

## مقایسه حداقل غلظت مهاری (MIC) برخی اسانس‌های گیاهی بومی ایران بر رشد جدایه‌های کاندیدا آلبیکنس مقاوم و حساس به داروهای آزول

فرزاد کتیرائی<sup>۱</sup>، سمانه عیدی<sup>۱</sup>، علی‌رضا باهنر<sup>۲</sup>، حسین زرین‌فر<sup>۳</sup>، علی‌رضا خسروی<sup>۴\*</sup>

۱- دانشجوی دکترای تخصصی، گروه فارچ‌شناسی، مرکز تحقیقات فارچ‌شناسی، دانشگاه تهران

۲- استادیار، گروه بهداشت و مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۳- دانشجوی دکترای تخصصی، گروه فارچ‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استاد، مرکز تحقیقات فارچ‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

\*آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات فارچ‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، کدپستی: ۱۴۱۹۹۳۳۹۱۱

صندوق پستی: ۶۴۵۳ - ۱۴۱۵۵، تلفن ۶۱۱۱۷۱۵۱، ۶۱۱۱۷۰۹۹، (۰۲۱)، ۰۹۱۲۶۰۴۷۳۱۱

نمبر: ۶۶۹۳۳۲۲۲ (۰۲۱)

پست الکترونیک: khosravi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۵

تاریخ تصویب: ۸۷/۳/۲۵

### چکیده

مقدمه: گونه‌های کاندیدا مهم‌ترین عوامل عفونت‌های قارچی در انسان و حیوان هستند. در بین گونه‌های کاندیدا کاندیدا آلبیکنس مهم‌ترین عامل ایجاد عفونت‌های کاندیدایی است. بررسی‌های مختلف مقاومت گونه‌های مختلف کاندیدا را نسبت به داروهای ضدقارچی نشان می‌دهد. امروزه دانشمندان به طب سنتی و استفاده از گیاهان دارویی نگرش ویژه‌ای دارند.

هدف: هدف از این بررسی تعیین حداقل غلظت مهاری<sup>۱</sup> اسانس‌های آویشن شیرازی، شمعدانی و درمنه بر رشد کاندیدا آلبیکنس‌های جدا شده از عفونت‌های مخاطی دهان، واژن و ناخن است. در این میان کاندیدا آلبیکنس‌های مقاوم به فلوکونازول و کلوتریمازول با کاندیدا آلبیکنس‌های حساس به داروهای مذکور از نظر حساسیت به اسانس‌های گیاهی مقایسه می‌شوند.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۰ جدایه کاندیدا آلبیکنس (۱۶ جدایه مقاوم به دارو و ۱۴ جدایه حساس به آزول) به دست آمده از دهان، واژن و ناخن بیماران مبتلا به کاندیدیازیس بررسی شد. جهت تعیین حساسیت به اسانس‌های موردنظر از روش ماکرودایلوشن براث استفاده شد و بدین‌منظور رقت‌های سریالی از هر اسانس در لوله‌های حاوی سابورو گلوکز مایع تهیه شد. اسانس‌ها در ابتدا در DMSO (0.12) حل شدند. محلول مشابهی از DMSO بدون افزودن اسانس به عنوان کنترل استفاده شد. پس از طی زمان انکوباسیون و کشت مجدد از لوله‌ها MICs با مقایسه با لوله‌های کنترل تعیین شد.

نتایج: در این بررسی MIC آویشن شیرازی بر ضد کاندیدا آلبیکنس (mean: ۰/۱۸ μl/ml) - ۰/۲۵ - ۰/۱۱ تعیین شد. این میزان برای شمعدانی (mean: ۰/۸۳ μl/ml) - ۱/۲۵ - ۰/۴، برای درمنه (mean: ۱/۱۸ μl/ml) - ۱/۲۵ - ۰/۶۲ تعیین شده است.

نتیجه‌گیری: در این بررسی اثرات ضدکاندیدایی اسانس‌های آویشن شیرازی، شمعدانی و درمنه بر ضدکاندیدا آلبیکنس نشان داده و نیز تعیین شد که اختلاف قابل توجهی در میزان MIC اسانس‌های مورد بررسی بر ضد جدایه‌های حساس و مقاوم به دارو وجود ندارد و با توجه به مقاومت جدایه‌های مختلف کاندیدا آلبیکنس به داروهای سنتتیک مثل داروهای گروه آزول، این اسانس‌های گیاهی جانشینان مناسبی برای داروهای شیمیایی جهت درمان عفونت‌های کاندیدایی جلدی و مخاطی هستند.

