

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی



پایان نامه

برای دریافت درجه دکتري

موضوع:

بررسی فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی گیاه کاکوتی کوهی

(*Ziziphora clinopodioides* Lam. Sudsp. *rigida*(Boiss))

استادان راهنما:

دکتر عباس حاجی آخوندی

دکتر عباس کبریایی زاده

012829

نگارش:

رمضان شاکری جوشقان

۳۹۱۸۱

این دستاورد اندک را تقدیم می‌کنم
به روان پاک پدرم که خاطره‌اش تجسم یکرنگی است؛
به مادرم که دوستش دارم؛
و به خواهران مهربان و برادران صمیمی‌ام.

از استادان گرانقدر جناب آقای دکتر عباس حاجی آخوندی
و جناب آقای دکتر عباس کبریایی زاده که مراد در تدوین این
پایان نامه یاری کردند تقدیر و تشکر می‌کنم.

همچنین از کارکنان محترم آزمایشگاه مفردات پزشکی
آقای مصطفوی و خانمها قبادیانی و مولایی و کارکنان
محترم سازمان انتقال خون ایران آقایان دکتر محمودی
شوشتری ، دکتر سلیمانی و محمد جاذبی سپاسگذاری
می‌کنم.

فهرست مطالب

| عنوان | شماره صفحه |
|--|------------|
| مقدمه | ۱ |
| بخش اول: بررسی های نظری | |
| فصل اول: گیاه شناسی و فیتوشیمی | |
| جایگاه کاکوتی (<i>Ziziphora clinopodioides</i> Lam.) در تقسیمات گیاهی | ۵ |
| اختصاصات مورفولوژیک | ۶ |
| تیره نعناع | ۶ |
| جنس زیزیفورا | ۷ |
| گونه های موجود در ایران، اختصاصات و پراکندگی جغرافیایی آنها | ۸ |
| نام های مختلف کاکوتی در ایران | ۱۰ |
| مصارف کاکوتی در طب سنتی | ۱۱ |
| فیتوشیمی | ۱۲ |
| روغن های فرار | ۱۲ |
| آکالوئیدها | ۱۳ |
| ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی | ۱۳ |
| گلیکوزیدها | ۱۳ |
| اسیدهای آلی | ۱۴ |
| ترکیبات پکتینی | ۱۴ |
| ویتامین ها | ۱۴ |

فهرست مطالب

| عنوان | شماره صفحه |
|---|------------|
| کلیات آکالوئیدها..... | ۱۵ |
| تعریف آکالوئید..... | ۱۵ |
| تاریخچه..... | ۱۵ |
| توزیع آکالوئیدها..... | ۱۶ |
| عملکرد آکالوئیدها در گیاه..... | ۱۷ |
| منشاء و پراکندگی آکالوئیدها..... | ۱۹ |
| خواص فیزیکی شیمیایی آکالوئیدها..... | ۲۰ |
| نام آکالوئیدها..... | ۲۱ |
| طبقه بندی آکالوئیدها..... | ۲۲ |
| معرف های آکالوئیدها..... | ۲۵ |
| عملکرد فیزیولوژیکی آکالوئیدها..... | ۲۶ |
| فصل دوم: فارماکولوژی | |
| اثرات فارماکولوژیک و توکسیکولوژیک <i>Ziziphora</i> spp..... | ۳۲ |
| ۱- اثرات قلبی - عروقی..... | ۳۲ |
| ۲- اثر بر سطح کلسترول خون..... | ۳۳ |
| ۳- اثر بر بافت ها..... | ۳۳ |
| ۴- اثرات سباب سلولار..... | ۳۳ |
| ۵- اثرات آنتی بیوتیکی..... | ۳۳ |
| ۶- سمیت..... | ۳۳ |

