

Kolkisin sebagai Terapi Adjuvan pada Coronavirus Disease

Dian Indriani Hidayat¹, Sofyan Budi Raharjo²

¹RS ST. Elisabeth Semarang

²RSUP Dr. Kariadi Semarang

Email: d14n_1988@hotmail.com

Received 03 Feb 2021; accepted 25 Mei 2021

Abstrak

Beragam manifestasi klinis, patogenesis yang masih belum pasti, dan belum ditemukannya obat yang efektif untuk penanganan *Coronavirus Disease* (COVID-19) mendorong penggunaan berbagai obat *off-label* sebagai upaya penyembuhan pasien. Obat anti peradangan dan imunomodulator banyak dipakai dalam terapi terutama untuk kasus berat dan kritis. Kolkisin yang dikenal sebagai obat gout diuji coba sebagai alternatif pengobatan COVID-19. Namun penggunaan obat ini sebagai pilihan terapi pada COVID-19 masih jarang. Tinjauan ini bertujuan untuk mengetahui dampak penggunaan kolkisin sebagai terapi adjuvan COVID-19. Tinjauan literatur ini dilakukan dengan mencari jurnal yang telah dipublikasi secara bebas di berbagai jurnal kedokteran internasional dengan kata kunci “colchicine AND COVID-19 journal” dan diperoleh sebanyak 10 jurnal yang secara spesifik membahas mengenai kolkisin dan COVID-19. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa Kolkisin memiliki dampak positif terhadap pengobatan COVID-19. Kolkisin memiliki efek anti inflamasi multipel yang tidak spesifik pada target tunggal tertentu dan tidak bersifat immunosupresif. Sifat immunomodulator, anti inflamasi dan antiviral menjadi dasar penggunaan kolkisin sebagai terapi adjuvan COVID-19. Kolkisin terbukti dapat mempercepat waktu perbaikan klinis pasien, menurunkan angka kematian, kebutuhan rawat inap, dan lama rawat pasien COVID-19. Sedangkan efek antitrombosis kolkisin pada COVID-19 masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kolkisin perlu diberikan secara berhati-hati terkait efeknya pada gastrointestinal dan perlunya penyesuaian pada gangguan ginjal. Penggunaan kolkisin pada pasien COVID-19 menjadi alternatif terapi potensial karena relatif aman, murah, tersedia banyak, dan penggunaan secara peroral. Dengan hasil tersebut diatas, kolkisin dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari usaha penyembuhan pasien COVID-19.

Kata kunci: kolkisin, *Coronavirus Disease-19*

Abstract

Various clinical manifestation of Coronavirus Disease (COVID-19), uncertain pathogenesis of COVID-19 and no finding of drug effectively curing this disease encourage the use of off-label drugs as an attempt of healing the patients. Anti-inflammatory and immunomodulatory drugs are used widely in the therapy, particularly for curing severe and critical cases. Colchicine, a drug known to cure gout was tried to be used as an alternative to COVID-19 treatment. However, the drug usage as the therapy option in COVID-19 still rare. Literature review was conducted to provide an overview about the role of colchicine as adjuvant therapy for COVID-19. Literature review was conducted by searching published journal from several international publication with keyword “colchicine AND COVID-19 journal” resulting 10 journals that specifically discussing about colchicine and COVID-19. Researches showed that Colchicine exerts positive effect on COVID-19 treatment. Colchicine has non-specific multiple anti-inflammation effect on a certain single target and non-immunosuppressive property. The property as immunomodulator, anti-inflammation, and antiviral underlies the use of it as adjuvant therapy for COVID-19. Colchicine can evidently accelerate clinical improvement time in patients, and reduce mortality rate, need for hospitalization and length of treatment time for COVID-19 patients. Anti-thrombotic effect of colchicine on COVID-19 still needs further study. The caution in using colchicine is related to gastrointestinal and hematology effect and its adaptation to renal disorder. The use of colchicine in COVID-19 patients has been a potential alternative therapy as it is relatively safe, cheap, available widely, and used per oral. According to these results, colchicine can be considered as part of curing efforts to COVID-19 patient.

Keywords: Colchicine, *Coronavirus Disease-19*

1. Pendahuluan

Hingga akhir Januari 2021, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menjangkiti lebih dari 100 juta jiwa di seluruh dunia sejak pertama kali diidentifikasi di Tiongkok. Angka kematian yang terjadi karena COVID-19 telah mencapai 2 juta jiwa.¹ Berbagai upaya penanganan atas pandemi COVID-19 telah dilakukan oleh seluruh negara di dunia untuk menghentikan laju penyebaran penyakit.

