

Evaluation of Antihypoxic Activities of Colchicine

Amin Barani^{1,2},
Mohammad Hossein Khanalipour³,
Nasim Dalilian⁴,
Davood Farzin⁵,
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)

ارزیابی فعالیت آنتی‌هیپوکسی کلشی سین

امین بارانی^{2و1}

محمد حسین خانعلی پور³

نسیم دلیلیان⁴

داوود فرزین⁵

محمد علی ابراهیم زاده^{2و6}

چکیده

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

مواد و روش‌ها: اثر محافظتی کلشی سین به شکل گاوآژ 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 به کار 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 به طور 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. به طوری که دارو در دوز 1/5 mg/kg، موثرتر از پروپرانولول با دوز 30 mg/kg بود که به عنوان کنترل مثبت به کار رفت.

واژه‌های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، آنتی‌اکسیدان، کلشی سین

مقدمه

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

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

مؤلف مسئول: محمد علی 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 دارویی، 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 دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1401/12/13 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/1/19 تاریخ تصویب: 1402/4/10

احتمالی عملکرد این دارو در درمان کووید-19 گزارش شد (12). بر اساس برخی گزارشات اولیه منبی 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 آنتی-هیپوکسی 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 آنتی-هیپوکسی کلشی سین را در سه روش مختلف مورد بررسی قرار دهیم. اخیرا فعالیت آنتی-هیپوکسی دگزامتازون (12)، سولفات منیزیم (15) و اداواون (16) نیز گزارش شده است.

مواد و روش‌ها

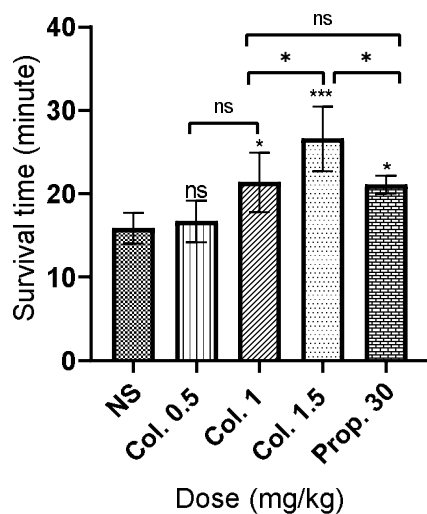
دوز معمول کلشی سین در انسان 0/5 تا 1/5 میلی گرم در روز است (17-19). در موش صحرایی نیز دوز 1 میلی گرم بر کیلوگرم گزارش شده است (20,21). طول مدت مصرف در موش نیز 5 روز (20,21) و 10 روز گزارش شده است (22).

در این مطالعه دوزهای 7 و 14 و $21 \mu\text{g}/\text{kg}$ در روز (معادل 0/5 تا 1/5 میلی گرم 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. $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 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

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 کلشی سین در کووید-19 نیز وجود دارد (4,5). 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 کلشی سین را در درمان این بیماری بی‌اثر یا کم اثر دانسته‌اند (7,8). به نظر 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. دگزامتازون مرگ بیماران بستری و نیازمند اکسیژن بدون ونتیلاتور و تحت ونتیلاسیون را به ترتیب 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 آنتی-هیپوکسی و پیشنهاد استفاده از آنتی-هیپوکسی‌ها در درمان کووید-19 بود (11). بر همین اساس، فعالیت بالای آنتی-هیپوکسی دگزامتازون به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های

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 (23-26) و داروهایی چون دگزامتازون (12)، سولفات منیزیم (15) و اداوون (16) فعالیت آنتی هیپوکسی گزارش شده است. کلشی سین 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 بقا در موش‌ها شد اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. در دوز 1 mg/kg، زمان مرگ را موش‌ها از 21/36±3/57 دقیقه برای گروه کنترل به 15/87±1/86 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 شماره 1).



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

هیپوکسی خفگی، در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاوآژ، موش در یک محفظه شیشه‌ای در بسته و مهر و موم شده توسط پارافیلیم، به حجم 300 میلی‌لیتر قرار گرفت. از مقداری آهک در پارچه توری به‌عنوان جاذب CO₂ استفاده شد. موش‌ها بر اثر کمبود اکسیژن محیط (هیپوکسی) تشنج گرفته و مردند. در هیپوکسی خونی از نیتريت سدیم به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی استفاده شد. در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاوآژ، NaNO₂ (360 mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در هیپوکسی وابسته به گردش خون از سدیم فلوراید به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی استفاده شد. در روز یازدهم، 30 دقیقه بعد از آخرین گاوآژ، NaF با دوز 150mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در تمامی موارد اثر ضد هیپوکسی کلشی سین به صورت زمان زنده بودن موش (به دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل بیان شد (23-26).