فهرست مطالب

| عنوان | شماره صفحه |
|---|------------|
| انعقاد خون..... | ۳۴ |
| عوامل کلیدی دخیل در انعقاد خون..... | ۳۴ |
| مکانیسم لخته شدن خون..... | ۳۵ |
| مسیر داخلی..... | ۳۵ |
| مسیر خارجی..... | ۳۶ |
| فیبرینولوز و پدیده‌های مربوطه..... | ۳۷ |
| مهارکننده‌های انعقاد و فیبرینولیز..... | ۳۷ |
| عوامل افزایش دهنده ریسک انعقاد خون..... | ۳۸ |
| مواد مؤثر بر کاهش انعقاد خون..... | ۳۸ |
| موارد استفاده کلینیکی از داروهای ضد انعقاد..... | ۳۹ |
| تست‌های آزمایشگاهی..... | ۴۰ |

بخش دوم: کارهای عملی

فصل اول: فیتوشیمی

| | |
|-----------------------------|----|
| مقدمه..... | ۴۴ |
| تست‌های عمومی فیتوشیمی..... | ۴۴ |
| تست ساپونین..... | ۴۴ |
| تست تانن..... | ۴۴ |
| تست فلاونوئید..... | ۴۵ |

فهرست مطالب

| شماره صفحه | عنوان |
|------------|-------------------------|
| ۴۶ | تست آکالوئید |
| ۴۷ | استخراج عصاره آکالوئیدی |
| | فصل دوم: فارماکولوژی |
| ۵۰ | مقدمه |
| ۵۰ | تست‌های PT |
| ۵۰ | مشخصات کیت مورد نیاز |
| ۵۱ | نمونه پلاسماي مورد نیاز |
| ۵۱ | تهیه Reagent |
| ۵۲ | نگهداری Reagent |
| ۵۲ | روش کار |
| ۵۲ | تست‌های PTT |
| ۵۳ | مشخصات کیت مورد نیاز |
| ۵۳ | نمونه پلاسماي مورد نیاز |
| ۵۴ | تهیه Reagent |
| ۵۴ | نگهداری Reagent |
| ۵۴ | روش کار |
| | بخش سوم: نتایج و تفسیر |
| ۵۹ | تفسیر داده‌ها |

فهرست مطالب

| شماره صفحه | عنوان |
|------------|------------------|
| ۶۲ | نتیجه گیری و بحث |
| ۶۵ | منابع |

امروزه در کشورهای صنعتی گرایش به داروهای گیاهی و گیاهان دارویی به طور روزافزونی افزایش می‌یابد که از دلایل آن می‌تواند عوارض کمتر داروهای با منشأ گیاهی، اعتماد بیشتر عامه مردم به آنها نسبت به داروهای شیمیایی، تنوع ترکیبات طبیعی موجود در گیاهان و غیر قابل سنتز بودن برخی از آنها باشد. گرایش شرکت‌های داروسازی به منابع طبیعی از دهه‌های گذشته به علاوه مزایای ذاتی که ترکیبات طبیعی نسبت به ترکیبات صنعتی دارند، باعث شده که درصد قابل توجهی از داروها، به ویژه داروهای ضدسرطان، داروهای مؤثر بر سیستم عصبی خودکار و غیره دارای منشأ گیاهی باشند. یعنی مواد مؤثره آنها یا مستقیماً مواد موجود در طبیعتند و یا لاقط ترکیبات سنتتیکی هستند که با الهام از اسکلت ملکولی مواد طبیعی ساخته شده‌اند.

طبیعت ایران با برخورداری از شرایط اقلیمی خاص و تنوع آب و هوایی که در کمتر کشوری دیده می‌شود، هزاران گونه گیاهی را در خود جای داده است که بسیاری از آنها از قرون و اعصار گذشته مورد استفاده در طب سنتی بوده‌اند و هنوز هم کماکان استفاده می‌شوند. اگر چه کارهای زیادی روی فارماکوکنوزی گیاهان ایران انجام شده است، ظرفیت بالقوه این منبع عظیم حجم عظیمی از کار منظم و سیستمیک را می‌طلبد.