Manifestasi klinis pasien COVID-19 sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis dan bahkan syok sepsis.^{2,3} Beberapa gejala yang dapat dijumpai pada pasien COVID-19 yaitu demam, kelelahan, batuk, anoreksia, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, sakit kepala. Komplikasi yang sering dijumpai pada pasien COVID-19 adalah *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).⁴ Selain itu dapat dijumpai gangguan ginjal, syok sepsis, disfungsi liver, dan jantung.^{2,5,6,7,8} Cedera pada miokard menjadi penyulit mayor dan dapat terjadi pada pasien tanpa gangguan kardiovaskuler sebelumnya.⁹ Rekomendasi pengobatan terapi COVID-19 berkembang sangat dinamis. Terapi standar yang dianut saat ini terdiri dari antivirus, antikoagulan, terapi simptomatis serta suplementasi vitamin. Berkembang juga beberapa pilihan terapi lain berupa *Host-modifier/ Immune-Based therapy* seperti inhibitor IL-6, terapi plasma konvalesen, dan imunomodulator lain.⁵

Pasien COVID-19 70-80% mengalami gejala ringan sedang, sedangkan 15% akan mengalami sesak nafas berat dengan hipoksemia dan infiltrat paru. 5% akan mengalami kondisi kritis dengan gagal nafas, syok septik, dan disfungsi multi organ.⁷ Prediktor prognosis yang buruk antara lain sesak nafas, limfopenia, neutrofilia, dan rendahnya monosit dan trombosit, Terdapat supresi imunitas seluler seiring dengan reaksi peradangan berat yang membawa pada kematian. Pasien dengan usia tua, komorbid, terutama diabetes dan hipertensi memiliki laju kematian yang paling besar.¹⁰ ARDS diikuti

dengan komplikasi gangguan jantung, kemudian ginjal dan hati menjadi hal yang umum terjadi. Pada pasien COVID-19 yang meninggal ditemukan peningkatan C reaktif protein (CRP) dan kadar amyloid A serum. Peningkatan CRP, usia tua, keberadaan komorbiditas, pneumonia merupakan faktor risiko atas ketidaknormalan fungsi jantung pada pasien COVID-19.¹¹ Proteksi kardiovaskular perlu diperhatikan pada pasien penderita COVID-19.¹¹

Pada kasus COVID-19, sitokin proinflamasi di paru memicu peningkatan sel imun paru. Pasien COVID-19 menunjukkan penurunan tingkat supresor signal sitokin (*suppressor of cytokine signaling/SOCS*) 3, yang diperlukan untuk mengontrol signal IL-6.⁶ Pelepasan badai sitokin dapat juga teramati jika terdapat sepsis. Peningkatan sitokin ini berhubungan langsung dengan distress pernapasan, bahkan bisa menyebabkan kematian. IL-6 juga diketahui sebagai biomarker sepsis.^{12,13}

Kondisi immunosupresi pada COVID-19, baik secara alami atau terimbas obat, berisiko meningkatkan kejadian infeksi sekunder nosokomial sehingga berpotensi meningkatkan mortalitas. Pada kasus COVID-19 sendiri limfopenia berat (ditandai dengan ALC yang rendah) sering terjadi seperti pada syok septik, dan berkorelasi dengan peningkatan infeksi sekunder dan mortalitas.¹⁴ Pemberian obat-obatan pada COVID-19 juga dapat berimbas pada risiko infeksi sekunder maupun immunosupresi pasien. Misalnya pada pemberian Tocilizumab, 13% pasien mengalami infeksi ikutan dibandingkan dengan terapi standar 4%.¹⁵ Pemberian kortikosteroid seperti dexamethasone juga dapat berdampak immunosupresi yang dapat meningkatkan risiko infeksi sekunder pada pasien COVID-19, sehingga memperberat perjalanan penyakit. Kesulitan lain dalam penggunaan obat-obatan immunomodulator adalah harganya yang mahal, ketersediannya yang terbatas, serta penggunaannya yang khusus secara intravena.^{16,17} Masih belum jelasnya mekanisme kejadian berat COVID-19 dan responnya terhadap obat-obatan suportif yang

direkomendasikan saat ini terus mendorong para peneliti untuk dapat menemukan obat-obat alternatif yang dapat mengobati COVID-19 secara tepat sasaran, atau secara spesifik dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian dengan efek samping yang lebih minimal. Hingga saat ini FDA baru merekomendasikan 1 obat antivirus yaitu remdesivir pada bulan Oktober tahun 2020 untuk mengobati COVID-19.¹⁸

