



دانشکده طب سنتی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

رساله

جهت دریافت درجه دکتراي تخصصی Ph.D. داروسازی سنتی

عنوان

# جستجوی اثرات ضد مالاریایی در گیاهان طب سنتی ایران

اساتید راهنما

دکتر فرزانه نقیبي

دکتر سمیه اسماعیلی

نگارش

دکتر سعیده غفاری

## چکیده فارسی

عنوان: جستجوی اثرات ضد مالاریایی در گیاهان طب سنتی ایران.

مالاریا یکی از مهم‌ترین بیماری‌های انگلی و مسایل مهم بهداشتی تعدادی از کشورهای دنیا بخصوص کشورهای گرمسیری است.

در حال حاضر به سبب مقاومت پشه‌ی آنوفل (عامل انتقال‌دهنده انگل مالاریا) به حشره کش‌ها، مقاومت انگل به داروهای مورد استفاده در پروفیلاکسی و درمان مالاریا و عدم دستیابی به واکسن موثر، کنترل بیماری مالاریا مختل شده و همچنان نیاز مبرم جهت دستیابی به داروهای جدید در راستای درمان این بیماری وجود دارد.

در این تحقیق بر اساس برخی منابع معتبر طب سنتی ایران، به بررسی بیماری مالاریا در طب سنتی پرداخته شد. سپس فهرستی از نام‌های سنتی گیاهان دارویی مورد مصرف در درمان آن بر اساس طب سنتی ایران تهیه و بر اساس منابع معتبر و دردسترس، نام علمی با توجه به ارجاعات بیشتر برای آنها پیشنهاد شد. همچنین جهت بررسی اثرات آنتی‌پلاسمودیالی به روش *in vivo* (Peters' test) و سایتوتوکسیک به روش *in vitro* (MTT)، چهار گیاه با توجه به فاکتورهایی از جمله ارجاعات بیشتر در منابع طب سنتی، رویش طبیعی گیاه در ایران، وجود جنس (پیشنهاد شده برای گیاه) در بانک گیاهی مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی و یا دسترسی و امکان جمع آوری آنها، انتخاب گردید که پس از بررسی نتایج بدست‌آمده، موثرترین گیاه از نظر اثر آنتی‌پلاسمودیالی اختصاصی جهت انجام آزمایشات فیتوشیمیایی انتخاب شد.

از آنجایی که واژه مالاریا از قرن ۱۸ میلادی (۱۲ هجری قمری) بکار رفته‌است و در بررسی‌های صورت گرفته تا قبل از این تاریخ کلمه مالاریا در متون طب سنتی ایران یافت نشد، بنابراین از روی علائم و نشانه‌های موجود در طب سنتی به بررسی بیماری مالاریا در متون طب سنتی پرداخته شد و در نتیجه با دو کلید واژه "تب ربع" و "اخراج کرم و استسقا"، تعداد ۵۳ گیاه دارویی بر اساس طب سنتی معرفی و ۶۰ نام علمی برای آنها پیشنهاد شد.

جهت انجام آزمایشات آنتی‌پلاسمودیالی و سایتوتوکسیک، عصاره متانلی چهار گیاه منتخب *Alhagi camelorum* Fisch., *Ferula szowtsiana* Woron ex Grossh., *Ferula oopoda* Boiss. و *Dorema hyrcanum* Koso-Pol. تهیه و سپس با توجه به نتایج حاصل، گیاه *Dorema hyrcanum* Koso-Pol. با بالاترین درصد مهار پارازیتی (۷۷/۹٪) و عدم سایتوتوکسیسیته قابل توجه ( $IC_{50} = 59.84 \mu\text{g/ml}$ ) جهت انجام آزمایشات فیتوشیمیایی انتخاب گردید. یودر ریشه گیاه *D. hyrcanum* با حلال اتیل استات به روش ماسیراسیون عصاره گیری شد و به روش bioassay-guided fractionation، سه ماده خالص جداسازی و سپس

توسط روش‌های اسپکتروفتومتری طیف‌های تک‌بعدی و دوبعدی NMR و طیف جرمی ESI-MS مورد شناسایی قرار گرفتند.

