BRIEF REPORT

# *Evaluation of Antihypoxic Activities of Colchicine*

Amin Barani[1,2],
Mohammad Hossein Khanalipour[3],
Nasim Dalilian[4],
Davood Farzin[5],
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[6,2]

[1] Doctor of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Medical Student, Ramsar International Campus, Pardis School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[4] Pharmacy Student, Ramsar International Campus, Pardis School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[5] Professor, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 4, 2023 ; Accepted July 1, 2023)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Hypoxia can lead to body function impairment. It is linked to the pathology of acute mountain sickness, cardiovascular disease, and stroke. Colchicine, an anti-inflammatory drug, is used chiefly in treatment of gout, but it is also valuable in other inflammatory conditions. Preliminary data shows that colchicine has beneficial effects on COVID-19. Nothing is known about the protective effect of this drug against hypoxia-induced lethality in mice.

**Materials and methods:** Protective effects of colchicine against hypoxia-induced lethality in mice at 0.5, 1, and 1.5 mg/kg, P.O. were evaluated in three experimental models of hypoxia.

**Results:** Colchicine showed good activity in some models. In the circulatory model, at 0.5 mg/kg, it significantly prolonged mice survival time for 4.5 min ($P<0.05$). At this dose, it showed similar activity to propranolol 30 mg/kg which was used as the positive control. At 1.5 mg/kg, it was more effective than propranolol ($P<0.0001$). In the haemic antihypoxic model, colchicine at 1 mg/kg, significantly increased survival time and showed the same activity as propranolol ($P>0.05$). In the asphyctic model, colchicine did not show any activity.

**Conclusion:** Colchicine showed good protective effects against hypoxia in circulatory and haemic models where the drug at 1.5 mg/kg, was more effective than the positive control, propranolol at 30 mg/kg.

***Keywords:*** asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, antioxidant, colchicine

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33(224): 129-137 (Persian).**

**Corresponding Author: Mohammad Ali Ebrahimzadeh -** Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: zadeh20@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 224 شهریور سال 1402 (137-129)

# ارزیابی فعالیت آنتی‌هیپوکسی کلشی سین

امین بارانی[1و2]
محمد حسین خانعلی پور[3]
نسیم دلیلیان[4]
داوود فرزین[5]
محمد علی ابراهیم‌زاده[2و6]

## چکیده

**سابقه و هدف:** هیپوکسی منجر به مشکلات زیادی در عملکرد بدن می‌شود. هیپوکسی با پاتولوژی کوه گرفتگی، بیماری قلبی عروقی و سکته مغزی مرتبط است. کلشی سین، یک داروی ضد التهاب بوده که به‌طور عمده در درمان نقرس استفاده می‌شود، اما در سایر بیماری‌های التهابی نیز ارزشمند است. داده‌های اولیه نشان داده است که کلشی سین تأثیر مفیدی برکووید-19 دارد. تا کنون مطلبی در خصوص فعالیت آنتی‌هیپوکسی این دارو گزارش نشده است.

**مواد و روش‌ها:** اثر محافظتی کلشی سین به شکل گاواژ در دوزهای 0/5، 1 و 1/5 mg/kg در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل مختلف بررسی شد.

**یافته‌ها:** کلشی سین فعالیت خوبی را در برخی مدل‌ها از خود نشان داد. در مدل گردش خونی در دوز 0/5 mg/kg، زمان مرگ را در موش‌ها 4/5 دقیقه افزایش داد ($P<0/05$) و اثری مشابه پروپرانولول 30 mg/kg که به عنوان کنترل مثبت به‌کار رفت، نشان داد. در دوز 1/5 mg/kg، از پروپرانولول قوی‌تر بود ($P<0/0001$). در مدل خونی این دارو در دوز 1 mg/kg، زمان مرگ را به‌طور معنی‌داری افزایش داد و اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد ($P>0/05$). کلشی سین در مدل خفگی اثری از خود نشان نداد.

**استنتاج:** کلشی سین فعالیت محافظتی خوبی را در مدل‌های خونی و گردش خونی از خود نشان داد. به‌طوری‌که دارو در دوز 1/5 mg/kg، موثرتر از پروپرانولول با دوز 30 mg/kg بود که به‌عنوان کنترل مثبت به‌کار رفت.

