

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع :

بررسی اثرات ضد قارچی گیاهان ایران منطقه سمنان ( قسمت C )

براهمنائی :

دکتر نرگس یاسا                      دکتر مهین دخت کیهانسی

مهندس غلامرضا امین

نگارش :

زهرا گلنار

با همکاری مرکز تحقیقاتی و آموزشی علوم آزمایشگاهی " دانشگاه علوم پزشکی ایران " و مرکز تحقیقات مناطق کویری و بیابانی ایران ( ایستگاه پژوهشی سمنان )

سال تحصیلی : ۶۸ - ۱۳۶۷

شماره پایان نامه :

۹۷۲۲

تقديم به :

پدرو مادرم شايد جبران گوشه‌اي از زحمات آنها باشد .

۹۷۲۴

قدردانی :

سپاس و ستایش خداوند منزه از هر صفتی را سزا است ، که وجود ما بواسطه  
عنايات و لطف او و نظم حاکم بر هستی در گهرو و جدا نیت و بی همتائی اوست ،  
حمد و ثنا سزاوار مقام احدیتش ، نه به زبان ، که با رفتار و گفتار و اندیشه  
و عمل صالح و صدق جان ، سپاسگزاری از محبان دوستانش ، سپاس از ذات -  
کبریائییش .

با تشکر از :

سرکار خانم دکتر نرگس یاسا که برخورد بسیار مسئولانه و راهنماییهای  
ارزنده و مساعدتهای بیدریغ ایشان در مراحل تهیه و تدوین پایان نامه  
بسیار موثر بوده است .

از سرکار خانم دکتر مهین دخت کیهانی از مرکز تحقیقاتی و آموزشی علوم  
آزمایشگاهی علوم پزشکی ایران بخاطر راهنمایی و همفکری صادقانه شان  
صمیمانه سپاسگزاری می کنم .

از آقای مهندس غلامرضا امین جهت جمع آوری اطلاعات راجع به گیاهان  
کمال تشکر را دارم .

از آقای دکتر محمود کریمی رئیس مرکز تحقیقات جهت قرارداد ان امکانات  
برای پیشبرد اهداف پایان نامه سپاسگزارم .

با تشکر از کارکنان گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی .

با تشکر از خانم دکتر سالار و آقای پشامی که همواره مرا در مشکلات یاری  
کرده اند .

## الف

### فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	اهمیت بررسی اثرات ضد قارچی
	بخش اول :
۵	قارچ شناسی پزشکی
۷	مشخصات قارچهای مورد آزمایش :
۸	۱- اسپرژیلوس فومیگاتا توس
۹	۲- اسپس اسکوپولاریوبسیس
۹	۳- اسپس آلترناریا
۱۰	۴- اسپس آکرومونیوم
۱۱	۵- اسپس ساکارومیسیس
۱۲	۶- کریپتوکوکوس نئوفورمنس
۱۴	۷- اسپوروتریکس سنکئی
۱۶	۸- نوکاردیا آستروئیدس
۱۷	داروهای ضد قارچ سیستمیک
	بخش دوم
۲۶	جغرافیای گیاهي و خطوط اصلی رویشهای ایران
۲۷	منطقه اقلیمی انتخاب شده.
۲۸	ویژگیهای طبیعی استان سمنان
۳۰	فهرست الفبایی اسامی گیاهان مورد بررسی

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	بخش سوم
۳۲	روشهای تعیین فعالیت بیولوژیکی عصاره های گیاهی
	جدول حاوی مشخصات گیاهان و نتایج بررسی کیفی اثرات
۳۸	ضدقارچی آنها و نتایج کلی اثرات ضدقارچی عصاره های گیاهی.
۶۰	بحث پیرامون کیفیت بررسی و نتایج آن
	معرفی گیاهان دارای اثر ضد قارچی قابل توجه و نتایج
۶۳	بیبلیوگرافی آنها .
۷۹	خلاصه و نتیجه
۸۳	منابع

## مقدمه:

رویا روئی انسان از قدیم الایام با حوادث و مشکلات طبیعی منجمله بیماریهای مختلف او را بر آن داشت که به کمک نیروی تعقل و قوه ابتکار و خلاقیت خویش از نعمتهای بی پایان الهی استفاده کرد و آنها را در جهت حل معضلات و مشکلات زندگی خویش بکار گیرد، لذا در این راستا پی برد که گیاهان اثرات دارویی شفا بخشی دارند که انسان در گذر زمان توانست تعدادی از آنها را به منظور درمان در بیمار - یهای مختلف بکار گیرد .