Kolkisin menjadi alternatif dalam pengobatan COVID-19 sebagai obat per oral yang relatif murah dan mudah dijumpai. Kolkisin merupakan alkaloid yang diekstraksi dari tanaman *Colchium autumnucrocus*. Mekanisme farmakoterapik kolkisin ditunjukkan pada kemampuannya untuk terikat pada tubulin yang menyebabkan penghambatan pembentukan dan polimerisasi mikrotubula. Mikrotubula berhubungan dengan berbagai proses seluler termasuk perawatan bentuk sel, trafiking intraseluler, sekresi sitokin dan kemokin, migrasi sel, dan pengaturan saluran ion dan pembagian sel.¹⁹ Pada konsentrasi rendah, kolkisin menghambat pertumbuhan mikrotubula dan pada konsentrasi tinggi dapat memicu depolimerisasi mikrotubula.

Mekanisme aksi kolkisin terhadap sistem imun ditunjukkan dari inhibisi kemotaksis netrofil, pelekatan dan pergerakan, dan produksi superoksida sebagai tambahan atas inhibisi inflammasome NALP3 dan pembentukan dan pelepasan IL-1beta. Pada konsentrasi yang relative rendah (3 µg/ml), kolkisin mendorong kematangan sel dendritik, pembentukan sitokin dan kehadiran antigen terhadap alogenik limfosit CD4+.²⁰

Kolkisin juga memiliki efek antifibrotik dimana kolkisin menghambat fibrosis tubulointerstitial melalui stimulasi ekspresi *B-cell limfoma 2* (Bcl-2) dan penghambatan caspase-3 sehingga dapat menghambat apoptosis sel ginjal. Penggunaan terapeutik kolkisin telah didokumentasikan secara baik pada gout dan *Familial Mediterranean Fever* (FMF). Penggunaan kolkisin juga terbukti pada pericarditis, penyakit arteri coroner dan berbagai macam kondisi inflamasi dan

fibrotik.^{19,21} Sebagai obat anti inflamasi yang telah lama digunakan untuk mengobati *gout*, kolkisin diuji coba diberikan pada pasien COVID-19.^{21,22} Masih sedikitnya rekomendasi penggunaan Kolkisin mendorong penulis untuk melakukan pendalaman mengenai penggunaan dan dampak penggunaan Kolkisin terutama pada kasus COVID-19. Perlu dilakukan tinjauan lebih lanjut mengenai peranan kolkisin sebagai alternatif pengobatan pada COVID-19.

2. Metode

Metode penelitian ini adalah tinjauan literatur. Tinjauan literatur dilakukan dengan mencari jurnal yang telah dipublikasi secara bebas di berbagai jurnal kedokteran nasional dan internasional dengan kata kunci “*colchicine and COVID-19 journal*”.

3. Hasil

Hasil pencarian kata kunci “*colchicine AND COVID-19*” setelah melalui proses seleksi relevansi isi artikel diperoleh sebanyak 10 jurnal yang membahas tentang peranan kolkisin sebagai alternatif pengobatan pasien COVID-19. Pemilihan artikel didasarkan pada pembahasan dan hasil penelitian peran kolkisin terhadap berbagai kondisi gejala yang ditemui pada pasien COVID-19. Analisis review literatur dilakukan dengan membandingkan kesamaan dan perbedaan antara beberapa artikel dengan berbagai fakta pendukung yang menjustifikasi peranan Kolkisin sebagai alternatif pengobatan pasien COVID-19.

Tabel 1. Rangkuman Penelitian Terdahulu Mengenai Penggunaan Kolkisin Sebagai Terapi COVID-19

