مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی
دوره ١٤، شماره ١: از ٢٩-٣٥
بهار ١٣٩٠

ارزیابی فعالیت ضد قارچی اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه روی کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با فلوکونازول

فرنوش حقیقی[1]، شهلا رودبارمحمّدی[2]*، ندا سلیمانی[3]، مرتضی ستاری[4]

١- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
٢- استادیار، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
٣- دانشجوی دکتری، گروه باکتری‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۴- دانشیار، گروه باکتری‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۸۹/۰۳/۳۱ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۰۴

چکیده

هدف: افزایش روز افزون مقاومت‌های اکتسابی گونه‌های کاندیدا نسبت به داروهای ضد قارچی لزوم استفاده از ترکیبات دارای خاصیت ضد قارچی را اجتناب‌ناپذیر ساخته است. برخی از گیاهان به لحاظ دارا بودن ترکیباتی مانند پلی‌فنل‌ها و ... دارای خواص ضد میکروبی هستند. در این مطالعه اثرضد قارچی اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه بر سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ٢۵ گرم از برگ گیاه آویشن باغی، جعفری و بذر گیاه زیره سبز و زیره سیاه خشک و آسیاب شد و به‌وسیله دستگاه کلونجر اسانس آن‌ها تهیه شد. رقت‌های سریالی از هر یک از اسانس‌ها در میکروپلیت‌های ٩٦ خانه‌ای تهیه شد. حداقل غلظت مهار کنندگی و قطر هاله مهاری به‌ترتیب با دو روش رقت‌سازی در محیط کشت مایع و دیسک‌گذاری در آگار ارزیابی شد و حداقل غلظت مهار کنندگی ۵۰، ۹۰ و حداقل غلظت کشندگی تعیین شد.

نتایج: حداقل غلظت مهار کنندگی ۹۰ اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه به‌ترتیب ٢۵، ٧٢، ٤١٢، ١٣٠ میکروگرم در میلی‌لیتر و حداقل غلظت کشندگی ١٤٦، ٦٢٠، ٢٨٠ ٤٨ میکروگرم در میلی‌لیتر و قطر هاله مهاری نیز به‌ترتیب ١۵، ١٢، ٢٠، ٢٨ میلی‌متر تعیین شد.

نتیجه‌گیری: در این بررسی اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه آثار ضد قارچی مناسبی علیه سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس از خود نشان داد. در نتیجه این اسانس‌های گیاهی پس از انجام مطالعات تکمیل‌تر می‌تواند جایگزین‌های مناسبی برای داروهای شیمیایی برای درمان عفونت‌های کاندیدایی به‌ویژه کاندیدیازیس جلدی مخاطی باشد.

کلیدواژگان: آثار ضد قارچی، اسانس‌های گیاهی، کاندیدا آلبیکنس، فلوکونازول

١- مقدمه

جنس کاندیدا (*Candida* genus) دارای گونه‌های متعددی است، اما اصلی‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌زای انسانی

*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، کدپستی: ١٤١١٧١٣١١٦
Email: sh.mohammadi@modares.ac.ir

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

در جنس کاندیدا، کاندیدا آلبیکنس (*Candida albicans*) است که به‌عنوان چهارمین عامل عفونت‌های خونی بیماران بستری در بیمارستان‌ها مطرح شده است [۱-۳]. این قارچ فرصت‌طلب، می‌تواند موجب تظاهرات بالینی فراوانی از قبیل برفک، واژنیت (Vagenit)، عفونت پوست، آندوکاردیت (Endocarditis)، منژیت (Meningitis)، آبسه مغزی، آرتریت (Arthritis)، پیلونفریت (Pyelonephritis) و ... در میزبان انسانی شود. کاندیدا آلبیکنس جزئی از فلور طبیعی سطوح مخاطی حفره دهانی، دستگاه گوارش و واژن است. این قارچ در سطوح مخاطی کلونیزه می‌شود و بنابراین بیشتر عفونت‌های درون‌زاد از این ناحیه ایجاد می‌شود [٤، ٥]. اکثر افراد با مکانیسم‌های دفاعی فیزیولوژیک و سیستم ایمنی سالم، رشد و انتشار این قارچ فرصت‌طلب را کنترل می‌کنند، ولی تحت شرایط خاص و با وجود فاکتورهای مستعد کننده از قبیل دیابت، نقص سیستم ایمنی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف این فرصت ایجاد می‌شود تا کاندیدا آلبیکنس از شکل همزیست به شکل بیماری‌زا تبدیل شود و قابلیت ایجاد عفونت در بافت‌های مختلف و امکان ایجاد بیماری سیستمیک کشنده را داشته باشد [٥-٧].