کل واژگان: کاندیدا آلبیکنس، مقاوم به دارو، اسانس‌های گیاهی، MIC

<sup>1</sup> MIC



## مقدمه

گونه‌های کاندیدا مهم‌ترین عوامل عفونت‌های قارچی در انسان و حیوان هستند. این عفونت‌ها در افرادی که واجد فاکتورهای زمینه‌ای از قبیل سرطان و لوسمی، دیابت ملیتوس، درمان‌های طولانی‌مدت با آنتی‌بیوتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها، ایدز و بارداری، سوختگی و دریافت پیوند هستند، رایج‌تر است. طیف این عفونت‌ها از کلونیزاسیون مخاطی تا عفونت‌های مهاجم و کشنده متغیر است. از میان اشکال بالینی مختلف عفونت‌های کاندیدیایی، کاندیدیازیس جلدی و مخاطی از شیوع بالاتری برخوردار است. کاندیدیازیس واژینال و برفک دهان در بین اشکال مخاطی شایع‌تر هستند و در فرم جلدی عفونت ناخن (اونیکومایکوزیس) مطرح است [۱].

در بین گونه‌های کاندیدا، کاندیدا آلیکس مهم‌ترین عامل ایجاد عفونت‌های کاندیدیایی است. امروزه در درمان این عفونت‌ها از داروهای مختلف از قبیل داروهای گروه آزول (کلوتریمازول، کتوکونازول، فلوکونازول و...)، داروهای پلی آن (نیستاتین) و اکینوکاندین (کاسپوفانژین) استفاده می‌شود. بررسی‌های مختلف مقاومت گونه‌های مختلف کاندیدا را نسبت به داروهای ضدقارچی نشان می‌دهد [۸ - ۱].

عفونت‌های کاندیدیایی یکی از رایج‌ترین عفونت‌های انسانی است و امروزه در بیشتر موارد عامل عفونت در اثر گونه‌های مقاوم به دارو ایجاد می‌شود (خصوصاً در بیماران واجد فاکتورهای زمینه‌ای) بدین سبب یافتن درمان‌های جایگزین جهت حذف ایجاد مقاومت، عوارض جانبی مصرف داروهای شیمیایی و سنتتیک و جلوگیری از عودهای مکرر ضروری به نظر می‌رسد [۱،۲].

انسان از هزاران سال پیش از گیاهان دارویی در ابعاد مختلف استفاده می‌کرده و قدمت استفاده از آن به قدمت تمدن بشری است و تا قبل از قرن ۱۹ در درمان بیماری‌های مختلف از داروهای گیاهی استفاده می‌شده است، اما پس از آن ترکیبات شیمیایی جایگزین داروهای گیاهی شده‌اند. اما امروزه به دلایل ذکر شده دانشمندان به طب سنتی و استفاده از گیاهان دارویی نگرش ویژه‌ای دارند. در کشور ما، ایران، با وجود دانشمندان مشهوری همچون ابوعلی سینا و جابر ابن حیان،

طب سنتی در میان مردم و اطبا مورد توجه بوده است و بدین سبب همواره محققین ایرانی توجه ویژه‌ای به این روش درمانی داشته‌اند. بررسی‌های مختلف اثرات ضد میکروبی و ضدقارچی گیاهان مختلف بومی ایران از جمله آویشن، شمعدانی و درمنه را نشان داده‌اند [۱۵-۱۱].

هدف از این بررسی تعیین حداقل غلظت مهار<sup>۱</sup> اسانس‌های آویشن، شمعدانی و درمنه بر رشد کاندیدا آلیکس‌های جدا شده از عفونت‌های مخاطی دهان، واژن و ناخن است. هم‌چنین در این میان کاندیدا آلیکس‌های مقاوم به فلوکونازول و کلوتریمازول که در درمان عفونت‌های مخاطی از داروهای اصلی محسوب می‌شوند با کاندیدا آلیکس‌های حساس به داروهای مذکور از نظر حساسیت به اسانس‌های گیاهی مقایسه می‌شوند. این که گونه‌های مقاوم به داروی فلوکونازول و کلوتریمازول آیا نسبت به این اسانس‌های گیاهی نیز مقاومتی نشان می‌دهند یا نه، سوال ما بوده است و پاسخ آن در یافتن راهی مناسب برای درمان عفونت‌های مقاوم به درمان کمک‌کننده است.