آنالیز آماری

کلیه اطلاعات به صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به کار 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 آنتی هیپوکسی به‌منظور پیشگیری و درمان این مشکلات به کار می‌روند (23). هیپوکسی در ایسکمی، خونریزی، سکنه، حین زایمان، تومورهای سرطانی و در ارتفاعات رخ می‌دهد. یافتن راه حل و درمانی که

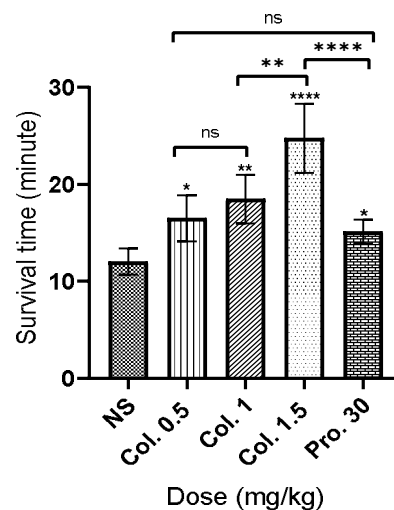
جدول شماره 1: فعالیت آنتی هیپوکسی کلشی سین در هایپوکسی خفگی در موش سوری نر

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

*: نسبت به گروه کنترل منفی $P < 0/05$

سولفات منیزیم در مدل خفگی در دوزهای 500 و 600 mg/kg به طور قابل توجهی زمان مرگ را در گروه‌ها طولانی کرد (15). ادارااون، با 2/5 و 5 mg/kg، به طور 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 کاملاً معنی‌دار بود ($P < 0/0001$) (12). روتین در 100 mg/kg بسیار موثر بود و به طور 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). ادارااون 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 خفگی، سولفات منیزیم در دوز 400 میلی‌گرم در کیلوگرم، به طور معنی‌داری موجب افزایش زمان بقا موش‌ها شد ($P < 0/05$) (15). ادارااون 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 \pm 3/33 دقیقه) ($P > 0/01$). با 10 میلی‌گرم در کیلوگرم، زمان مرگ را بیش از 5 دقیقه

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 \pm 1/37 دقیقه برای گروه کنترل به 16/50 \pm 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 \pm 3/59 رساند ($P < 0/0001$). پروپرانولول موجب افزایش معنی‌دار زمان مرگ در موش‌ها شد (15/13 \pm 1/24 دقیقه) ($P < 0/05$). تأثیر کلشی سین 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 کلشی سین در مدل گردش خونی در موش سوری

در مدل هیپوکسی خفگی، کلشی سین اثری از خود نشان نداد. تأثیر 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 کلشی سین مشاهده نشد (جدول شماره 1).

افزایش داد (16). دگزامتازون در دوز 0/1 میلی گرم بر کیلوگرم حدود 2 دقیقه 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 125-31/25 mg/kg 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 به طور 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 کلشی سین در کووید پیشنهاد شده است از جمله، مهار تشکیل میکروتوبول، مهار فاکتورهای التهابی و پیش 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 (31، 32). نیتریک اکساید NO باعث تحریک فاکتور القا، شده در هیپوکسی (HIF) می‌شود. به نظر می‌رسد که هیپوکسی موجب القای بیش از حد تولید NO و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز NOS می‌شود که در نهایت به عنوان یکی از دلایل افزایش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌های چند هسته‌ای در آسیب‌ها و تولید لکوتترین‌های B4 لحاظ می‌شود. این عارضه موجب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، فاکتور نکروز توموری $TNF-\alpha$ ، پراکسیداسیون چربی، تولید پروستاگلاندین E2، فعالیت کاسپاز 3 و 9، القای

اندونوکلئاز G می‌شود. شواهد نشان داده‌اند که Down regulation نیتریک اکساید سنتاز می‌تواند آسیب‌های سلولی ناشی از هیپوکسی را کاهش دهد (33، 34). ثابت شده است که هیپوکسی باعث افزایش معنی‌دار ROS می‌شود (35). کلشی سین موجب مهار تشکیل ROS، کاهش $TNF-\alpha$ ، کاهش آزادسازی اینترلوکین‌های 1 و 6 و کاهش تشکیل نیتریک اکساید می‌شود (31، 36). این اثرات می‌توانند بخشی از مکانیسم تاثیرگذاری کلشی سین در کووید باشد.

در مطالعه حاضر، کلشی سین در مدل‌های آنتی‌هیپوکسی خونی و گردش خونی فعالیت بسیار خوبی از خود نشان داده است. تقریباً 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 سنجدیده شود.

بهرتر بود که در انجام این مطالعه حداقل یکی از فاکتورهای اصلی نشان‌دهنده هیپوکسی مانند ارزیابی مقدار اشباع اکسیژن یا سطح خونی فاکتور القا شده با هیپوکسی سنجدیده و گزارش شود. اما عملاً بودجه لازم و زمان کافی برای انجام این آزمایشات وجود نداشت. این موضوع به عنوان 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.

References

- Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 6(4): 137-145.
- 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.
- Leung YY, Hui LL, Kraus VB. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(3): 341-350.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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, Dilmel 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 pentaeagn* 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. Shahbaze 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

- 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.