یکی از گیاهان دارویی مشهور در ایران، کاکوتی است که گونه‌های مختلف آن به طور وسیعی در مناطق مختلف کشور پراکنده است. به صورت سنتی دم کرده و جوشانده این گیاه به منظور درمان بیماری‌ها و ناراحتی‌های گوناگونی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پایان نامه حاضر به معرفی گیاه کاکوتی و بررسی اثر آن روی زمان انعقاد خون

می‌پردازد.

یک داروی افزایش دهندهٔ زمان انعقاد خون (ضد انعقاد) می‌تواند با کاهش خطر ایجاد ترومبوز، مرگ و میر ناشی از آمبولی ریوی و نیز ریسک MI در بیمارانی که تحت عمل جراحی تعویض دریچهٔ قلب قرار گرفته‌اند را کاهش دهد. همچنین این داروها در درمان ترومبوز وریدی تشکیل شده و آمبولی ریوی، بسته به شرایط بیماری به عنوان داروی اصلی یا کمکی استفاده می‌شوند. در حال حاضر داروهای موجود به عنوان ضد انعقاد در طرح ژنریک ایران Heparin ، Warfarin و Acecumarol هستند. البته Aspirin هم با داشتن ویژگی جلوگیری از تجمع پلاکتی ، به عنوان کاهش دهندهٔ ریسک MI در افراد مستعد استفاده می‌شود.

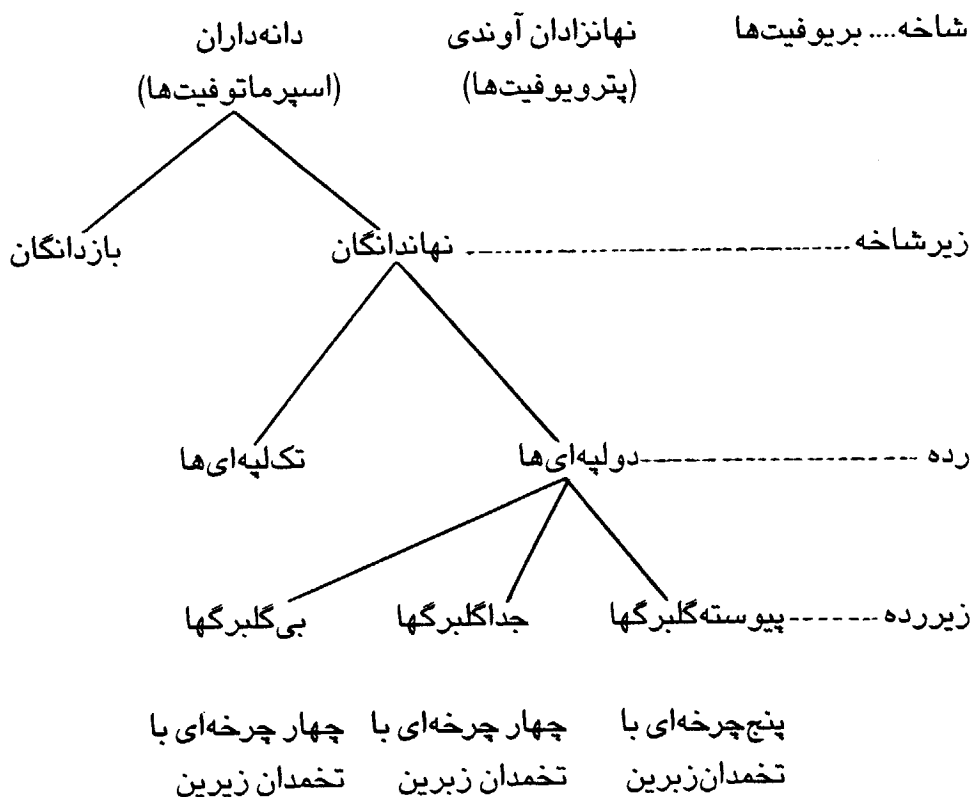
در میان گیاهان، از گیاهانی که خاصیت ضد انعقادی آنها مورد توجه قرار گرفته می‌توان از سنجد تلخ (Hippophae rhamnoides) (۴۹)، لیف (Luffa cylindrica) (Roem.) (۵۰)، تره فرنگی (Allium porrum) (۵۱)، نوعی باقلا (Vicia) (۵۲) و زوفا (Hyssopus) (۵۲) را نام برد. در دانشکده داروسازی نیز اثر ضد انعقادی اجزای مختلف گیاه انجیر توسط آقای حسین بیدقیان و زیر نظر دکتر عباس حاجی آخوندی و دکتر عباس کبریایی زاده بررسی شده است.