## مواد و روش‌ها

این بررسی در نیمه دوم سال ۱۳۸۵ در مرکز تحقیقات قارچ‌شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به انجام رسیده است. در این بررسی از ۳۰ جدایه کاندیدا آلیکس شامل ۱۴ جدایه به دست آمده از عفونت‌های دهانی، ۱۲ جدایه به دست آمده از عفونت‌های واژینال و ۴ جدایه به دست آمده از عفونت‌های ناخن استفاده شده است. این جدایه‌ها بر اساس روش‌های تشخیصی مختلف از قبیل بررسی ایجاد لوله زایا، رنگ کلنی بر روی محیط کروم آگار و جذب کربوهیدرات‌ها با استفاده از سیستم با کیفیت RAP ID yeast system شناسایی شدند [۹]. هم‌چنین از یک سوش استاندارد کاندیدا آلیکس (ATCC10231) در کنار سایر جدایه‌ها استفاده شد. تعیین حساسیت یا مقاومت جدایه‌های مذکور به داروهای ضدقارچی به روش‌های میکرودايلوشن و ماکرودايلوشن برات و طبق

<sup>1</sup> Minimum Inhibitory Concentration



رقت ۱ v/v درصد از DMSO و بدون افزودن مخمر به عنوان شاهد منفی استفاده شد.

جهت بررسی اثرات ضدکاندیدیایی اسانس آویشن شیرازی (زاتاریا) از غلظت‌های  $1 \mu\text{l/ml}$  -  $0.08$  و در مورد شمعدانی (ژرانیوم) و درمنه (آرتیمیزیا) غلظت‌های  $5 \mu\text{l/ml}$  -  $0.2$  استفاده شد. لوله‌های رقت‌سازی شده و تلقیح شده با ارگانسیم به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از طی زمان انکوباسیون از نظر رشد یا عدم رشد بررسی شدند. بدین‌منظور ۱۰ میکرولیتر از محتویات هر لوله در محیط سابورو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل تلقیح و ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و از نظر رشد یا عدم رشد و شمارش کلنی با لوله‌های شاهد مقایسه شد.

## نتایج

در این بررسی میانگین MIC زاتاریا بر ضدکاندیدا آلیکس در مجموع  $0.181 \mu\text{l/ml}$  (از  $0.111$  تا  $0.25$ ) تعیین شده است (جدول شماره ۱). این میزان برای جدایه‌های دهانی  $0.173$ ، برای جدایه‌های واژن  $0.188$  و برای جدایه‌های ناخن  $0.191$  به دست آمده است. در بین جدایه‌های به دست آمده از دهان، واژن و ناخن در حساسیت به زاتاریا اختلاف قابل توجهی دیده نشد، هر چند جدایه‌های دهانی حساسیت بیشتری را نشان دادند اما این اختلاف معنی‌دار نبوده است.

میانگین MIC زاتاریا بر ضدسویه استاندارد کاندیدا آلیکس  $0.167 \mu\text{l/ml}$  تعیین شده است. میانگین MIC زاتاریا بر ضدکاندیدا آلیکس‌های مقاوم به دارو  $0.187 \mu\text{l/ml}$  و برای کاندیدا آلیکس حساس به دارو  $0.174 \mu\text{l/ml}$  تعیین شده است، که نشان می‌دهد در بین جدایه‌های حساس و مقاوم به داروی آزول در حساسیت به اسانس آویشن شیرازی تفاوتی دیده نمی‌شود (جدول شماره ۲). هم‌چنین در بین جدایه‌های مختلف هیچ مقاومت نسبی یا قابل توجهی مشاهده نشد.