مقاومت‌های دارویی روزافزون این قارچ و بنابراین افزایش دوز مصرفی داروهای متداول و به دنبال آن افزایش عوارض جانبی اثر داروها، موجب شده است تا امروزه بیشترین توجه به عواملی با پایه طبیعی مانند گیاهان دارویی با عوارض جانبی بسیار کمتر معطوف شود [٦، ٨، ٩].

آویشن باغی با نام علمی (*Thymus vulgaris*) از خانواده نعناییان (*Lamiacease*) و از گیاهان بومی ایران است. بافت رویشی آویشن باغی حاوی مواد مؤثره ضد میکروبی است. مهم‌ترین اجزای تشکیل دهنده اسانس این خانواده را تیمول (Thymol) و کارواکرول (Carvacrol) تشکیل می‌دهد و همچنین این گیاه حاوی تانن (Tannin)، فلاونویید (Flavonoids)، ساپونین (Saponin) و مواد تلخ است. از این گیاه برای معالجه سرفه، گلودرد، برونشیت (Bronchitis) و آسم استفاده می‌شود [١٠-١٤].

گیاه جعفری با نام علمی (*Petroselinum crispum*) با داشتن ترکیباتی مانند روغن‌های فرار میریستیسین (Myristicin)، لیمونن (Limonene)، آلفا توژن (Alpha-Thujene)، ااوجنول (Eugenol) از تشکیل تومورها (مخصوصاً تومورهای ریه) جلوگیری می‌کند. همچنین به خنثی شدن مواد سرطان‌زای بنزوپیرن‌های موجود در دود سیگار و دود ناشی از ذغال چوب کمک می‌کند. گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد که جعفری فعالیت آنزیم گلوتاتیون S ترانسفراز را که مسئول پیشگیری از تخریب سلولی است تحریک می‌کند [١٥، ١٦].

زیره سبز با نام علمی (*Cuminum cyminum*) و زیره سیاه (*Bunium persicum*) از خانواده چتریان (Umbelliferae) هستند که از روزگاران گذشته به‌عنوان یک گیاه دارویی با اثر ضد اسپاسم استفاده می‌شده‌اند که این اثر به دلیل وجود مقادیر مختلفی از ترکیبات کومین آلدیید (Cumin Aldehyde)، لیمونن، پاراسیمن (ρ-Cymene)، بتا- پینن (β-pinene)، ترپینن (Terpinen) و کارون (Carvone) موجود در آن‌ها است [١٧-٢٠].

در مطالعه حاضر سعی بر آن شد که آثار ضد قارچی گیاهان نام‌برده بر سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس با به‌کارگیری دو روش استاندارد رقت‌سازی در محیط کشت مایع (Microdilution Broth) و دیسک‌گذاری در آگار (Disc Diffusion Agar) بررسی شود.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- تهیه گیاه

گیاهان بررسی شده در این مطالعه از مرکز تحقیقات گیاهی در ۲۵ کیلومتری شمال تهران تهیه و جمع‌آوری شدند.

۲-۱-۱- تهیه اسانس‌های گیاهی

در این مطالعه مقدار ۲۵ گرم از برگ گیاه آویشن باغی، جعفری و بذر گیاه زیره سبز و زیره سیاه به‌طور طبیعی خشک

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

و آسیاب شد. پودر به‌دست آمده در بالن یک لیتری ریخته شد. سپس به آن ۳۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر استریل اضافه شد و با استفاده از دستگاه کلونجر (Clevenger) اسانس‌ها استخراج شد. اسانس‌های تهیه شده به نسبت یک به یک در بافر تایرود (Tyrode) حاوی نمک‌های KCl، NaCl و HEPES، $NaH_2PO_4.H_2O$ و گلوکز مخلوط شده و توسط فیلتر ۰/٤ میکرومتری استریل شد و تا زمان استفاده در یخچال با دمای ٤ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