امروزه علیرغم پیشرفتهای عظیم علم بشری، در زمینه های مختلف هنوز استفاده از گیاهان در درمان بیماریها از جایگاه خاصی برخوردار است، جالینوس طبیب و داروساز شهیر یونانی (۱۳۱- ۲۰۰ بعد از میلاد) فرمولهایی که حاوی گیاهان نیز بود برای درمان برخی از بیماریها بکار برد .

دانشمندان برجسته ایرانی نیز در این مسیر دارای کشفیات زیادی هستند، منجمله محمد زکریای رازی، بوعلی سینا در کتابهای خود خواص ظاهری و درمانی گیاهان را شرح داده اند، با گذشت زمان، و تخصصی شدن علوم و تکامل رشته های علمی، دانش فارماکونوزی پایه گذاری گردید که در حال حاضر یکی از رشته های اساسی داروسازی و علوم دارویی می باشد و در زمینه شناخت مواد مؤثره دارویی موجود در طبیعت به کشفیات قابل توجهی دست یافته است .

استفاده از گیاه تام ممکن است سبب بروز عوارض جانبی و ناخواسته گردد، بنابراین امروزه دانشمندان در تلاشند با سنتز یا تلخیص ترکیبات موجود در گیاه از اثرات متضاد فارماکولوژیکی مواد مختلفه در صورت

وجود جلوگیری نمایند ، لذا برای مصرف گیاه بصورت دارو ، شناسائی گیاهان و بررسی مواد مختلف آنها و اثرات متقابل مواد مؤثره و خواص فارماکولوژیکی ترکیبات آنها از کارهای اولیه و ضروری میباشد .

تابدین وسیله دردی را در بدن انسان زایل کرده یا بیماری خاصی را - بهبود بخشد ، خوشبختانه کشور ما بعلت شرایط اقلیمی متفاوت و تنوع آب و هوایی ، پوشش گیاهی بسیار گسترده داشته بنحوی که در یک پهنه - رویشی محدود انواع بسیار متفاوتی از خانواده های گیاهی متنوع را می - توان مشاهده کرد و این مطلب زمینه ساز برای تحقیق پیرامون شناسائی ، نامگذاری ، کاربرد و خواص درمانی گیاه میباشد . مطالعه و بررسی درباره گیاهان داروئی بومی این مسئله را روشن ساخته است که - منبع عظیمی از گیاهان شفا بخش را در اختیار داریم که میتواند از - بسیاری جهات ما را از بازار داروئی جهان بی نیاز گرداند ، ولی بعلت سهل انگاریها و عدم رعایت اصول صحیح علمی و چرای دام و برداشت علوفه و حفاظت خاک و کویرزدائی در سالهای اخیر بسیاری از گونه های مفید و پر ارزش از بین رفته و یا در مناطق مورد انتظار مشاهده نمیگردد .

### اهمیت بررسی اثرات ضد قارچی:

با توجه به اهمیت روزافزون، قارچها و بیماریها حاصل از آنها در پزشکی و توجهی که امروزه از نظر بهداشت همگانی و درمان شناسی موجود است و همچنین با در نظر گرفتن این نکته که در جریان مبارزه با این بیماریهای قارچی تعدادی از این میکروارگانیسمها نسبت به درمان مقاوم شده اند، شاید بتوان برای برطرف ساختن بعضی از این مشکلات سراغ طبیعت رفت و گیاهان بعنوان یکی از نموده های بارز طبیعت جزء اولین هایی هستند که میتوان در آنها به تحقیق پرداخت.