میانگین MIC ژرانیوم بر ضدکاندیدا آلیکس  $0.833 \mu\text{l/ml}$  (از  $1/25$  تا  $0.416$ ) تعیین شد (جدول شماره ۱). این میزان برای جدایه‌های ناخن  $0.833$  و برای جدایه‌های دهانی  $0.803$  و برای جدایه‌های واژن  $0.87$  تعیین شد. در بین

روش پیشنهادی (NCCLS) برای گونه‌های کاندیدا تعیین شده است [۱۰]. در این بررسی از ۱۶ جدایه مقاوم به دارو و ۱۴ جدایه حساس به دارو استفاده شده است. جهت بررسی حساسیت جدایه‌ها به اسانس‌های مذکور مراحل ذیل انجام شد:

سوسپانسیونی از هر یک از کشت‌های تازه (۴۸ ساعته) جدایه‌های کاندیدا آلیکس رشد یافته در محیط سابورو دکستروز آگار با سرم فیزیولوژی استریل تهیه و سپس با استفاده از لام نئوبار در زیر میکروسکوپ شمارش و غلظت آن طوری تنظیم شد که پس از افزودن ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون تهیه شده به لوله‌های حاوی محیط کشت و رقت اسانس‌های موردنظر تعداد مخمرهای کاندیدا آلیکس برابر با  $2000 \text{ CFU/ml}$  به دست آید.

کلید اسانس‌های به کار رفته در این بررسی از آزمایشگاه تحقیقاتی شرکت باریج اسانس تهیه شده است. برای انجام آزمون حساسیت محلول استوک اسانس‌های موردنظر تهیه شد. بدین‌منظور  $0.1$  میلی‌لیتر از هر یک از اسانس‌ها در  $1/25$  میلی‌لیتر حلال دی متیل سولفوکساید<sup>۱</sup> حل و با استفاده از محیط سابورو گلوکز براث (مایع) به  $10$  میلی‌لیتر رسانده شد (رقت ۱ v/v درصد به عنوان محلول استوک). رقت‌های موردنظر جهت انجام آزمون حساسیت از محلول استوک تهیه شد. در این بررسی از روش رقت‌سازی در لوله (ماکرودیلوژن براث) استفاده شده است.  $1$  میلی‌لیتر از محیط سابورو گلوکز مایع به لوله‌های در پیچ‌دار استریل اضافه و  $1$  میلی‌لیتر از استوک ۱ v/v درصد به لوله اول اضافه شد و بدین‌صورت رقت‌های سریالی از استوک ۱ v/v درصد در لوله‌های حاوی محیط سابورو گلوکز مایع ساخته شد. (رقت‌های نهایی از  $0.5 \text{ v/v}$  درصد تا  $0.08 \text{ v/v}$  درصد) در مرحله بعد پس از رقت‌سازی سوسپانسیون مخمری تهیه شده به میزان  $2000$  سلول مخمری به هر یک از لوله‌های حاوی محیط کشت و اسانس‌های گیاهی موردنظر افزوده شد. از یک لوله حاوی محیط کشت و رقت ۱ v/v درصد از DMSO و مخمر به عنوان شاهد مثبت و یک لوله حاوی محیط کشت و

<sup>۱</sup> DMSO



جدول شماره ۱ - توزیع کمی حداقل غلظت مهاری اسانس‌های گیاهی تحت بررسی بر حسب منبع جداسازی جدایه

| اسانس            | منبع جدایه | تعداد | میانگین MIC<br>μl/ml | انحراف معیار | Sign |
|------------------|------------|-------|----------------------|--------------|------|
| آویشن Zataria    | دهان       | ۱۴    | ۰/۱۷۳                | ۰/۰۲۰        | NS   |
|                  | ناخن       | ۴     | ۰/۱۹۱                | ۰/۰۱۶        |      |
|                  | واژن       | ۱۲    | ۰/۱۸۸                | ۰/۰۳۳        |      |
|                  | مجموع      | ۳۰    | ۰/۱۸۱                | ۰/۰۲۶        |      |
| شمعدانی Geranium | دهان       | ۱۴    | ۰/۸۰۳                | ۰/۰۲۸        | NS   |
|                  | ناخن       | ۴     | ۰/۸۳۳                | ۰/۰۴۸        |      |
|                  | واژن       | ۱۲    | ۰/۸۷۰                | ۰/۰۱۹        |      |
|                  | مجموع      | ۳۰    | ۰/۸۳۳                | ۰/۰۲۷        |      |
| درمنه Artemisia  | دهان       | ۱۴    | ۱/۲۰                 | ۰/۱۶         | NS   |
|                  | ناخن       | ۴     | ۱/۲۵                 | ۰/۰۰         |      |
|                  | واژن       | ۱۲    | ۱/۱۴                 | ۰/۰۲۴        |      |
|                  | مجموع      | ۳۰    | ۱/۱۸                 | ۰/۰۱۹        |      |