Penulis	Jenis Penelitian	Spesifikasi	Hasil
Deftereos, dkk ²³	Kuantitatif – The GRECCO-19 <i>randomized clinical trial</i> (n=105) di 16 rumah sakit tersier di Yunani	Efek Kolkisin pada jantung, biomarker inflamasi, dan keluaran klinis pada pasien rawat inap COVID-19	Pasien COVID-19 yang memperoleh kolkisin menunjukkan percepatan waktu mencapai perbaikan klinis. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar troponin jantung dan tingkat C-reaktif protein.
Rabbani, dk ²⁴	Review atas penelitian Deftereos, dkk	Limitasi perlu dipertimbangkan saat menginterpretasikan pengujian GRECCO-19.	Pasien dalam The GRECCO Trial mengizinkan subjek penelitian mendapatkan ko-treatment lain secara bersamaan. Jumlah sampel sedikit mengurangi kekuatan penelitian ini, Penelitian Deftereos perlu diperpanjang dengan jangka waktu yang lebih panjang dan cakupan lebih luas. Serta perlu diteliti kembali peran kolkisin pada pasien COVID-19 yang memang mengalami cedera miokard, untuk dapat mengetahui efek kardioprotektif dari kolkisin.
Reyes, dkk ⁵	Kualitatif	Pendalaman mengenai efek antiinflamasi kolkisin dan implikasi klinis kolkisin pada COVID-19.	Kolkisin memberikan efek inhibitor pada aktivitas neutrophil, generasi sitokin dan interface inflamasi/thrombosis. Kolkisin lebih rendah dalam menunjukkan immunosupresi sistemik, mudah ditoleransi, didapatkan, dan murah sehingga dapat menjadi pengobatan potensial utk COVID-19
Tardif, dkk ²⁵	Kuantitatif (n=4488), COLCORONA <i>Randomized-double blind trial</i>	Efek kolkisin pada pasien rawat jalan COVID-19 (0,5 mg 2x sehari 3 hari dilanjutkan sekali sehari 30 hari vs placebo)	Diantara pasien rawat jalan COVID-19, pasien yang mendapatkan kolkisin memiliki laju kematian dan laju admisi rumah sakit yang lebih rendah,
Dupuis, dkk ²⁶	Kuantitatif, studi preklinik pada hewan coba tikus (24 sampel)	Pemberian kolkisin 1 mg/kg selama 3 hari pada tikus coba yang diinduksi mengalami cedera paru akut.	Pemberian kolkisin pretreatment mengurangi cedera paru akut dan edem paru, dan secara bermakna meningkatkan oksigenasi darah pada model dengan mengurangi rekrutmen dan aktivasi neutrofil paru. Hasil penelitian secara kuat mendukung penelitian klinis skala besar dari penggunaan kolkisin pada COVID-19 COLCORONA
Scarsi, dkk ²⁷	Kuantitatif (n=140) vs 122 di rumah sakit Valcamonica di Itali, konsektif sampling	Perbandingan terapi standar (Hidroksiklorokuin dan atau dexamethasone iv, dan atau lopinavis/ritonavir) vs penambahan kolkisin 1 mg/hari pada terapi standar tersebut pada kasus COVID-19 dengan pneumonia dan ARDS. Pada pemberian kolkisin antivirus distop.	Pasien dengan kolkisin memiliki laju kesembuhan lebih baik (84,2% vs 63,6%, p=0.001); tingkat kematian yang lebih rendah (p<0.0001) dibandingkan terapi standar. Usia tua, Pa)2FiO2 rendah, dan tingginya kadar ferritin saat awal rawat inap memiliki risiko tinggi kematian.

Montealegre-Gomez, dkk ¹⁴	Kuantitatif laporan kasus di Colombia (n=5),	Pemaparan kasus pasien yang sudah mengkonsumsi kolkisin 0,5-1 mg/hari dan mengalami COVID19	Efek kolkisin dapat meminimalkan kerusakan alveolar, interstitial, dan kolaps paru melalui berbagai jalur. Penggunaan kolkisin dapat menurunkan risiko ARDS dan relative aman, namun penerapannya harus didukung oleh protokol yang jelas.
Brunetti, dkk ²⁸	Kuantitatif, studi kohort dengan sampling konsekutif (n=303) di rumah sakit komunitas di AS	Perbandingan Kolkisin (n=42) vs terapi standar (n=262) dari berbagai faktor	Treatment dengan kolkisin berhubungan dengan tingkat kesembuhan pasien yang tinggi dan berhubungan dengan penurunan mortalitas pasien dengan COVID-19 berat pada hari ke 28.
Schlesinger, dkk ²²	Review kualitatif	Pemaparan mekanisme kerja kolkisin dan daftar penelitian mengenai kolkisin yang sedang berlangsung	Penekanan pada peranan kolkisin yang bersifat anti inflamasi dan antiviral sehingga dapat membantu pengobatan pasien yang terinfeksi COVID-19.
Lopes, dkk ²⁹	Kuantitatif single-center randomized, blinded (n=35), double	Perbandingan pasien dengan pemberian kolkisin (n=17) vs. placebo (n=18)	Penggunaan kolkisin mengurangi waktu terapi oksigen supplemental dan waktu rawat inap.

