSTAKA

- Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and β -thromboglobulin levels in familial mediterranean fever: Effect of colchicine use? *Eur J Intern Med.* 2012;
- Asako H, Kubes P, Baethge BA, Wolf RE, Granger DN. Colchicine and methotrexate reduce leukocyte adherence and emigration in rat mesenteric venules. *Inflammation.* 1992;
- Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Medicinal Research Reviews.* 2008.
- Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;
- Bozkurt D, Bicak S, Sipahi S, Taskin H, Hur E, Ertlav M, et al. The effects of colchicine on the progression and regression of encapsulation peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 2008;
- Charpentier MS, Whipple RA, Vitolo MI, Boggs AE, Slovic J, Thompson KN, et al. Curcumin targets breast cancer stem-like cells with microtentacles that persist in mammospheres and promote reattachment. *Cancer Res.* 2014;
- Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: A rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2008;
- Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;
- Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2013.
- Cumhur Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clinical Rheumatology.* 2020.
- Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos G, Giotaki SG, Cleman M, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother.* 2020;
- Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic M, Scotti R, Ramirez GA, Dagna L, et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clinical Immunology.* 2020.
- Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HLF. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis.* 1981;
- Gagné V, Marois L, Levesque JM, Galarneau H, Lahoud MH, Caminschi I, et al. Modulation

- of monosodium urate crystal-induced responses in neutrophils by the myeloid inhibitory C-type lectin-like receptor: Potential therapeutic implications. *Arthritis Res Ther.* 2013;
- Ganguly A, Yang H, Zhang H, Cabral F, Patel KD. Microtubule dynamics control tail retraction in migrating vascular endothelial cells. *Mol Cancer Ther.* 2013;
- Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2020.
- Guan T, Gao B, Chen G, Chen X, Janssen M, Uttarwar L, et al. Colchicine attenuates renal injury in a model of hypertensive chronic kidney disease. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2013;
- Hamburger M, Baraf HSB, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Physician and Sportsmedicine.* 2011.
- Huang C, Cen C, Wang C, Zhan H, Ding X. Synergistic effects of colchicine combined with atorvastatin in rats with hyperlipidemia. *Lipids Health Dis.* 2014;
- Keikhaei B, Bahadoram M, Rajaei E, Alikhani K, Helalinasab A. Possible ameliorative effect of colchicine on the prevention of cytokine storm and its associated hyper-inflammation in patients with COVID-19. *J Prev Epidemiol.* 2020;
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;
- Korkmaz S, Erturan I, Nazıroğlu M, Uğuz AC, Çiğ B, Övey IS. Colchicine modulates oxidative stress in serum and neutrophil of patients with Behçet disease through regulation of Ca²⁺ release and antioxidant system. *J Membr Biol.* 2011;
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2015.
- Li C, Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Park CW, Park JH, et al. Colchicine decreases apoptotic cell death in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Lab Clin Med.* 2002;
- Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res.* 2010;
- Marin-Esteban V, Charron D, Gelin C, Mooney N. Chemotherapeutic agents targeting the tubulin cytoskeleton modify lps-induced cytokine secretion by dendritic cells and increase antigen presentation. *J Immunother.* 2010;
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;
- Maurizi M, Delorme N, Laprévotte-Heully MC, Lambert H, Larcan A. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte au cours des intoxications par la colchicine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1986;

- Meshki J, Douglas SD, Hu M, Leeman SE, Tuluc F. Substance P induces rapid and transient membrane blebbing in U373MG cells in a p21-activated kinase-dependent manner. *PLoS One*. 2011;
- Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;
- Mizumoto N, Gao J, Matsushima H, Ogawa Y, Tanaka H, Takashima A. Discovery of novel immunostimulants by dendritic-cell-based functional screening. *Blood*. 2005;
- Mizumoto N, Tanaka H, Matsushima H, Vishwanath M, Takashima A. Colchicine promotes antigen cross-presentation by murine dendritic cells [5]. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007.
- Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin*. 2020;
- New York State Medicaid Drug Information Response Center. Could colchicine be effective for treatment of COVID-19?. 2020.
- Nicola Dalbeth, MD1; Thomas J. Lauterio, PhD, MBA2; and Henry R. Wolfe, PhD. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. 2014
- Nuki G. Colchicine: Its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Current Rheumatology Reports*. 2008.
- Paschke S, Weidner AF, Paust T, Marti O, Beil M, Ben-Chetrit E. Technical Advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol*. 2013;
- Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 1992;
- Peachman KK, Rao M, Palmer DR, Zidanic M, Sun W, Alving CR, et al. Functional microtubules are required for antigen processing by macrophages and dendritic cells. *Immunol Lett*. 2004;
- Phelps P. Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro IV colchicine inhibition of chemotactic activity formation after phagocytosis of urate crystals. *Arthritis Rheum*. 1970;
- Roberge CJ, Gaudry M, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest*. 1993;
- Ryckman C, McColl SR, Vandal K, De Médicis R, Lussier A, Poubelle PE, et al. Role of S100A8 and S100A9 in neutrophil recruitment in response to monosodium urate monohydrate crystals in the air-pouch model of acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;

- Sandbo N, Ngam C, Torr E, Kregel S, Kach J, Dulin N. Control of myofibroblast differentiation by microtubule dynamics through a regulated localization of mDia2. *J Biol Chem.* 2013;
- Shu JC, He YJ, Lv X, Ye GR, Wang LX. Curcumin prevents liver fibrosis by inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells. *J Nat Med.* 2009;
- Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem.* 2012;
- Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, Nalbant S, Top C, Celik S, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol.* 2008;35(10):2024–2029.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;
- Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2226–2237.
- Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):411–419.
- U.S. Food and Drug Administration, online. [Accessed 20 Dec. 2013]; Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174315.htm>.
- Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of Prophylaxis on Gout Flares After the Initiation of Urate-Lowering Therapy: Analysis of Data From Three Phase III Trials. *Clin Ther.* 2010;
- Yu JW, Farias A, Hwang I, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Ribotoxic stress through p38 mitogen-activated protein kinase activates in Vitro the human pyrin inflammasome. *J Biol Chem.* 2013;
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology.* 2020.
- Widiyanto, A., Murti, B., & Soemanto, R. B. (2018). Multilevel analysis on the Socio-Cultural, lifestyle factors, and school environment on the risk of overweight in adolescents, Karanganyar district, central Java. *Journal of Epidemiology and Public Health*, 3(1), 94-104.
- World Health Organization. Clinical Management of COVID-19. 2020.