**واژه های کلیدی:** هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون،آنتی‌اکسیدان، کلشی سین

## مقدمه

در ابتدای شیوع کووید-19 هیچ داروی رسمی و معتبری برای درمان آن وجود نداشت. در غیاب درمان مؤثر و نبود زمان کافی برای کشف داروهای جدید و انجام کارآزمایی‌های بالینی، استفاده از داروهای بدون برچسب (off-label)، رایج بود. با توجه به ویروسی بودن این بیماری و زمینه التهابی آن، داروهای ضد ویروسی و ضد التهابی کاندید خوبی بودند(1). کلشی سین یکی از قدیمی‌ترین داروهایی است که امروزه هنوز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو آلکالوئیدی است که از گیاه Colchicum autumnale (کروکوس پاییزی

**مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده -** ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: zadeh20@yahoo.com
1. دکتر داروساز، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی پزشکی، واحد پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
4. دانشجوی داروسازی، واحد پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
5. استاد فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. استاد شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1401/12/13 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/1/19 تاریخ تصویب : 1402/4/10



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

نیز شناخته می‌شود)، به دست می‌آید. تاریخچه استفاده از آن به‌عنوان یک داروی گیاهی برای درد مفاصل حداقل به 1500 قبل از میلاد، برمی‌گردد. این دارو در سال 2009 توسط FDA پذیرفته شده است(2). کلشی سین از بیش از هزار سال قبل در درمان نقرس مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم‌چنین درمان انتخابی برای تب مدیترانه‌ای خانوادگی، روماتیسم و عارضه مرتبط با آن، آمیلوئیدوز است. هم‌چنین در سایر بیماری‌ها از جمله بیماری بهجت BD، پریکاردیت، بیماری عروق کرونر و سایر بیماری‌های التهابی و فیبروتیک استفاده شده است(3). تایید FDA از کلشی سین به‌عنوان یک داروی جدید پیامدهای تحقیقاتی داشت. کاربردهای جدیدی را در آنکولوژی، ایمونولوژی، قلب و عروق و پوست نشان داده‌اند(3). گزارشات اولیه‌ای در خصوص تاثیر کلشی‌سین در کووید-19 نیز وجود دارد(5،4). اختلال در تولید سوپراکسید، اثر ضد التهابی و کاهش فاکتور نکروز تومور و حتی خاصیت ضد ویروسی آن، اثراتی هستند که این دارو را کاندید استفاده در درمان کووید-19 نموده‌اند(6). اما گزارشات بعدی کلشی‌سین را در درمان این بیماری بی‌اثر یا کم اثر دانسته‌اند(8،7). به‌نظر می‌رسد انتخاب سویه مناسب در بیماران مبتلا به کووید-19 در این مطالعات به خوبی رعایت نشده است. انتخاب سویه بیماری در خصوص دگزامتازون به خوبی در درمان کووید-19 صورت گرفته است. این دارو یکی از داروهای موثر در درمان کووید-19 می‌باشد. دگزا متازون مرگ بیماران بستری و نیازمند اکسیژن بدون ونتیلاتور و تحت ونتیلاسیون را به‌ترتیب حدود 18 و 36 درصد کاهش داده است(9). از آن‌جا که دگزامتازون در بیماران بدون نیاز به حمایت اکسیژن موثر نبوده(10)، استراتژی جدیدی در درمان کووید-19 پیشنهاد شده است. این استراتژی مبتنی عملکرد دگزامتازون به‌عنوان یک آنتی‌هیپوکسی و پیشنهاد استفاده از آنتی‌هیپوکسی‌ها در درمان کووید-19 بود(11). بر همین اساس، فعالیت بالای آنتی‌هیپوکسی دگزامتازون به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی عملکرد این دارو در درمان کووید-19 گزارش شد(12). بر اساس برخی گزارشات اولیه مبنی بر تاثیر کلشی سین بر کووید-19، ظن ما بر عملکرد مثبت این دارو بر هیپوکسی موجود در برخی بیماران تقویت شد. قبلا تاثیر خوب این دارو در کاهش آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد تخمدان(13) و بیضه(14) در موش صحرایی گزارش شده بود. اما تاکنون فعالیت آنتی‌هیپوکسی از این دارو گزارش نشده است. بر این اساس تصمیم گرفتیم در قالب یک غربالگری، در ادامه کار به سوی کشف ترکیبات موثر بر هیپوکسی، ایسکمی و کووید-19، فعالیت آنتی‌هیپوکسی کلشی‌سین را در سه روش مختلف مورد بررسی قرار دهیم. اخیرا فعالیت آنتی‌هیپوکسی دگزامتازون(12)، سولفات منیزیم(15) و اداراوون(16) نیز گزارش شده است.