۲-۱-۲- تعیین غلظت اسانس‌های گیاهی

برای تعیین غلظت هر یک از اسانس‌های مورد آزمایش در این مطالعه، آن‌ها را به‌صورت مجزا و به مقدار یک میلی‌لیتر در داخل ظرفی از قبل توزین شده ریخته و پس از طی ٢٤ ساعت انکوباسیون در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد و خشک شدن اسانس‌ها، وزن آن‌ها مجدداً تعیین شد. میانگین سه بار تکرار آزمایش به‌عنوان وزن خشک اسانس‌ها در نظر گرفته شد و غلظت آن‌ها در هر میلی‌لیتر محاسبه شد.

۲-۲- تهیه سوسپانسیون سلول‌های مخمری کاندیدا آلبیکنس

ابتدا قارچ کاندیدا آلبیکنس سویه استاندارد ATCC 10231 تهیه شده از بخش قارچ‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران روی محیط سابورودکستروز آگار (Sabouraud Dextrose Agar: SDA) حاوی کلرامفنیکل (Chloramphenicol) کشت داده شد و به‌مدت ٢٤ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. پس از طی شدن مدت زمان انکوباسیون و رشد مخمرهای کاندیدا، از آن سوسپانسیون سلولی تهیه شد.

بدین‌ترتیب که ابتدا در یک میکروتیوب یک میلی‌لیتری مقدار ۵۰۰ میکرولیتر بافر فسفات سالین (Phosphate Buffered Saline: PBS) pH=۷/۲ استریل ریخته شد. سپس با آنس استریل شده مقدار کمی از کلونی رشد یافته روی محیط SDA در PBS معلق شد. پس از مخلوط شدن مخمر در بافر، با استفاده از لام نئوبار (Neubauer lam) تعداد سلول‌های مخمری در زیر میکروسکوپ نوری شمارش شد و از آن سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر تهیه شد [۱۱].

۲-۳- تعیین حساسیت کاندیدا آلبیکنس نسبت به اسانس‌های گیاهی و فلوکونازول (Fluconazole) به روش دیسک گذاری در آگار

برای بررسی حساسیت قارچ نسبت به فلوکونازول و اسانس‌ها، ابتدا سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس در محیط کشت SDA به روش پورپلیت (Pour plate) کشت داده شد. در این روش پس از آماده‌سازی پلیت‌های محتوی محیط کشت با دمای ٤۵ درجه سانتی‌گراد، مقدار ۵۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون تهیه شده با تراکم ۱×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر به پلیت‌های مذکور تلقیح شد. بعد از گذشت ۱۵-۲۰ دقیقه، مقادیر ۱/۲ حداقل غلظت مهار کنندگی (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) اسانس‌های مورد آزمایش به دیسک‌های خالی اضافه شد و به همراه دیسک‌های فلوکونازول روی پلیت‌های محتوی SDA قرار داده شد. پس از گذشت مدت زمان ٢٤ ساعت انکوباسیون قطر هاله عدم رشد در مقایسه با شاهد (دیسک فاقد اسانس) اندازه‌گیری شد.

۲-٤- تعیین MIC قارچ و تعیین حداقل غلظت کشندگی (Minimum Fungicidal Concentration: MFC) به روش رقت‌سازی در محیط کشت مایع

در این آزمایش از پلیت ۹٦ خانه‌ای میکروتیتر استفاده شد. بدین منظور در هر چاهک این پلیت، ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت سابورودکستروز براث به همراه ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر و مقادیر مختلف (۵۰، ۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵، ۱) میکرولیتر از اسانس‌های تهیه شده اضافه

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

شد. این آزمون به‌صورت سه بار تکرار انجام شد. پلیت ۹۶ خانه‌ای در انکوباتور شیکردار (Shaking Incubator) ۳۷ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۵۰ دور در دقیقه به‌مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. پس از طی مدت زمان انکوباسیون کدورت چاهک‌ها با استفاده از شمارش کلونی و رشد یا عدم رشد مخمر ارزیابی شد. چاهک دارای کمترین غلظت جلوگیری کننده از رشد مخمر به‌عنوان MIC آن اسانس در نظر گرفته شد. MIC 50 (۵۰ درصد کاهش رشد در شمارش تعداد کلونی‌های قارچی در مقایسه با گروه کنترل) و MIC 90 (۹۰ درصد کاهش رشد در شمارش تعداد کلونی‌های قارچی در مقایسه با گروه کنترل) نیز تعیین شد.