4. Pembahasan

Penggunaan kolkisin pada pasien COVID-19 menjadi alternatif terapi potensial yang atraktif karena kolkisin telah dipertimbangkan sebagai obat yang telah diuji aman, cost-effective, tersedia banyak, dan penggunaan secara oral.^{22,27} Sifat kolkisin sebagai immunomodulator, anti inflamasi dan antiviral menjadi dasar penggunaan kolkisin sebagai terapi adjuvant COVID-19. Beberapa penelitian telah menunjukkan kemampuan kolkisin dalam mensupresi pelepasan IL-1beta, IL-18 dan IL-6.^{30,31}

Kolkisin memiliki properti antiinflamasi dan antiviral, serta imunomodulator.^{19,22,28} Dampak pemberian kolkisin pada kasus COVID-19 sebagai anti-inflamasi tercantum dalam beberapa penelitian.^{5,22,23,27,29} Kejadian inflamasi salah satunya ditandai dengan kenaikan C-reactive protein (CRP). Penelitian Lopes menunjukkan efek anti-inflamasi pada pemberian kolkisin pada kasus COVID-19 sedang dan berat. Pada kelompok pasien yang memperoleh kolkisin terdapat penurunan bermakna CRP pada hari ke-4 dibandingkan dengan grup placebo ($p < 0,001$), sejalan dengan perbaikan klinis.²⁹ Kolkisin diberikan dengan dosis 3x0,5 mg pada 5 hari pertama, dilanjutkan 2x0,5 mg pada hari 6 hingga 10. Pada

berat badan ≥ 80 kg, dosis pertama diberikan sebesar 1 mg.²⁹ Pada pasien COVID-19 rawat inap di RS komunitas di New Jersey, USA setelah pemberian kolkisin didapatkan penurunan CRP secara bermakna ($p = 0,021$).²⁸ Namun pada penelitian ini dosis dan durasi kolkisin yang diberikan tidak seragam.

Kolkisin memiliki mekanisme kerja pleiotropik yang tidak spesifik untuk target tunggal tertentu.⁵ Mekanisme inflamasi pada COVID-19 paralel dengan mekanisme kerja kolkisin yang menunjukkan titik intervensi potensial yang dapat mencegah perkembangan dari fase 2 (aktivasi inflamasi) ke fase 3 (hiperinflamasi).^{5,32,33} Kemampuan kolkisin mengikat dimer tubulin bebas yang memblok polimerisasi mikrotubulus dipercaya sebagai efek yang dapat meredam aktivitas sel peradangan dan pelepasan sitokin, kolkisin juga dapat mengontrol aktivitas sel darah putih dalam melepaskan sitokin dan pyrogen.^{30,31}

Efek kolkisin dapat maksimal saat digunakan pada awal proses penyakit.⁵ Penelitian Scarci dkk pada pasien COVID-19 rawat inap mengenai pemberian kolkisin 1 mg per hari menunjukkan kadar CRP dibandingkan kelompok terapi standar ($p = 0,0003$) dan ferritin ($p = 0,0005$).²⁷ Pada pasien rawat jalan COVID-19 yang mendapat

3x0,5 mg kolkisin selama 3 hari dilanjutkan 1x0,5 mg selama 30 hari menunjukkan bahwa terdapat manfaat yang lebih menonjol pada pasien COVID-19 dengan diabetes mellitus yang merupakan penyakit dengan kondisi pro-inflamasi.²⁵ Peranan kolkisin sebagai obat anti-inflamasi menjadi sangat berarti pada pasien diabetes mellitus dikarenakan sifatnya yang mencegah peradangan²⁵

Penelitian Montealegre-Gomez dkk mengenai kasus COVID-19 pada pasien dalam terapi kolkisin menunjukkan bahwa kolkisin dapat menurunkan risiko kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Dosis kolkisin yang diterima pasien adalah sebesar 0,5-1 mg/hari. ARDS merupakan cedera paru akibat abnormalitas sistem imun dan inflamasi.¹⁴ Kolkisin menurunkan angka kejadian ARDS dengan menurunkan aktivasi dan penarikan netrofil paru dan kadar TNF- α dan IL-1 β pada bilasan bronkoalveolar.²⁶ Kesamaan ARDS model dengan COVID-19 adalah disregulasi imun pada peradangan berat terkait rekrutmen netrofil paru dan kenaikan sitokin dengan aktivasi jalur inflammasome NLRP3. Didapatkan penurunan IL6 dengan penggunaan kolkisin sejalan dengan efek pada inflammasome.²⁶

Sedangkan pada penelitian Deftereos dkk menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar CRP pada pasien COVID-19 yang mendapatkan kolkisin dibanding dengan kontrol (4,5 mg/dL vs 3,1 mg/dL, p=0,73).²³ Dosis kolkisin yang diberikan adalah 1,5 mg loading dose diikuti 0,5 mg kolkisin setelah 60 menit dan dosis pemeliharaan 2x0,5 mg per hari selama 3 minggu.²³