## مواد و روش‌ها

دوز معمول کلشی سین در انسان 0/5 تا 1/5 میلی‌گرم در روز است(19-17). در موش صحرایی نیز دوز 1 میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش شده است(21،20). طول مدت مصرف در موش نیز 5 روز(21،20) و 10 روز گزارش شده است(22).

در این مطالعه دوزهای 7 و 14 و 21 µg/kg در روز (معادل 0/5 تا 1/5 میلی‌گرم در روز در انسان) برای 10 روز متوالی به شکل گاواژ استفاده شد. این دوزها در نرمال سالین تهیه شد. از موش‌های سوری نر با سن حدود 9 تا 10 هفته‌ای که از انیستیتو پاستور آمل خریداری شده بود، استفاده شد. در هر تست در هر گروه از 5 سر موش استفاده شد. در تمامی تست‌ها از نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی و از پروپرانولول i.p 30 mg/kg به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد(12).

*هیپوکسی‌های خفگی، خونی و گردش خونی*

در تمامی موارد، سه دوز انتخابی، کنترل مثبت و کنترل منفی برای 10 روز متوالی گاواژ شدند. در

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

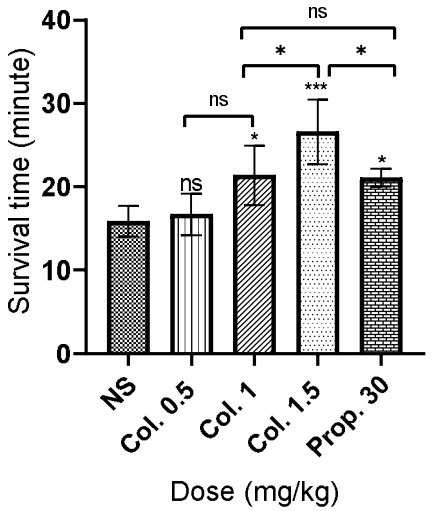
هیپوکسی خفگی، در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاواژ، موش در یک محفظه شیشه‌ای دربسته و مهر و موم شده توسط پارا فیلم، به حجم 300 میلی‌لیتر قرار گرفت. از مقداری آهک در پارچه توری به‌عنوان جاذب $CO_2$ استفاده شد. موش‌ها بر اثر کمبود اکسیژن محیط (هیپوکسی) تشنج گرفته و مردند. در هیپوکسی خونی از نیتریت سدیم به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی استفاده شد. در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاواژ، $NaNO_2$ (360 mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در هیپوکسی وابسته به گردش خون از سدیم فلوراید به عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی استفاده شد. در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاواژ، NaF با دوز 150mg/kg به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. در تمامی موارد اثر ضد هیپوکسی کلشی‌سین به صورت زمان زنده بودن موش (به دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل بیان شد(26-23).

*آنالیز آماری*

کلیه اطلاعات به‌صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به‌کار رفت. نتایج با احتمال ($P<0/05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها و بحث