در این پایان نامه اثرات ضد قارچی مجموعه ای از گیاهان بومی منطقه سمنان بررسی شده است، اهمیت انجام این سلسله تحقیقات از آنجا ناشی میشود که بیماریهای عفونی شاید یکی از مهمترین و متداولترین بیماریهایی باشد که بشر از ابتدا با آنها دست به گریبان بوده است، برخورد تصادفی با یک سری از حوادث طبیعی باعث شناختن داروهای شد که بعدها آنتی بیوتیک نام گرفت. در ابتدا آنتی بیوتیک ها همگی از منابع طبیعی منجمله قارچها تهیه میشدند و بتدریج با تکامل روشهای آزمایشگاهی محققین سعی کردند با ایجاد تغییراتی در ساختمان شیمیائی آنها محصولات موثر تر و بهتری را روانه بازار داروئی نمایند، با اینهمه بعلت مصرف نابجای آنتی بیوتیک ها و موتاسیونهای که بععل مختلف در ساختمان ژنتیکی میکربها رخ میدهد روز بروز بر تعداد سوشهای میکربی مقاوم نسبت به آنتی بیوتیک ها افزوده میشود و لذا ضرورت تلاش هرچه بیشتر برای یافتن ترکیبات جدید ضد میکروبی روشن میگردد، از سوی دیگر بدلیل اینکه در عفونتهای قارچی اغلب داروها



بطوراستاتیک عمل می کنند دوره درمان برای دستیابی به بهبودی کامل طولانی است و مصرف داروهای ضد قارچی عوارض جانبی زیادی از خود بجای میگذارد . اما در صورتیکه امکان استفاده از عصاره های گیاهی در این رابطه شود میتوان این عوارض را به حداقل کاهش داد .

## قارچ شناسی پزشکی:

حالت بیماریزائی قارچها و حمله آنها به بافتهای بدن تا مدتی ناشناخته بود تا این که تقریباً ۳۰ سال قبل از اوایل سال ۱۸۰۰ میلادی به بعد راجع به بیماریهای قارچی و عوامل بیماریزائی آنها گزارشاتمی داده شد هم چنین اطلاعاتی نیز راجع به انتشار جغرافیائی و چگونگی شیوع آنها نیز بدست آمد . قارچ شناسی پزشکی شامل تعداد زیادی از عفونتهای قارچی است که عوامل آنها بصورت ساپروفیت در طبیعت ، آب ، گرد و خاک ، روی گیاهان ، حیوانات موجودند . از صدها هزار اسپس قارچی میکروسکپی که تا بحال شناخته شده فقط تعداد محدودی - بیماریزاهستند که از این تعداد اسپسهای ، ایجاد بیماریهای احشائی ، ضایعات جلدی ، زیرجلدی و موضعی می نمایند . و لیس تعداد زیادی از قارچها بصورت ساپروفیت در طبیعت و روی پوست و داخل بدن وجود دارند که در شرایط بخصوصی مثل کم شدن مقاومت بدن ، در اثر ابتلا به بیماریهای مختلف مثل دیابت ، لوسمی ، لنفوما و غیره ، و مصرف زیاد آنتی بیوتیکهای ضد باکتری ، استروئیدها و یا در اثر کمبود ایمنی بدن بیماریزای میگردند . باینگونه از قارچها ( Opportunistic fungi ) قارچهای فرصت طلب گویند ، یعنی در واقع در افراد سالم رل بیماریزائی ندارند . جدا نمودن قارچهای ساپروفیت حائز اهمیت است چون که امکان دارد در ایجاد بیماری عامل مؤثری باشند . از ایندسته از قارچها که مورد مطالعه قرار گرفته می توان اسپسهای اسپرژیلوس ، اسکوبولاریوپسیس ، آلترناریا ، آکرومونیسوم کریتوکوکوس و ساکارومیسیس را نام برد که دو جنس ( ژانر ) آخری

دارای ساختمان لووری ( تک سلولی) و جزء مخمرهای حقیقی ( دارای تولید مثل جنسی) هستند . و بقیه دارای ساختمان رشته ای ( چندسلولی می باشند .