برای ارزیابی و تعیین MFC محتوی تمام چاهک‌ها روی محیط جامد SDA کشت داده شد. بدین‌ترتیب که ۱۰ میکرولیتر از محلول درون هر یک از چاهک‌ها با سمپلر برداشت و به پلیت‌های حاوی SDA جامد حاوی کلرامفنیکل منتقل و به‌مدت ۲۴ ساعت دیگر در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. بالاترین رقت موجود از عصاره که فاقد رشد کاندیدا آلبیکنس روی محیط کشت SDA بود به‌عنوان MFC آن عصاره در نظر گرفته شد. تمام آزمایش‌ها سه بار تکرار شد.

نمودار ۱ قطر هاله عدم رشد اسانس‌های گیاهی

۳- نتایج

غلظت و وزن خشک اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه به‌ترتیب ۳۰، ۲۳، ۲۷ و ۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تعیین شد.

نتایج اندازه‌گیری قطر هاله مهاری نشان داد که قطر هاله مهاری فلوکونازول ۳۵ میلی‌متر و اسانس‌های آویشن باغی، جعفری، زیره سبز و زیره سیاه به‌ترتیب ۲۸،۲۰، ۱۲ و ۱۵ میلی‌متر بود (نمودار ۱).

نتایج به‌دست آمده از بررسی MIC اسانس‌ها نشان داد که MIC 50 اسانس آویشن باغی برای کاندیدا آلبیکنس ۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و برای جعفری ۳۶ میکروگرم در میلی‌لیتر و نیز برای زیره سبز و زیره سیاه به‌ترتیب ۱۲۸ و ۶۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بوده است. میزان MIC 90 اسانس آویشن باغی ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و جعفری ۷۲ میکروگرم در میلی‌لیتر و نیز MIC 90 زیره سبز و زیره سیاه به‌ترتیب در غلظت‌های ۴۱۲ و ۱۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر بوده است. همچنین مقادیر MFC (تعیین MFC) آویشن باغی، جعفری، زیره سبز وسیاه به‌ترتیب ۴۸، ۶۲۰، ۱۴۶ و ۲۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به‌دست آمد. مقادیر MIC 50 و MIC 90 و MFC نیز برای فلوکونازول به‌ترتیب ۰/۱۲۵، ۰/۵ و ۱ تعیین شد (جدول ۱).

جدول ۱ نتایج مقادیر MIC و MFC اسانس‌های گیاهی و داروی فلوکونازول

اسانس‌ها	میزان MIC (میکروگرم بر میلی‌لیتر)		میزان MFC (میکروگرم بر میلی‌لیتر)
	MIC 50	MIC 90	
آویشن باغی	۱۵	۲۵	۴۸
جعفری	۳۶	۷۲	۱۴۶
زیره سبز	۱۲۸	۴۱۲	۶۲۰
زیره سیاه	۶۵	۱۳۰	۲۸۰
فلوکونازول	۰/۱۲۵	۰/۵	۱

محاسبه آماری داده‌ها به روش t-test نشان داد که اسانس‌های آویشن باغی، جعفری و زیره سیاه اختلاف معنی‌داری ($P<0/05$) داشته اما برای زیره سبز اختلاف معنی‌داری ($P>0/05$) مشاهده نشد.