ترکیب ۱، یک استوفنون شناخته شده با نام شیمیایی 4-methoxy-6-hydroxyacetophenone 2-O-β-D- gentiobioside، ترکیب ۲، یک سزکوئی‌ترینوئید جدید با نام شیمیایی 1(2-hydroxy-4-methoxy)- 3,7,11- trimethyl-3-vinyl-6(E), 10- dodecadiene- 1- dione و ترکیب ۳، یک سزکوئی‌ترینوئید شناخته شده با نام شیمیایی 2, 3- dihydro- 7- methoxy- 2 S, 3R- dimethy 1-2- [4,8-di-methyl- 3 (E), 7- nonadienyl]- FURO [3,2- c] coumarin بود. در بررسی اثر آنتی‌پلاسمودیالی ترکیبات خالص شده، با توجه به نتایج، ترکیب ۱ و ۳ اثر آنتی‌پلاسمودیالی نشان نداده و ترکیب ۲ با غلظت ۱۰ mg/kg در صد مهار پارازیتی ۶۸/۱٪ داشت و تا غلظت ۱۰۰ μg/ml اثر سایتوتوکسیک از آن مشاهده نگردید.

در این تحقیق برای اولین بار با توجه به اثرات آنتی‌پلاسمودیالی بر روی گیاه *D. hyrcanum*، آزمایشات فیتوشیمیایی صورت گرفت و ترکیب جدید ۲ به عنوان ماده موثره در این گیاه معرفی شد. همچنین برای اولین بار، جداسازی ماده خالص ۳ از این گیاه گزارش شده است.

در ادامه مطالعات می‌توان به ارزیابی مکانیسم مواد موثره در این گیاه پرداخت.

واژگان کلیدی: طب سنتی ایران، اثرات آنتی‌پلاسمودیالی، تب رعب، استسقا، *Dorema hyrcanum*

---

**Abstract**

**Title:** Investigation of antiplasmodial effect of Iranian Traditional Medicine

Among all parasitic agents causing disease in humans, malaria is one of the most destructive and dangerous infectious agents in the developing world. Drug resistance to antimalarial agents in either single- or combination- therapy and insecticide resistance in malaria vectors has been appeared and is a growing concern in many countries. Also the absence of a functional, safe and widely available malaria vaccine necessitates the discovery of new antimalarial drugs.

This study used some of the most important Iranian Traditional Medical and Pharmacy books in order to obtain a list of materia medica of plants commonly used to treat malaria like fever and their scientific names were determined subsequently. Among them, four plants were selected for antiplasmodial (Peters' test) and cytotoxicity assay (MTT) and Base on the achieved results, one plant (with highest antiplasmodial effect) was selected for phytochemical tests.

In this study 53 types materia medica of plants commonly used to treat "Tabe Rebá" (malaria like fever) were introduced and their scientific names determined subsequently. Based on the results, *Dorema hyrcanum* Koso-Pol. was selected for phytochemical tests.

The ethyl acetate extract from the roots of *Dorema hyrcanum* Koso-Pol. was subjected to a bioassay-guided fractionation protocol based on the in vivo model which resulted in the isolation of an acetophenon (compound 1), one new sesquiterpenoid, 1(2-hydroxy-4-methoxy)-3,7,11-trimethyl-3-vinyl-6(E), 10-dodecadiene-1-dione (compound 2) and a known sesquiterpenoid derivatives (compound 3). Their structures were elucidated by spectroscopic analysis, including 1D and 2D NMR experiments and ESI-MS. All compounds were evaluated for in vivo antiplasmodial effect and the results revealed that compound 2 showed good suppression activity, inhibiting 68.1 % of the parasite growth. Also it showed  $IC_{50} > 100$  in cytotoxicity assay.

In this study for the first time, *Dorema hyrcanum* Koso-Pol. was evaluated for its antiplasmodial activity and a new sesquiterpenoid 2 with antiplasmodial activity has been isolated. Furthermore, a known sesquiterpenoid 3 was for the first time isolated from this genus.

Further studies in order to evaluate the mode of action of the pure compounds are under way.

---

**Key words:** Traditional medicine; *Dorema hyrcanum*; Antiplasmodial activity; “Tabé rebá”;  
Sesquiterpenoid