Efek kolkisin pada kejadian thrombosis COVID-19 dikaitkan dengan penurunan kadar D-dimer, gangguan kardiovaskular termasuk infark miokard akut, dan emboli paru.^{5,23,24,25} Pada penelitian Deftereos dkk menyatakan terdapat perlambatan kenaikan D-Dimer pada pasien COVID-19 yang mendapatkan kolkisin dibanding kontrol yang menunjukkan efek antitrombogenik dari kolkisin. Kadar D-dimer pada grup kolkisin

lebih rendah secara bermakna dibanding kontrol (0,76 μ g/ml vs 0,92 μ g/ml, p=0,04).²³ Kolkisin menghambat pelepasan netrofil α -defensin yang secara potensial mencegah terbentuknya thrombus besar. Pada dosis besar, kolkisin mengubah bentuk platelet discoid menjadi bulat irregular, dan mencegah aktivasi platelet dengan menurunkan masuknya kalsium. Pada dosis standar, kolkisin tidak menurunkan agregasi antarplatelet tetapi menurunkan agregasi platelet dan netrofil.⁵ Namun, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kadar *High Sensitivity Cardiac Troponin* (hs-cTn) (p=0,26). Publikasi dari Rabanni dkk yang menekankan keterbatasan penelitian Deftereos dkk terlimitasi oleh penurunan secara dramatis kasus COVID-19 di Yunani menyebabkan ukuran sampel yang kecil dan tidak menggambarkan hipotesis yang sesungguhnya.²⁴ Penelitian juga memungkinkan subyek untuk mendapatkan berbagai ko-treatment sehingga menjadi pembias penelitian. Penilaian perbedaan pada troponin dilakukan pada kadar troponin rendah dan sampel sedikit mencerminkan sampel yang cukup sehat, sehingga peran kardioproteksi pada pemberian kolkisin masih harus diteliti lebih lanjut.^{23,24} Kolkisin diduga memiliki efek kardioprotektif pada berbagai kondisi klinis seperti pericarditis, pencegahan atrial fibrilasi (setelah operasi jantung atau prosedur ablasi), dan pada fase akut infark miokard.^{9,11,34}

Efek anti-trombotik pada pemberian kolkisin berlawanan dengan hasil penelitian Tardif dkk, dimana pada pemberian kolkisin 3x0,5 mg untuk 3 hari dan selanjutnya 1x0,5 mg pada pasien COVID-19 terdapat kenaikan bermakna kejadian emboli paru dibandingkan dengan kelompok placebo (0,5% vs 0,1%; p=0,01)²⁵ Dengan berbagai perbedaan hasil penelitian di atas, efek anti-trombosis pada pemberian kolkisin pada pasien COVID-19 masih memerlukan penelitian lebih spesifik. Efek anti-trombosis kolkisin semakin meningkat dengan peningkatan dosis, namun

harus disesuaikan dengan efek samping lain yang timbul.

Pemberian kolkisin pada pasien COVID-19 berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas. Pengobatan pasien rawat jalan yang baik dapat menurunkan kebutuhan perawatan yang kompleks dan mahal sehingga dipertimbangkan penggunaan kolkisin saat kondisi pasien masih memungkinkan untuk rawat jalan. Penggunaan kolkisin pada saat pasien rawat jalan dapat menurunkan risiko rawat inap dan kematian.^{5,25,29}

Pada pemantauan 30 hari pemberian kolkisin pada pasien COVID-19 rawat jalan, risiko kematian grup kolkisin dibanding placebo (0,56, 95% CI, 0,19-1,66). Juga terdapat risiko rawat inap yang lebih rendah (OR 0,75, 95% CI, 0,57-0,99) dan risiko ventilasi mekanik yang lebih rendah (OR 0,50, 95% CI, 0,23-1,07) pada grup kolkisin dibanding placebo. Pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU, pemberian kolkisin menunjukkan penurunan risiko kematian (HR 0,41, 95% CI 0,17-0,98).^{5,35} Rerata waktu rawat inap tidak berbeda bermakna pada pasien yang diberi Kolkisin dibandingkan dengan kontrol (9-22 hari vs 9-18 hari; $p=0,91$).²³ Total angka kelangsungan hidup 10 hari tanpa komplikasi lebih baik pada grup kolkisin dibanding kontrol (97% vs 93%, $p=0,03$).²³ Pasien COVID-19 yang ditangani dengan kolkisin memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih baik dibandingkan dengan terapi standar pada 21 hari perawatan (84,2% (SE=3,%) vs 63,6% (SE=4,1%), $p=0,001$).²⁷ Pemberian kolkisin pada awal fase COVID-19 diharapkan dapat menekan respon auto-inflamasi pasien.²⁷ Penelitian Brunetti dkk secara spesifik menyatakan bahwa nilai mortalitas pada pasien COVID-19 lebih rendah pada grup kolkisin dibanding grup terapi standar (OR 0,2, 95% CI, 0,05-0,80; $p=0,023$).²⁸ Pada akhir follow up, pasien yang mendapatkan kolkisin 5x lebih berpeluang rawat jalan ($p=0,023$).²⁸ Pasien yang mendapatkan kolkisin memiliki kebutuhan pemberian oksigen yang lebih