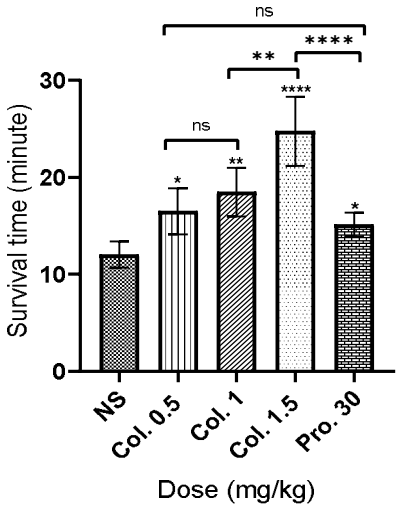
کمبود اکسیژن در مغز منجر به تغییرات زیان‌آور در ساختار و عملکرد آن می‌شود. بنابراین هر ترکیبی که باعث پایداری و مقاومت مغز در مقابل ایسکمی یا هیپوکسی شود از نظر درمانی قابل توجه خواهد بود. هیپوکسی عامل ایجاد بسیاری از مشکلات، تخریب‌های بافتی و مرگ و میر در بیماری‌های قلب و عروق است. ترکیبات آنتی‌هیپوکسی به‌منظور پیشگیری و درمان این مشکلات به‌کار می‌روند(23). هیپوکسی در ایسکمی، خونریزی، سکته، حین زایمان، تومورهای سرطانی و در ارتفاعات رخ می‌دهد. یافتن راه حل و درمانی که موجب تخفیف و کاهش مرگ و میر ناشی از آن شود، تلاشی ضروری به نظر می‌رسد. به تازگی از گیاهانی چون پلم، گزنه، زولنگ، ولیک و قارچ زرد کیجا(26-23) و داروهایی چون دگزامتازون(12)، سولفات منیزیم (15) و اداراوون(16) فعالیت آنتی‌هیپوکسی گزارش شده است. کلشی‌سین اثر خوبی در مدل هیپوکسی گردش خونی از خود نشان داد و به شکل وابسته به دوز، بر زمان مرگ در موش‌های سوری اثر گذاشت. گرچه در پایین‌ترین دوز تست شده یعنی 0/5 mg/kg موجب افزایش زمان بقاء در موش‌ها شد اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در دوز 1 mg/kg، زمان مرگ را موش‌ها از 15/87±1/86 دقیقه برای گروه کنترل به 21/36±3/57 دقیقه به‌طور معنی‌داری افزایش داد ($P<0/05$). در دوز 1/5 mg/kg زمان مرگ را حدود 11 دقیقه زیاد نمود. پروپرانولول زمان مرگ را به 21/13±1/09 دقیقه افزایش داد ($P<0/05$). کلشی سین در دوز 1 mg/kg اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد اما در دوز 1/5 mg/kg اثری به مراتب قوی‌تر از آن داشت (نمودار شماره1).




**نمودار شماره 1:** فعالیت آنتی هیپوکسی کلشی سین در مدل خونی در موش سوری

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

کلشی سین اثر بسیار خوبی در تست هیپوکسی گردش خونی از خود نشان داد. در دوز 0/5 mg/kg موثر بود و زمان مرگ را از 12/03±1/37 دقیقه برای گروه کنترل به 16/50±2/38 دقیقه رساند (P<0/05). در دوز 1 mg/kg، زمان مرگ را 8/5 دقیقه افزایش داد. در دوز 1/5 mg/kg زمان مرگ را دو برابر نمود و به 24/75±3/59 رساند (P<0/0001). پروپرانولول موجب افزایش معنی‌دار زمان مرگ در موش‌ها شد (15/13±1/24 دقیقه) (P<0/05). تاثیر کلشی‌سین در دوز 0/5 معادل پروپرانولول بود (P>0/05). در دوز 1/5 mg/kg، بسیار قوی‌تر از آن بود (P<0/0001) (نمودار شماره 2).




**نمودار شماره 2:** فعالیت آنتی هایپوکسی *کلشی‌سین* در مدل گردش خونی در موش سوری

در مدل هیپوکسی خفگی،کلشی سین اثری از خود نشان نداد. تاثیر این دارو حتی در بالاترین دوز تست شده، 1/5 mg/kg، تفاوتی با گروه کنترل نداشت (P>0/05). پروپرانولول موجب افزایش معنی‌دار زمان مرگ در موش‌ها شد (P<0/05). اختلاف معنی‌داری بین هیچ یک از دوزهای کلشی‌سین مشاهده نشد (جدول شماره 1).

**جدول شماره 1:** فعالیت آنتی هیپوکسی کلشی‌سین در هایپوکسی خفگی در موش سوری نر

| ترکیب | دوز mg/kg | انحراف معیار ± میانگین |
|---|---|---|
| نرمال سالین | 0,5 ml | 28,75 ± 1,26 |
| کلشی سین | 0/5 | 30,10 ± 2,31 ns |
| کلشی سین | 1 | 29,75 ± 2,21 ns |
| کلشی سین | 1/5 | 30,05 ± 1,87 ns |
| پروپرانولول | 30 | 33,14 ±1,63 * |