NS: Not Significant

جدول شماره ۲ - توزیع کمی حداقل غلظت مهاری اسانس‌های گیاهی تحت بررسی بر حسب حساسیت به فلوکونازول و کلوتریمازول

| اسانس            | MIC   | کاندیدا آلبیکنس حساس<br>یا مقاوم به دارو | میانگین<br>μl/ml | انحراف<br>معیار | حداقل<br>Min | حداکثر<br>Max | Sign |
|------------------|-------|--|------------------|-----------------|--------------|---------------|------|
| آویشن Zataria    | مقاوم |  | ۰/۱۸۷            | ۰/۰۲۳           | ۰/۱۶۷        | ۰/۲           | NS   |
|                  | حساس  |  | ۰/۱۷۴            | ۰/۰۲۸           | ۰/۱۱۱        | ۰/۲           |      |
| شمعدانی Geranium | مقاوم |  | ۰/۸۹             | ۰/۲۷۱           | ۰/۴۱۶        | ۱/۲۵          | NS   |
|                  | حساس  |  | ۰/۷۷             | ۰/۲۵۷           | ۰/۴۱۶        | ۱/۲۵          |      |
| درمنه Artemisia  | مقاوم |  | ۱/۱۷             | ۰/۲۰۹           | ۰/۶۲         | ۱/۲۵          | NS   |
|                  | حساس  |  | ۱/۲۰             | ۰/۱۶۸           | ۰/۶۲         | ۱/۲۵          |      |

NS: Not Significant

میانگین MIC ژرانیوم برای جدایه‌های حساس به داروی آزول ۰/۷۷ و برای جدایه‌های مقاوم به آزول ۰/۸۹ تعیین شده است که نشان می‌دهد در بین جدایه‌های حساس و مقاوم به دارو اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۲). میانگین MIC آرتیمیزیا بر ضد جدایه‌های کاندیدا آلبیکنس ۱/۱۸ μl/ml (از ۱/۲۵ تا ۰/۶۲) تعیین شده است (جدول

جدایه‌های به دست آمده از دهان، واژن و ناخن در حساسیت به ژرانیوم اختلاف قابل توجهی دیده نشد، هر چند جدایه‌های دهانی حساسیت بیشتری را نشان دادند. میانگین MIC ژرانیوم بر ضدسویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس ۰/۸۳۳ μl/ml تعیین شد. همچنین در بین جدایه‌های مختلف هیچ مقاومت نسبی یا قابل توجهی مشاهده نشد.



واژینال کاندیدیایی کاربرد دارد. با وجود آن که کمتر با جدایه‌ای می‌توان برخورد کرد که به کلوتریمازول حساسیت قابل توجهی داشته باشد، اما همچنان در بین پزشکان استفاده از این دارو در درمان عفونت‌های کاندیدیایی و مالاسزیایی مرسوم است.

آویشن شیرازی از گیاهان تیره Labiatae با نام علمی *Zataria multiflora* گیاهی دارویی است از تیره نعناع، درختچه‌ای کوتاه و پر شاخه است که برگ‌های نازک و متقابل دارد. دارای گل‌هایی سفید، چتری و منفرد است. گونه‌های مختلفی از آن در کوهستان‌های ایران می‌روید و نام‌های گوناگونی دارد. از جمله در همدان به آن آزر به و در کوخرد هرمزگان به آن آوشه می‌گویند. ضد عفونی‌کننده، هاضم غذا، ضد سرفه، ضدبو، ضد تشنج، چاشنی غذا. جوشانده‌ی این گیاه در درمان پیچش روده و اسهال موثر است. آویشن شیرازی عامل تصفیه‌کننده خوبی بوده و در درمان بی‌خوابی و امراض جهاز هاضمه مفید است. اگر با کمی عسل به بیماران مبتلا به تنگی نفس، کلیه، مثانه، درد مفاصل، سیاتیک، خونریزی‌های رحم و ترشحات غیرطبیعی زنان تجویز شود، در دفع بیماری آنها موثر واقع خواهد شد. آویشن شیرازی ضد تشنج، ضد سرع و ضد نفخ است و برای تقویت بینایی و معده مفید است. برای جلوگیری از ریزش مو به کار می‌رود. ضمناً در خوردن آویشن شیرازی نباید زیاده‌روی کرد زیرا باعث بروز آلومین در ادرار می‌شود مواد مؤثره آویشن باغی خلط‌آور بوده و برای معالجه سرفه استفاده می‌شود. از تتور و عصاره‌های الکلی پیکر رویشی این گیاه برای معالجه سرفه، گلودرد، برونشیت و آسم استفاده فراوان می‌شود [۲۱-۱۱].