۴- بحث

عفونت‌های سیستمیک ناشی از گونه‌های کاندیدا طی چهار

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

دهه اخیر به علت افزایش بیماری‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی نظیر ایدز (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) و انواع بدخیمی‌های خونی و مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها و کورتیکوستروئیدها (Corticosteroids) به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر به‌خصوص برای بیماران بستری شده در بیمارستان‌ها مطرح است [۱-۳]. شیوع این عفونت‌های قارچی منجر به افزایش استفاده از داروهای ضد قارچی و افزایش قابل ملاحظه مقاومت‌های اکتسابی گونه‌های کاندیدا نسبت به ترکیبات مورد استفاده شده است. در تحقیقی که از یک بیمارستان در ایالات متحده در سال‌های ۱۹۷۹-۲۰۰۰ در خصوص عفونت‌های بیمارستانی انجام گرفت نشان داد که از کل صد مورد کشت خون افراد دچار عفونت‌های سیستمیک گونه قارچ کاندیدا جدا شد [۲، ۳]. با توجه به افزایش مقاومت به داروهای ضد قارچی، امروزه توجه محققین به یافتن ترکیبات جدید با خواص مهارکنندگی رشد میکروارگانیسم‌ها با منشأ طبیعی معطوف شده است. در این خصوص آثار ضد میکروبی گیاهان مختلفی توسط محققین زیادی در سال‌های اخیر گزارش شده است [٦، ۸، ۹]. از جمله شان (Shan) و همکاران که در سال ۲۰۰۷ اثر ضد باکتریایی عصاره جعفری روی استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) و اشریشیا کولی (*Escherichia coli*) را بررسی کردند [۱۵]. در مطالعه املوان (Imelouane) و همکاران در سال ۲۰۰۹ ضمن بررسی ترکیب شیمیایی اسانس آویشن روی سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های استرپتوکوکوس (*Streptococcus* sp)، اشریشیا کولی، خواص ضد باکتریایی این عصاره به اثبات رسید [۱۲]. سوکوویک (Sokovic) و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثر ضد قارچی اسانس آویشن باغی را بر درماتوفیتوزیس (Dermatophytosis) در مدل حیوانی بررسی کردند [۱۳]. گچ‌کار نیز در مطالعه‌ای خواص ضد باکتریایی زیره سبز را به اثبات رساند [۱۹]. مقتدر وهمکاران در سال ۲۰۰۹ با شناسایی ترکیب مؤثره گیاه زیره سیاه خواص ضد باکتریایی آن را نشان دادند [۲۰].

خاصیت ضد میکروبی گیاهان عموماً به دلیل وجود ترکیبات فنولی، ساپونین، فلاونوئیدهای موجود در ساختار آن‌ها است و برخی از این عوامل روی غشای پلاسمایی یا روی مهار آنزیم‌های ساختاری غشای سلولی میکروارگانیسم‌ها مؤثر است و می‌تواند خواص ضد میکروبی خود را اعمال نماید [۱۷-۱۹].

نتایج حاصل از مطالعه حاضر روی این چهار اسانس گیاهی نشان داد که برگ آویشن بیشترین اثر مهار کنندگی روی سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس را دارا است. از جمله ترکیبات اصلی آویشن باغی، کارواکرول است که می‌توان خاصیت ضد قارچی گیاه را به این ماده نسبت داد. کارواکرول ایزوتیمولی است که ضمن مهار فعالیت آنزیم ATPase موجب افزایش نفوذپذیری غیراختصاصی غشای سلولی میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها شده، در نتیجه باعث افزایش حساسیت میکروارگانیسم نسبت به ورود مواد خارجی می‌شود [١٤]. آثار ضد قارچی کارواکرول در سایر گیاهان مانند مورت و مرزه خوزستانی نیز به اثبات رسیده است [۲۱]. این مطالعه از نظر شناسایی گیاه آویشن باغی و قرار گرفتن این گیاه در زمره گیاهان دارای خاصیت ضد قارچی از اهمیت خاصی برخوردار است و به تنوع معرفی محصولات دارای خاصیت ضد قارچی کمک می‌کند.

پس از اسانس آویشن باغی، اسانس برگ جعفری دارای خاصیت ضد قارچی مناسبی نسبت به بذر زیره سبز و زیره سیاه بود. از آن‌جایی که برگ گیاه جعفری دارای مقادیر زیاد ترکیب لیمونن است، خاصیت ضد کاندیدایی این گیاه می‌تواند به این عامل مربوط باشد. تحقیقات انجام شده توسط دکتر عریان و همکاران نشان داده که این گیاه دارای اثر ضد توموری نیز هست. اگر چه مطالعه دکتر عریان مصارف بالای این گیاه را توصیه نمی‌کند [۲۲]، اما دارا بودن خواص متعدد ضد میکروبی و ضد توموری می‌تواند این گیاه را به‌عنوان یک ماده دارای ارزش کاربری معرفی نماید.