* : نسبت به گروه کنترل منفی P<0/05

سولفات منیزیم در مدل خفگی در دوزهای 500 و 600 mg/kg به‌طور قابل توجهی زمان مرگ را در گروه‌ها طولانی کرد(15). اداراوون، با 2/5 و 5 mg/kg، به‌طور قابل توجهی موجب افزایش زمان بقاء در موش‌ها شد(16). دگزامتازون در دوز 0/1 mg/kg موجب افزایش زمان بقاء موش‌ها به میزان 6 دقیقه شد. این اثر کاملا معنی‌دار بود (P<0/0001)(12). روتین در 100 mg/kg بسیار موثر بود و به‌طور معنی‌داری موجب تأخیر در مرگ شد. در دوزهای پایین‌تر، 20 و حتی 10 mg/kg نیز مدت زمان زنده ماندن موش‌ها را طولانی کرد (P<0/01)(27). سولفات منیزیم در مدل گردش خونی در دوزهای 500 و 600 mg/kg به طور قابل توجهی موجب تأخیر در مرگ موش‌ها شد (P<0/001)(15). اداراوون با 5 mg/kg کاملاً موثر بود و زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل 3 برابر طولانی کرد (P<0/0001)(16). دگزامتازون در دوز 0/1 mg/kg موجب افزایش زمان بقاء موش‌ها به میزان 1/3 دقیقه شد. اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>0/05)(12). روتین در 100 mg/kg موثر بود و زمان زنده ماندن را نسبت به گروه کنترل 5 دقیقه افزایش داد (P<0/01)(27). در هیپوکسی خونی، سولفات منیزیم در دوز 400 میلی‌گرم در کیلوگرم، به‌طور معنی‌داری موجب افزایش زمان بقا موش‌ها شد (P<0/05)(15). اداراوون با دوز 5 میلی‌گرم در کیلوگرم زمان تأخیر را برای مرگ طولانی کرد، اما این فعالیت نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود (9/57±3/33 دقیقه) (P>0/01). با 10 میلی‌گرم در کیلوگرم، زمان مرگ را بیش از 5 دقیقه

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

افزایش داد(16). دگزامتازون در دوز 0/1 میلی گرم بر کیلوگرم حدود 2دقیقه موجب افزایش زمان بقاء موش‌ها شد (P<0/001)(12). روتین و کلروژنیک اسید حتی در دوز 100 میلی گرم هم تاثیری بر زمان مرگ موش‌ها نسبت به گروه کنترل ایجاد نکردند(27). عصاره گل گردو در مدل خونی در دوزهای 125 mg/kg 31/25- زمان مرگ را 3 دقیقه و در مدل جریان خونی 6 دقیقه افزایش داد (P<0/001)(28). در مدل خفگی عصاره گیاه تره در دوز 250 mg/kg به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل زمان مرگ را به تعویق انداخت (P<0/001)(29). عصاره گل سیر به خصوص در مدل خفگی در دوز 125 mg/kg اثری معادل کنترل مثبت ایجاد نمود (P<0/001)(30).

مکانیسم‌های متعددی برای عملکرد کلشی‌سین در کووید پیشنهاد شده است از جمله، مهار تشکیل میکروتوبول، مهار فاکتورهای التهابی وپیش التهابی مانند اینترلوکین 6 و افزایش فعالیت سیستم ایمنی(31). به تازگی، ذرات فعال اکسیژن( ROS )برای ایفای نقش در COVID-19 شدید پیشنهاد شده است. مشخص شد که ROS منجر به آسیب و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. علاوه بر این تولید بیش از حد آن به آسیب بافت موضعی یا سیستمیک منجر شده که سبب افزایش شدت بیماری COVID-19 می‌شود(32). کلشی سین موجب مهار یا کاهش تشکیل ROS می‌شود(32،31). نیتریک اکساید NO باعث تحریک فاکتور القا، شده در هیپوکسی (HIF) می‌شود. به نظر می‌رسد که هایپوکسی موجب القای بیش از حد تولید NO و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز NOS می‌شود که در نهایت به‌عنوان یکی از دلایل افزایش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌های چند هسته‌ای در آسیب‌ها و تولید لکوترین‌های B4 لحاظ می‌شود. این عارضه موجب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، فاکتور نکروز توموری TNF-α، پراکسیداسیون چربی، تولید پروستا گلاندین E2، فعالیت کاسپاز 3 و9، القای اندونوکلئاز G می‌شود. شواهد نشان داده‌اند که Down regulation نیتریک اکساید سنتاز می‌تواند آسیب‌های سلولی ناشی از هایپوکسی را کاهش دهد(34،33). ثابت شده است که هایپوکسی باعث افزایش معنی‌دار ROS می‌شود(35). کلشی‌سین موجب مهار تشکیل ROS، کاهش TNF-α، کاهش آزادسازی اینترلوکین‌های 1 و 6 و کاهش تشکیل نیتریک اکساید می‌شود(36،31). این اثرات می‌توانند بخشی ازمکانیسم تاثیرگذاری کلشی‌سین در کووید باشد.