rendah dan lebih berpeluang rawat jalan pada hari perawatan ke 10.²⁹ Kolkisin menurunkan peradangan paru dan meningkatkan secara bermakna oksigenasi jaringan (PaO₂/FiO₂).²⁶ Kejadian komplikasi berat pada pasien COVID-19 yang mendapatkan kolkisin didapati lebih rendah daripada grup placebo.^{25,29}

Kolkisin berbeda dengan glukokortikosteroid seperti dexamethanose karena kolkisin tidak memiliki dampak immunosupresif intrinsik yang dapat meningkatkan risiko infeksi sekunder pada pasien.^{5,16,32,33,36} Terapi biologi pada infeksi SARS-CoV-19 menargetkan jalur spesifik seperti anakinra dengan target IL1-beta dan tocilizumab pada target IL6. Namun kolkisin memiliki efek multiple yang tidak spesifik pada target tunggal tertentu. Kolkisin juga tidak bersifat immunosupresif sehingga tidak meningkatkan risiko infeksi.⁵ Kejadian pneumonia pada pasien COVID-19 yang mendapatkan kolkisin lebih rendah daripada grup placebo ($p=0,02$).^{25,27} Keuntungan pemberian kolkisin pada kondisi peradangan dimediasi infeksi virus.²⁷

Efek samping dari penggunaan kolkisin pada pasien COVID-19 adalah keluhan diare yang lebih sering dialami.^{23,25,29} Penelitian Deftereos dkk menunjukkan diare yang lebih sering dialami grup pasien COVID-19 rawat inap dengan kolkisin (45,5% pasien) dibandingkan grup kontrol (18%).²³ Namun keluhan ini merupakan keluhan ringan. Efek samping serius yang terjadi pada grup yang diberikan kolkisin 1,5 mg *loading dose* diikuti 0,5 mg setelah 60 menit 2x sehari selama 3 minggu sama dengan grup placebo.²³ Penelitian Tardif dkk, dengan pemberian kolkisin 2x0,5 mg tiga hari diikuti 1x0,5 mg selama 30 hari, didapatkan gangguan gastrointestinal pada grup pasien COVID-19 dengan kolkisin (23,9%) dan lebih tinggi dibandingkan grup placebo (14,8%) dengan kasus diare dilaporkan sebesar 13,7% dan 7,3% untuk masing-masing grup penelitian ($p<0,0001$).²⁵ Selain itu juga dilaporkan efek samping ruam kulit.²⁵ Sedangkan pada

penelitian Lopes dkk, pada pemberian kolkisin 3x0,5 mg lima hari diikuti 2x0,5 mg lima hari, keluhan diare pada grup kolkisin tidak berbeda bermakna dengan grup plasebo.²⁹ Jika terjadi overdosis, dapat terjadi efek neutropeni, kerusakan sumsum tulang, dan anemia.¹⁴ Toksisitas kolkisin disebabkan karena properti antimitotik yang mengikat tubulin pada sel dan menyebabkan gangguan pembentukan protein, *mitotic arrest* dan disfungsi multiorgan. Efek toksisitas kolkisin jarang ditemui jika dosis yang diberikan tidak melebihi rekomendasi.¹⁴ Jika terdapat efek samping diare dapat dilakukan penyesuaian dosis pemberian kolkisin menjadi 0,5 mg/hari.²⁷ Selain itu, diperlukan kehati-hatian penggunaan kolkisin pada pasien dengan gangguan ginjal.²⁷

Kolkisin memiliki profil keamanan yang baik, murah, mudah didapatkan sehingga kolkisin potensial meredam kondisi peradangan.^{27,30,32} Keunggulan lain adalah kolkisin merupakan obat per oral sehingga lebih praktis. Penggunaan ideal kolkisin adalah pada saat awal penyakit, idealnya sebelum fase 2 atau minimal sebelum fase 3.