اثرات ضد میکروبی آویشن شیرازی را مربوط به ترکیبات تیمول، اسید روزمارینیک و کارواکرول می‌دانند [۱۱]. بررسی‌های متعددی در روی اثرات و خواص آویشن شیرازی صورت گرفته است.

جاویدانی و همکاران در سال ۱۹۹۹ خواص ضد میکروبی آویشن شیرازی را نشان دادند [۱۳]. حسین‌زاده و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثرات ضد التهابی آن را نشان دادند [۱۴]. سالم و همکاران در سال ۲۰۰۴ اثرات بیولوژیک این اسانس گیاهی را توصیف کردند [۱۵].

شماره ۱). این میزان برای جدایه‌های ناخن ۱/۲۵، برای جدایه‌های واژن ۱/۱۴ و برای جدایه‌های دهانی ۱/۲ تعیین شده است. در بین جدایه‌های به دست آمده از دهان، واژن و ناخن در حساسیت به آرتیمیزیا اختلاف قابل توجهی دیده نشد هر چند جدایه‌های دهانی حساسیت بیشتری را نشان دادند.

میانگین MIC آرتیمیزیا بر ضد سویه استاندارد کاندیدا آلبیکنس  $0.62 \mu\text{l/ml}$  تعیین شد.

میانگین MIC آرتیمیزیا برای جدایه‌های حساس به دارو ۱/۲ و برای جدایه‌های مقاوم ۱/۱۷ تعیین شده است که بیانگر عدم وجود اختلاف معنی‌دار در بین این دو گروه است (جدول شماره ۲).

## بحث

داروهای آزول داروهایی هستند که با اختلال در سنتز ارگوسترول قارچی باعث نابودی قارچ می‌شوند. این داروها به دلیل طیف وسیعی که دارند از داروهای پرمصرف در موارد بالینی درمان عفونت‌های قارچی و باکتریایی هستند. مکانیسم عمل این داروها به نحوی است که در روی بدن میزبان اثرات جانبی و عوارض مهمی بر جای می‌گذارند [۱].

همان‌طور که گفته شد بروز مقاومت دارویی در بین کاندیدا آلبیکنس‌های عامل ایجاد عفونت‌های انسانی از مشکلاتی است که پزشکان با آن روبرو هستند و در واقع مقاومت به داروهای آزولی به یک امر بدیهی تبدیل شده است. این مشکل خصوصاً در بیمارانی که به عفونت‌های کاندیدیایی دچار هستند و از داروهای فلوکونازول، کلوتریمازول و کتوکونازول استفاده می‌کنند، بسیار مشهود است. در بیمارانی که به کاندیدیازیس دهانی مبتلا هستند تجویز فلوکونازول کاملاً مرسوم است. البته فلوکونازول در درمان کاندیدیازیس واژن نیز کاربرد دارد و مشکل یاد شده در این بیماران نیز وجود دارد.

در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی از جمله بیماران مبتلا به ایدز عفونت‌های کاندیدیایی شایع است و کاربرد داروی فلوکونازول در درمان عفونت‌های کاندیدیایی این بیماران مرسوم است، اما غالباً با عود مجدد همراه است. کلوتریمازول نیز از داروهایی است که در درمان عفونت‌های جلدی و



اولیا و همکاران در سال ۲۰۰۴ اثرات ضد میکروبی عصاره آویشن شیرازی را بر ضد استرپتوکوک‌های دهانی نشان دادند [۱۶].

نتایج حاصل از این بررسی در کاربرد اسانس آویشن شیرازی مفید است زیرا تعیین مقدار عددی MIC اسانس جهت کاربرد آن در محصولات دارویی ضروری است. همچنین نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که آویشن شیرازی می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروی شیمیایی باشد چرا که در بین جدایه مقاوم و حساس به دارو اختلاف قابل توجهی در حساسیت به آویشن شیرازی مشاهده نشده است.