با توجه به هم‌خوانی نتایج دیسک‌گذاری و MIC مبنی بر اثر ضد قارچی گیاهان مذکور در این مطالعه و با توجه به مقبولیت مصرف این گیاهان در جامعه فعلی می‌توان با معرفی

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

خواص متعدد این نوع گیاهان، به ارتقای سطح سلامت جامعه چه در افراد سالم و چه در افراد دچار نقص سیستم ایمنی کمک نمود.

۵- تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

٦- منابع

[1] Al-Fattani MA, Douglas LJ. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. J Med Microbiol 2006; 55(Pt 8): 999-1008.

[2] Patterson T. Treatment and prevention of fungal infections. Focus on candidemia. New York: Applied Clinical Education, 2007; 23: p: 7-80.

[3] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348(16): 1546-54

[4] Perumal P, Mekala S, Chaffin WL. Role for cell density in antifungal drug resistance in *Candida albicans* biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(7): 2454–63.

[5] Seneviratne CJ, Jin LJ, Samaranayake YH, Samaranayake LP. Cell density and cell aging as factors modulating antifungal resistance of *Candida albicans* biofilms. Antimicrob agents chemother 2008; 52(9): 3259-66.

[6] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133–63.

[7] Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, Kong DC, Marriott D, Cassumbhoy M, Ray J, Slavin MA, Wilkes JR. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. Intern Med J 2008; 38(6b): 521–37.

[8] Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller TF. Fungal biofilms and drug resistance. Emerg Infect Dis 2004; 10(1): 14-9.

[9] Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. Clin Infect Dis 2008; 46(1): 120-8.

[10] Adwan G, Abu-Shanab B, Adwan K, Abu-Shanab F. Antibacterial effects of nutraceutical plants growing in Palestine on *Pseudomonas aeruginosa*. Turk J Biol 2006; 30: 239-42.

[11] Zhang H, Chen F, Wang X, Yao HY. Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. Food Res 2006; 39(8): 833-9.

[12] Imelouane B, Amhamdi H, Wathelet JP, Ankit M, Khedid K, El Bachiri A. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Thyme (*Thymus vulgaris*) from Eastern Morocco. IJAB 2009; 11(2): 205–8.

[13] Soković M, Glamoclija J, Cirić A, Kataranovski D, Marin PD, Vukojević J, Brkić D. Antifungal activity of the essential oil of *Thymus vulgaris* L. and thymol on experimentally induced dermatomycoses. Drug Dev Ind Pharm 2008; 34(12): 1388-93.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]

[14] Najib Zade T, Yadegari MH, Naghdi Badi H. Evaluation antifungal effects of essential oils *Satureja khuzestanica* and *Myrtus communis*. Presented for the M.Sc, Tarbiat Modares university, Tehran, 2009. (Persian)

[15] Shan B, Cai YZ, Brooks JD, Corke H. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. Int J Food Microbiol 2007; 117(1): 112–9.

[16] Zhang H, Chen F, Wang X, Yao HY. Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. Food Res Int 2006; 39(8): 833-9.

[17] Shahnaz H, Hifza A, Bushra K, Khan JI. Lipid studies of *Cuminum cyminum* fixed oil. Pak J Bot 2004; 36(2): 395-401.

[18] Shahsavari N, Barzegar M, Sahari MA, Naghdibadi H. Antioxidant activity and chemical characterization of essential oil of *Bunium persicum.* Plant Foods Hum Nutr 2008; 63(4): 183-8.

[19] Gachkar L, Yadegari D, Rezaei MD, Rasooli I. Chemical and biological characteristics of *Cuminum cyminum* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. Food Chemistry 2007; 102(3): 898-904. (Persian)

[20] Moghtader M, Mansori AI, Salari H, Farahmand A. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Bunium persicum* Boiss seed. J Med Arom Plants 2009; 25(1): 20-8.

[21] Sharifian M, Bolhari B, Nosrat A, Aligholi M. The effect of carvacerol on *Enterococcus faecalis* as an intracanal medicament-Invitro study. J Dent Med 2009; 1(22): 35-40. (Persian)

[22] Monajemi R, Oryan S, Jafarian A, Ganadi A, Rouhani AH. Cytotoxic Effects of Essential Oils of Some Iranian *Citrus* Peels. Iranian J of Pharm Res 2005; 3: 183-7. (Persian)

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-04-24]