Dari beberapa hasil penelitian diatas hanya COLCORONA yang merupakan *randomized clinical trial* skala besar, sedangkan penelitian lain masih terbatas dari jumlah sampel dan lama waktu evaluasi klinis. Hingga saat ini juga terdapat 28 uji klinik yang terdaftar di [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) mengenai kolkisin yang diharapkan hasilnya dapat memberikan penjelasan lebih mendalam mengenai dampak pemberian kolkisin pada kasus COVID-19. Meskipun demikian hampir semua penelitian tersebut menunjukkan dampak positif pemberian kolkisin pada kasus COVID-19, sehingga diharapkan dapat menjadi pilihan terapi adjuvan yang dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pasien COVID-19 dengan efek samping ringan pada jangka pemakaian 10-30 hari.

5. Kesimpulan

Penggunaan kolkisin dapat sebagai tambahan penting akan terapi awal COVID-19 pada daerah yang mungkin terbatas akan obat-obatan dimana mungkin perawatan ekperimental dan/atau perawatan berbiaya tinggi tidak dapat dilakukan. Pemberian kolkisin pada pasien COVID-19 memiliki potensi aksi anti peradangan, antivirus, dan antipiretik. Pemberian kolkisin dapat menurunkan risiko kejadian trombosis, namun tidak menurunkan kejadian emboli paru pada kasus COVID-19. Kolkisin memiliki efek imunomodulator tetapi tidak bersifat immunosupresif sehingga tidak meningkatkan risiko terjadinya pneumonia bakterial ikutan pada infeksi COVID-19. Penggunaan kolkisin dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas, dan meningkatkan keluaran yang baik pada kasus COVID-19. Kehati-hatian dalam penggunaan kolkisin adalah mengenai dampak gastrointestinal, neutropenia, dan gangguan ginjal.

Meskipun penggunaan dan bukti penelitian kolkisin masih minimal, pemberian kolkisin pada kasus COVID-19 menunjukkan banyak dampak positif sehingga kolkisin dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari usaha penyembuhan pasien COVID-19 sembari menunggu hasil dari uji-uji klinik yang saat ini sedang berlangsung. Ke depannya juga dapat dipertimbangkan dilakukan uji klinik mengenai kolkisin pada COVID-19 spesifik di Indonesia.

Daftar Pustaka

1. Coronavirus WHO. Dashboard| WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. 2021.
2. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus disease 2019: Tinjauan literatur terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45–67.

3. Ghoda A, Ghoda M. Liver injury in COVID-19 infection: a systematic review. *Cureus*. 2020;12(7).
4. Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. 2020;368.
5. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Muskardin TLW, Tardif J-C, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550–7.
6. Atal S, Fatima Z. IL-6 inhibitors in the treatment of serious COVID-19: a promising therapy? *Pharmaceut Med*. 2020;34(4):223–31.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239–42.
8. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–74.
9. 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-Cardiovascular Pharmacother*. 2020;6(4):255.
10. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639–45.
11. Xu H, Hou K, Xu R, Li Z, Fu H, Wen L, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Cardiac Involvement in COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016807.
12. Dzobo K, Chiririwa H, Dandara C, Dzobo W. Coronavirus Disease-2019 treatment strategies targeting interleukin-6 signaling and herbal medicine. *Omi A J Integr Biol*. 2021;25(1):13–22.
13. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e594–602.
14. 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 Clínica*. 2020;
15. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474–84.
16. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother cancer*. 2018;6(1):1–13.
17. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2–13.
18. FDA. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The Science of Safety and Effectiveness | FDA. Press release [Internet]. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness>
19. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2015. p. 341–50.
20. Smith T, Bushek J, LeClaire A, Prosser T. COVID-19 drug therapy. Elsevier. 2020;
21. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect

- of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology*. 2006;45(3):274–82.
22. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Curr Pharmacol reports*. 2020;6(4):137–45.
 23. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2013136–e2013136.
 24. Rabbani AB, Parikh R V, Rafique AM. Colchicine for the treatment of myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—an old drug with new life? *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2013556–e2013556.
 25. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *Medrxiv*. 2021;
 26. Dupuis J, Sirois MG, Rhéaume E, Nguyen QT, Clavet-Lanthier M-É, Brand G, et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242318.
 27. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1286–9.
 28. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(9):2961.
 29. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *MedRxiv*. 2020;
 30. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can colchicine as an old anti-inflammatory agent be effective in COVID-19? *J Clin Pharmacol*. 2020;
 31. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128.
 32. Tufan A, Güler AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):620–32.
 33. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virol J*. 2020;17(1):1–18.
 34. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1).
 35. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-Garcia VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):1–2.
 36. Taboada M, Caruezo V, Naveira A, Atanassoff PG. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth*. 2020;66:109926.