ژرانیوم با نام علمی *Geranium herbarum* از گیاهان تیره شمعدانی و راسته ژرانیال است. عصاره این گیاه به عنوان مسهل و مسکن دردهای سنگ مثانه و قلب و در التیام زخم به کار می‌رود. در درمان دیابت، خونریزی‌های ریوی، نفرس و گلودرد و کاهش فشار خون و به صورت پماد در درمان سوختگی و به صورت مخلوط با فرمل در دندانپزشکی به کار می‌رود. اثرات ضدقارچی ژرانیوم خصوصاً بر ضد فوزاریوم، اسپرژیلوس و ساپروولگنیا شرح داده شده است و بررسی‌های مختلف تاثیرات ضدباکتریایی این اسانس را نشان می‌دهد. [۱۲،۲۱]. نتایج بررسی حاضر بیانگر اثرات ضدکاندیدایی اسانس ژرانیوم است و همچنین با توجه به نتایج حاصل از مقایسه MIC جدایه‌های حساس و مقاوم به آزول، از ژرانیوم در درمان عفونت‌های کاندیدایی می‌توان سود جست و همچنین در موارد عفونت‌های عود کننده و مقاوم به درمان، استفاده از آن را می‌توان قابل اطمینان تصور نمود.

درمنه گیاهی یک‌ساله یا چندساله از تیره کاسنی یا همان تیره گل آفتاب‌گردان است. نام علمی این گیاه *Artemisia siberia* است که در قدیم به آن *Herba alba alba* گفته می‌شد (کلمه *Herb* به معنای گیاه یا علف و کلمه *alba* به معنای سفیدرنگ است). این گیاه بوی بخصوصی دارد و حدوداً سه چهارم از پوشش گیاهی فلات ایران از دامنه‌های البرز تا دشت‌های جنوبی ایران را فرا گرفته است. ارزش تغذیه‌ای برای دام داشته از علوفه محبوب جهت چرا خصوصاً در مناطق کویری به شمار می‌رود [۱۹،۲۱]. از درمنه در درمان

عفونت‌های قارچی استفاده می‌شود، پماد تهیه شده از این گیاه در درمان عفونت‌های قارچی سطحی در اثر درماتوفیت‌ها و مالاسزیا اثرات قابل توجهی داشته است.

نتایج حاصل از بررسی حاضر اثرات ضدکاندیدایی اسانس درمنه را نشان می‌دهد. همچنین عدم وجود تفاوت در میزان MIC جدایه‌های حساس و مقاوم به آزول، قابل توجه است و می‌توان از آن در درمان عفونت‌های کاندیدایی سود جست و همچنین در موارد عفونت‌های عود کننده و مقاوم به درمان، استفاده از آن را می‌توان قابل اطمینان تصور نمود.

با توجه به اثرات ضد کاندیدایی قابل توجه اسانس‌های بررسی شده و عدم وجود مقاومت در برابر این ترکیبات و افزایش روز افزون بروز مقاومت دارویی در بین ارگانسیم‌های کاندیدایی به نظر می‌رسد استفاده درمانی از این ترکیبات مفید خواهد بود. از آنجایی که گیاهان بررسی شده به فراوانی در دشت‌های پهناور کشورمان رشد می‌یابند، استفاده از این گیاهان را آسان‌تر می‌نماید. نکته دیگر در میزان MIC به دست آمده از این اسانس‌ها است، از آنجایی که کاربرد مستقیم این ترکیبات در سطح پوست و مخاط به جهت آسیبی که می‌رسانند ممکن نیست، لازم است به صورت ترکیبی به کار روند و با توجه به MIC به دست آمده این امر ممکن به نظر می‌رسد. همچنین با توجه به MIC به دست آمده، در بین اسانس‌های مورد بررسی اسانس آویشن شیرازی اثرات قابل توجه‌تری داشته است و کاربرد مقادیر کمتری از این اسانس در ترکیبات دارویی مفید فایده به نظر می‌رسد، هرچند این امر نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. استفاده توأم از این ترکیبات طبیعی و داروهای شیمیایی و بررسی حذف مقاومت دارویی از این راه، و این‌که آیا استفاده از این ترکیبات در بلندمدت با بروز مقاومت و یا اثرات جانبی همراه باشد از مواردی است که در آینده نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات قابل توجه اسانس‌های مورد آزمایش بر رشد کاندیدا آلبیکنس‌های حساس و کاندیدا آلبیکنس‌های مقاوم به دارو، استفاده و به کارگیری این ترکیبات طبیعی به



عودکننده، استفاده از این ترکیبات منطقی به نظر می‌رسد.