در مطالعه حاضر، کلشی سین در مدل‌های آنتی‌هیپوکسی خونی و گردش خونی فعالیت بسیار خوبی از خود نشان داده است. تقریبا در تمامی دوزها اثرات محافظتی خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری نر از خود نشان داد. این دارو در این دو مدل در دوز 1/5 mg/kg به مراتب قوی‌تر از پروپرانولول با دوز 30 mg/kg بود. با این حال این دارو در مدل خفگی تاثیری نداشت. پیشنهاد می‌شود ارزیابی فعالیت آنتی‌هیپوکسی کلشی سین در مدل‌های دیگر هیپوکسی مانند هیپوکسی هیپوباریک سنجیده شود.

بهتر بود که در انجام این مطالعه حداقل یکی از فاکتورهای اصلی نشان‌دهنده هایپوکسی مانند ارزیابی مقدار اشباع اکسیژن یا سطح خونی فاکتور القا شده با هایپوکسی سنجیده و گزارش شود. اما عملا بودجه لازم و زمان کافی برای انجام این آزمایشات وجود نداشت. این موضوع به‌عنوان محدودیت مطالعه ذکر شده است و پیشنهاد می‌شود سایر محققان این موارد را مدنظر قرار دهند.

## سپاسگزاری

این مقاله، حاصل یک پایان‌نامه دانشجویی پزشکی با کد اخلاق: IR.MAZUMS.3.REC.1401.13864 می‌باشد و بدین وسیله از حمایت مالی حوزه پژوهشی پردیس رامسر قدردانی می‌شود.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

## References

1. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. Curr Pharmacol Rep 2020; 6(4): 137-145.
2. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. Br J Dermatol 2018; 178(2): 350-356.
3. Leung YY, Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum 2015; 45(3): 341-350.
4. Kow CS, Lee LH, Ramachandram DS, Hasan SS, Ming LC, Goh HP. The effect of colchicine on mortality outcome and duration of hospital stay in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized trials. Immun Inflamm Dis 2022; 10(2): 255-264.
5. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, Yanto TA, Kurniawan A. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2021; 48(6): 823-830.
6. Hariyanto TI, Halim DA, Jodhinata C, Yanto TA, Kurniawan A. Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2021; 48(6): 823-830.
7. Lan SH, Hsu CK, Lai CC, Chang SP, Lu LC, Hung SH, Lin WT. Effect of colchicine on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Med 2022; 54(1): 1956-1965.
8. Absalón-Aguilar A, Rull-Gabayet M, Pérez-Fragoso A, Mejía-Domínguez NR, Núñez-Álvarez C, Kershenobich-Stalnikowitz D, et al. Colchicine is safe though ineffective in the treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial (COLCHIVID). J Gen Intern Med 2022; 37(1): 4-14.
9. Águas R, Mahdi A, Shretta R, Horby P, Landray M, White L. Potential health and economic impacts of dexamethasone treatment for patients with COVID-19. Nat Commun 2021; 12(1): 1-8.
10. Horby P, Lim W, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8): 693-704.
11. Shamshirian A, Shamshirian D, Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. A Mini-Review and Perspective on Anti-hypoxic Hypothesis of COVID-19. Tabari Biomed Stu Res J 2020; 2(4): 1-8 (Persian).
12. Hosseinzadeh MH, Shamshirian A, Ebrahimzadeh MA. Dexamethasone Vs. COVID-19: An experimental study in line with the preliminary findings of a large trial. Int J Clin Prac 2020: e13943.
13. Kurt RK, Dogan AC, Dogan M, Albayrak A, Kurt SN, Eren F, et al. Protective Effect of Colchicine on Ovarian Ischemia—Reperfusion Injury. Reprod Sci 2015; 22(5): 545-550.
14. Sekmenli T, Gunduz M, Öztürk B, Karabağlı P, Ciftci I, Tekin G, et al. The effects of melatonin and colchicine on ischemia–reperfusion injury in experimental rat testicular torsion model. J Pediatr Surg 2017; 52(4): 582-586.
15. Mohammadi H, Shamshirian A, Eslami S, Shamshirian D, Ebrahimzadeh MA. Magnesium sulfate attenuates lethality and oxidative damage induced by different models of hypoxia in mice. Biomed Res Int 2020; 2020: 2624734.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