تعداد کمی از عوامل قارچی دوشکلی هستند ، که می توانند به بافتهای زنده حمله نموده و ایجاد عفونتهای عمقی و زیرجلدی نمایند ، عوامل اینگونه از قارچها در طبیعت و حرارت ۲۵ درجه سانتی گراد بشکل رشته یا میسلیومی رشد می نمایند که این حالت از قارچ را فاز ساپرو- فیتی گویند و در اثر استنشاق و یا از راه خراش در پوست ، اسپورهای قارچ وارد بدن شده و تغییرات کلی در شکل قارچ ، و ترکیبات دیواره سلولی ، و متابولیسم و سیستم آنزیمی و روش تولید مثل قارچ پدید آمده و بیماریزایی گردد که این تغییرات با مرحله رشد قارچ در طبیعت و در حرارت ۲۵ درجه سانتی گراد متفاوت است ، از این دسته از قارچها که در این بررسی مورد مطالعه قرار گرفته می توان اسپورو- تریکس شنکئی را نامبرد .

عوامل قارچی و میکربی نیز وجود دارد که ایجاد مایستومیا و بیماریهای احشائی می نمایند از عوامل میکربی ایندسته می توان اسپس نوکاردیا را نام برد که در این پایان نامه مورد بررسی قرار گرفته است .

مشخصات قارچهای مورد آزمایش:

---

### اسپس اسپرژیلوس

---

اسپرهای این قارچ در طبیعت به حد فوری وجود دارند ، روی میوه ها ، مرکبات ، نان ، سبزیها بخصوص گوجه فرنگی دیده میشود . و نیز می توان آنرا به حالت ساپروفیت در آب ، خاک ، روی نباتات ، پوست و مخاط انسان و حیوانات پیدا کرد . انواعی که بیشتر شناخته شده عبارتند از : اسپرژیلوس نیجر ، اسپرژیلوس فلاووس ، اسپرژیلوس نیدولاس و — اسپرژیلوس فومیگاتوس ، بعضی از انواع اسپرژیلوس توکسین مهلکی به نام آفلا توکسین تولید می کنند که سرطانزا است ، همچنین ماده دیگری بنام اسپرژیلیک که سرطانزا نبوده و مسمومیت آن چندان خطرناک نیست ایجاد می کنند . گونه های مختلف این قارچ در ایجاد بیماری ریه ، گوش خارجی ، ناخن و چشم و نیز مایستوما در انسان نقش مهمی دارند .

### ساختمان ظاهری قارچ:

---

رشد کلنی در محیط ساپرو دکستروز آگار آهسته تا سریع ، رنگ کلنی سفید ، سبز آبی ، سبز خرمائی ، زرد مایل به سبز و سیاه ، سطح آن — مخملی تا پنبه ای و پشت کلنی سبز یا بیرنگ است .  
ساختمان ریزبینی یا میکروسکوپی:

---

ساختمان میکروسکوپی از میلیوم رویشی شفاف و بیرنگ منشعب

باتیغه میانی و دستگاه زایشی از کونیدیوفور با یا بدون تیغه میانی با جدار صاف یا خاردار تشکیل شده که معمولاً "در انتها متسع و فراخ شده به شکل وزیکول بیضی، چماقی، یا کروی درمی آید، در سطح وزیکول اجسام قمقمه‌ای شکل به نام استریگمادریک یا دو ردیف در پهلوی یکدیگر قرار گرفته اند و از داخل آنها کونیدیا های گرد، بیضی، تخم خربزه‌ای شکل با جدار صاف یا خاردار خارج می‌گردند که به صورت دانه تسبیح دنبال یکدیگر قرار گرفته و از لحاظ اندازه و سایر مشخصات در گونه‌های مختلف با یکدیگر تفاوت دارند، از گونه‌های مختلف آسپرژیلوس که نام برده شد اسپرژیلوس فومیگاتوس مورد بررسی قرار گرفت.

*Aspergillus fumigatus*

آسپرژیلوس فومیگاتوس:

مشخصات ظاهری- این قارچ دارای رشد سریع در حرارت ۲۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد میباشد و ایجاد کلنی‌های صاف و سفید رنگ کرده که به سرعت به رنگ خاکستری متمایل به سبز تغییر می‌کنند، کلنی‌ها ممکن است مخملی، کرکی یا چین دار باشند. پشت کلنی معمولاً "بیرنگ است توده‌های کونیدیا اغلب فشرده و به تعداد زیادند.