بخش اول:
بررسی‌های نظری

فصل اول:
گیاه شناسی و
فیتوشیمی

جایگاه کاکوتی (*Ziziphora clinopodioides Lam.*) در تقسیمات گیاهی

(بر طبق کروموفیت‌های ایران - دکتر احمد قهرمان)



پیوسته گلبرگ‌های چهار چرخه‌ای (Tetracyclis) با تخمدان زیرین شامل راسته‌هایی

هستند که از آن جمله‌اند:

- راسته ژانسیال (Gentiales یا Contortea) شامل تیره‌های زیتون (Oleaceae)،

خرزهره (Apocyanaceae) و....

- راسته چهره‌نما یا پرسونال (Personales) شامل تیره‌های گل میمون

(Scrophulariaceae)، کنجد (Pedaliaceae) و....

- راسته پونمونیا (Ponemoniales) شامل تیره‌های گاوزبان (Boraginaceae)،

سیب زمینی (Solanaceae)، پیچیک (Convolvulaceae) و....

- راسته لامیال (Lamiales) شامل تیره‌های شادپسند (Verbenaceae)، بارهنگ

(Plantaginaceae)، نعناع (Labiata) و... (۱).

با توجه به فراوانی اعضای تیره نعناع، در یک طبقه‌بندی فرعی، آن را بر مبنای وضعیت خامه نسبت به تخمدان به دو گروه دارای خامه بن تخمدانی (جینوبیسیک) و دارای خامه انتهایی (آزگوئیده) تقسیم کرده، گروه اول را نیز بر مبنای تعداد پرچم، وضعیت پرچم‌ها، شکل جنین و ... در چهار دسته اسکوتلوئیده، لاواندولوئیده، استاکیوئیده و اسیموئیده قرار داده‌اند (۱۰).

جنس *Ziziphora* جزء راسته لامیال، تیره نعناع، گروه بن تخمدانی و دسته استاکیوئیده است. تیره نعناع دارای ۱۸۷ جنس و حدود ۳۰۰۰ گونه است که تقریباً در سراسر جهان پراکنده‌اند (۱ و ۱۰).

اختصاصات مورفولوژیک

تیره نعناع

گیاهان تیره نعناع ممکن است علفی، بوته‌ای یا پایه چوبی یا به ندرت درختچه‌ای باشند. با این وجود اختصاصات بسیار مشخصی نیز دارند. ساقه این گیاهان دارای مقطع چهارگوش بوده برگهای آنها متقابل و گل‌هایشان در گرزنهایی متراکمند. گل‌ها معمولاً نر - ماده هستند. جام گل به صورت پیوسته و لوله‌ای و دراز و نامنظم (زیگومورف) است. بدین معنی که در انتها به دو لب بالایی دارای ۲ دندانه که ممکن است خمیده یا راست باشند و پایینی دارای ۳ دندانه تقسیم می‌شوند. کاسه این گل‌ها شامل کاسبرگهای پیوسته بوده، به صورت لوله‌های منظم دارای ۱۵-۵ رگه موازی هستند که در انتها دندانه‌ای می‌شوند. تعداد دندانه‌ها ۵ تا است که ممکن است منظم یا تعدادی در بالا و تعدادی در پایین باشند.