16. Shaki F, Mokhtaran M, Shamshirian A, Eslami S, Shamshirian D, Ebrahimzadeh MA. Protective effects of Edaravone against hypoxia-induced lethality in mice. Bio Rxiv 2020; CC BY-NC-ND 4.0.
17. Nidorf SM, Fiolet AT, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TS, et al., Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med 2020; 383(19): 1838-1847.
18. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019; 381(26): 2497-2505.
19. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. Eur J Intern Med 2010; 21(6): 503-508.
20. Sekmenli T, Gunduz M, Öztürk B, Karabağlı P, Ciftci I, Tekin G, et al. The effects of melatonin and colchicine on ischemia–reperfusion injury in experimental rat testicular torsion model. J Pediatr Surg 2017; 52(4): 582-586.
21. Kurt RK, Dogan AC, Dogan M, Albayrak A, Kurt SN, Eren F, et al. Protective effect of Colchicine on ovarian ischemia—reperfusion injury. Reprod Sci 2015; 22(5): 545-550.
22. Ozdemir R, Yurttutan S, Talim B, Uysal B, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U. Colchicine protects against hyperoxic lung injury in neonatal rats. Neonatology 2012; 102(4): 265-269.
23. Kaveh K, Mohamadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic Activities of Sambucus ebulus Leaf and Fruit and Myrtus communis Leaf in Mice. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(176): 61-73 (Persian).
24. Khalili M, Dehdar T, Hamedi F, Ebrahimzadeh MA, Karami M. Antihypoxic activities of Eryngium caucasicum and Urtica dioica. Eur Rev Med Pharmacol 2015; 19(17): 3282-3285.
25. Khalili M, Ebrahimzadeh MA, Omrani F, Karami M. Antihypoxic activities of the golden chanterelle mushroom, Cantharellus cibarius (Higher Basidiomycetes). Int J Med Mushrooms 2014; 16(4): 339-344.
26. Ebrahimzadeh MA, Khalili M, Jafari N, Zareh G, Farzin D, Amin G. Antihypoxic activities of Crataegus pentaegyn and Crataegus microphylla fruits-an in vivo assay. Braz J Pharm Sci 2018; 54(2): e17363.
27. Masoomzadeh F, Khan BA, Alshahrani SM, Alqahtani A, Ebrahimzadeh MA, Khalili M. Protective effects of rutin and chlorogenic acid against antihypoxic conditions in mice. Pak J Pharm Sci 2021; 34(5): 1679-1683.
28. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Keyvani Rad Sh. Biological activities of Juglans regia flowers. Braz J Pharmacog 2011; 21(3): 465-470.
29. Shahnazi R, Mehrdadfar F, Ebrahimzadeh MA. Impact of extraction methods on total phenolic and flavonoid contents, antioxidant and antihypoxic properties of Allium ampeloprasum in Mice. J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 27(158): 27-44 (Persian).
30. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Allium sativum flower in mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2019; 29(175): 145-149 (Persian).
31. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Tangianu F, Abbate A, Dentali F. Colchicine for COVID-19: targeting NLRP3 inflammasome to blunt hyperinflammation. Inflamm Res 2022; 71(3): 293-307.
32. Ghaith HS, Gabra MD, Nafady MH, Elshawah HE, Negida A, Mushtaq G, et al. A review of the rational and current evidence

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

on colchicine for COVID-19. Current Pharm Des 2022; 28(39): 3194-3201.

33. Korde SD, Basak A, Chaudhary M, Goyal M, Vagga A. Enhanced nitrosative and oxidative stress with decreased total antioxidant capacity in patients with oral precancer and oral squamous cell carcinoma. Oncology 2011; 80(5-6): 382-389.
34. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O2-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O2-regulated gene expression. FASEB J 2002; 16(10): 1151-1162.
35. Wu Q, Chen W, Sinha B, Tu Y, Manning S, Thomas N, et al . Neuroprotective agents for neonatal hypoxic–ischemic brain injury. Drug Discov Today 2015; 20(11): 1372-1381.
36. 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. Reumatologia Clin 2021; 17(7): 371-3375.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]