ساختمان ریز بیینی - کونیدیوفور، کوتاه و صاف به طول ۳۰۰ میکرون و به قطر ۸-۵ میکرون بوده که به رنگ سبز یا قهوه‌ای بخصوص در قسمت انتهایی و نزدیک وزیکول میباشد کونیدیوفور به تدریج پهن و بزرگ شده و بصورت وزیکول درمی آید و وزیکول به قطر ۳-۲ میکرون است که در روی آن یک سری فیالاید به طول ۸-۶ میکرون ایجاد می‌گردد کونیدیاها سبزرنگ، کروی و نیمه کروی، خاردار به قطر ۳-۲ میکرون میباشد.

اسپس اسکوپولاریوپسیس : *Scopulariopsis sp.*

این قارچ از سایروفیت‌های موجود در خاک بوده و بعضی از انواع آن ایجاد کچلی و کراتیت چشمی و اوتیت می نماید . زخم‌های گرانولوماتوز از این قارچ نیز گزارش شده است .

ساختمان ظاهری قارچ:

رشد قارچ در محیط سا بورودکستروز آگار کند ، کلنی این قارچ - ابتدا سفید سپس به رنگ قهوه‌ای درآمده و سطح آن پودری است ، رنگ پشت کلنی بیرنگ است .

ساختمان ریز بینی - دستگاه رویشی این قارچ از میسلیم های شفاف و منشعب با تیغه میانی و دستگاه زایشی از کونیدیوفور ساده کوتاه با تیغه میانی غیر منشعب یا منشعب تشکیل شده که در انتهای آن استریگما قرار دارد و از دهانه استریگما کونیدیاهای لیموئی شکل با جدار کلفت و خاردار به صورت زنجیره ای خارج میشوند .

اسپس آلترناریا - (*Alternaria sp.*)

یکی از شایعترین قارچهای سیاه است این قارچ باعث آلودگی محیطهای کشت می شود و از عفونت های چشمی نیز جدا گردیده است .

ساختمان ظاهری:

رشد کلنی در محیط سا بورودکستروز آگار سریع بوده ، رنگ آن - ابتدا متمایل به خاکستری و سپس سبز خاکستری و سرانجام سیاه با اطراف خاکستری میشود .

ساختمان ریزبینی یا میکروسکوپی : ساختمان رویشی، از میسلیم های تیره رنگ، منشعب با تیغه میانی و دستگاه زایشی از کونیدیوفور ساده یا چند تایی با تیغه میانی و کوتاه و اغلب بدون انشعاب تشکیل شده است. کونیدیا، چماقی یا توتی شکل بوده و یک انتهای آن پهن و محدب و انتهای دیگر باریک یا نوک تیز و کم و بیش بلند است و دارای تیغه های عرضی و طولی می باشد، رنگ آنها سیاه بوده و به شکل زنجیره های کوتاه، دنبال یکدیگر قرار می گیرند.

بیماریزائی: این قارچ راگاه از میکوزهای جلدی و سایر ضایعات جدا نموده اند و به نظر میرسد که در ایجاد آسم نقشی داشته باشد.

اسپیراکرومونیم (Acremonium sp.) :

این قارچ ساپروفیت بوده و آنرا از خاک، هوا و فاضلاب جدا نموده اند. آکرومونیم در حشرات و گیاهان مختلف مانند ذرت، نیشکر و غیره ایجاد بیماری می کند در انسان مای ستوما، ضایعات قرنیه، بلفاریت، عفونت داخل چشمی، ضایعات ناخنی و جلدی و نیز مننژیت و آرتریت ایجاد می نماید. همچنین این قارچ از نظر ایجاد آنتی بیو-تیکها اهمیت دارد. اسپیران در هوا وجود دارد و باعث آلودگی محیطهای کشت می شود.

ساختمان ظاهری قارچ :

کلنی این قارچ در محیط ساپرو دکستروز آگار دارای رشد نسبتاً سریع بوده، سطح آن کرکی یا پوستی، مرطوب و دارای شیارهای نامنظم با میسلیم های هوائی پنبه ای شکل بوده و رنگ کلنی خاکستری یا بنفش میباشد.