جای داروهای شیمیایی توصیه می‌شود. هم‌چنین در موارد مواجهه با یک عفونت مقاوم به داروی آزولی یا عفونت

## منابع

- Elias J. Anaissie, Michael R. McGinnis, Michael Pfaller. *Clinical Mycology*, 2003; 195 - 227.
- Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, Holland F, Pottage J, Cohn SE, Walawander A, Frame P, Feinberg J, Saag M, Van der Horst C, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 749 - 56.
- He X, Tiballi RN, Zarins LT, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Azole resistance in oropharyngeal *Candida albicans* strains isolated from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2495 - 7.
- Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH. Development of resistance in candida isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 230.
- Boken DJ, Swindells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17: 1018 - 21.
- White A, Goetz MB. Azole-resistant *Candida albicans*: report of two cases of resistance to fluconazole and review. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 19: 687 - 92.
- Troillet N, Durussel C, Bille J, Glauser MP, Chave JP. Correlation between in vitro susceptibility of *Candida albicans* and fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 12: 911 - 5.
- Gualco L, Debbia EA, Bandettini R, Pescetto L, Cavallero A, Ossi MC, Antifungal resistance in *Candida* spp. isolated in Italy between 2002 and 2005 from children and adults. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007 Feb; 29 (2): 179 - 184. Epub 2006 Dec 18.
- Judith S. Heelan, Edgar Sotomayor, Kimberly Coon and Julia B. D'Arezzo, Comparison of the Rapid Yeast plus Panel with the API20C Yeast, System for Identification of Clinically Significant Isolates of *Candida* Species, *J. of Clinical Microbiology*, 1998; 36 (5): 1443 - 5.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 1997.
- Mohagheghzadeh A, Shams-Ardakani M, Ghannadi A, Minaeian M. Rosmarinic acid from *Zataria multiflora* tops and in vitro cultures. *Fitoterapia* 2004; 75: 315 - 21.
- Khosravi AR, Franco M, Shokri H. Evaluation of effects of *Zataria*, *Geranium* and *Lemon* essences on immune system function in experimental animals. *J. Vet. Res.* 2007; 62 (4): 119 - 23.
- Javidnia K, Tabatabai M, Shafiee A. Volatile constituents and antimicrobial activity of *Zataria multiflora*, population Iran. *Irn. J. Chem. Chem. Eng.* 1999; 18: 1 - 5.
- Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani GA. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 73: 379 - 85.
- Saleem M, Nazli R, Afza N, Sami A, Ali MS. Biological significance of essential oil of *Zataria multiflora* Boiss. *Nat. Prod. Res.* 2004; 18: 493 - 7.



- 16.** Owlia P, Pirveicy H, Sadari H, Rezvani MB, Mansouri S. Evaluation of the antimicrobial effects of extract of *Zataria multiflora* against oral Streptococci. *Iranian J. Pharm. Res.* 2004; 2: 74 – 5.
- 17.** Mohagheghzadeh A, Shams-Ardakani M, Ghannadi A. Linalol-rich essential oil of *Zataria multiflora* Boiss (Lamiaceae). *Flavour Fragrance J.* 1999; 15: 119 – 22.
- 18.** Mohagheghzadeh A, Shams-Ardakani M, Ghannadi A. Volatile constituents of callus and flower-bearing tops of *Zataria multiflora* Boiss (Lamiaceae). *Flavour Fragrance J.* 2000; 15: 373 – 6.
- 19.** Abdollahy F, Ziaei H, Shabankhani B, Azadbakht M. Effect of essential oils of *Artemisia aucheri* Boiss, *Zataria multiflora* Boiss, and *Myrtus communis* L. on *Trichomonas vaginalis*. *Iranian J. Pharm. Res.* 2004; 2, (Suppl 2) 35.
- 20.** Ali Zarei Mahmoudabadi, Muhammad Ali Dabbagh and Zahra Fouladi, In Vitro Anti-Candida Activity of *Zataria multiflora* Boiss, eCAM Advance Access published December 12, 2006.
- 21.** Mozaffarian V. A dictionary of Iranian plant names. 2<sup>nd</sup>. Farhang Moaser Publication, Tehran; 1998.

