

اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آتروواستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول

ایران نوروزمیرزاآقاخانی^۱، دکتر پروین دهقان^۲، دکتر رسول محمدی^۳، دکتر فریبرز معطر^۴، دکتر بهزاد مهکی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کاندیدیازیس یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عفونت‌های قارچی فرصت طلب در انسان است که به وسیله‌ی برخی گونه‌های Candida، به ویژه albicans، ایجاد می‌شود. در سال‌های اخیر، گزارش‌های متعددی از شکست درمان مبتلایان به اشکال بالینی متفاوت کاندیدیازیس ارائه شده است. با توجه به مطالعات انجام شده، استاتین‌ها علاوه بر کاهش چربی خون، خاصیت ضد قارچی نیز دارند. همچنین، تخم شوید نیز دارای خاصیت ضدقارچی است و چربی خون را هم کاهش می‌دهد. هدف از این تحقیق، مطالعه‌ی تأثیر آتروواستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید بر ایزوله‌های بالینی شناسایی شده‌ی Candida در مقایسه با فلوکونازول و در نهایت، مقایسه‌ی تأثیر ضد Candida این داروها با یکدیگر بود.

روش‌ها: در این مطالعه، از ۱۰ ایزوله‌ی شناسایی شده از Candida استفاده شد. با استفاده از روش میکروداپلوشن، رقت‌های مختلف از فلوکونازول، آتروواستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید تهیه شد و حداقل غلظت مهارکنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC) و حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC) هر یک از گونه‌ها ثبت و مقایسه گردید.

یافته‌ها: از ۱۰ ایزوله‌ی مورد مطالعه، ۵۰ درصد (Candida albicans کد ۸ و ۱۰، Candida parapsilosis کد ۹، Candida krusei کد ۶ و Candida kefyr کد ۱) نسبت به فلوکونازول حساس، ۳۰ درصد ایزوله‌ها (Candida glabrata کد ۲ و ۷ و Candida albicans کد ۵) وابسته به دوز و ۲۰ درصد ایزوله‌ها (Candida krusei کد ۳ و Candida albicans کد ۴) نسبت به فلوکونازول مقاوم بودند. کمترین میزان MIC داروی آتروواستاتین ۳۲ و بیشترین میزان آن ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که آتروواستاتین دارای خاصیت ضد قارچی است که با مطالعات انجام شده در گذشته هم‌خوانی داشت. اما عصاره‌ی آبی تخم شوید روی هیچ کدام از گونه‌ها تأثیری نداشت.

واژگان کلیدی: گونه‌های Candida، فلوکونازول، آتروواستاتین، تخم شوید

ارجاع: نوروزمیرزاآقاخانی ایران، دهقان پروین، محمدی رسول، معطر فریبرز، مهکی بهزاد. اثر عصاره‌ی آبی تخم شوید و آتروواستاتین بر روی گونه‌های Candida در مقایسه با فلوکونازول. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۴): ۲۱۹۲-۲۱۸۴

مقدمه

عفونت‌های قارچی فرصت طلب در انسان است که به وسیله‌ی برخی گونه‌های Candida، به ویژه

کاندیدیازیس یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فارمشناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فارمشناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Candida albicans, ایجاد می‌شود. اشکال مختلف بیماری به فرم‌های حاد، تحت حاد و مزمن در نواحی مختلف بدن نظیر پوست، ناخن، مخاط واژن، برونش، ریه و دستگاه گوارش مشاهده می‌شود. این عفونت‌ها اغلب در ارتباط با اختلال سیستم ایمنی و سایر فاکتورهای مستعد کننده، منتشر می‌گردند و اندام‌های داخلی نظیر کلیه، کبد و... را نیز درگیر می‌سازند (۱). در سال‌های اخیر، گزارش‌های متعددی از شکست در درمان مبتلایان به اشکال بالینی متفاوت کاندیدیازیس ارایه شده است. داروهای ضد قارچی با فرمولاسیون‌های متفاوت جهت درمان وجود دارد که در موارد بسیاری، به دلیل عدم پاسخ مناسب به درمان، بیماری به شکل مزمن در آمده، گاهی عودهای مکرر مشاهده می‌شود. در میان داروهای ضد قارچ، داروی فلوکونازول به دلیل انتشار مناسب در اکثر بافت‌های بدن میزبان، کاربرد وسیع‌تری در درمان اشکال موضعی و منتشر بیماری دارد. در سال‌های اخیر، مطالعات انجام گرفته در مورد حساسیت گونه‌های *Candida* نسبت به داروهای ضد قارچی، و به خصوص فلوکونازول، مکانیسم‌های مولکولی مختلفی را در جهت بیان دلایل مقاومت دارویی گونه‌های *Candida* نشان داده است (۲). همچنین، نیاز به مصرف طولانی مدت داروهای ضد قارچی، که خود منجر به بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف آن‌ها می‌گردد و شناسایی بعضی از فاکتورهای ژنتیک در ارتباط با مقاومت دارویی نسبت به فلوکونازول، محدودیت‌هایی را در استفاده از این قبیل ترکیبات ضد قارچی به وجود آورده است (۳). استاتین‌ها داروهای مؤثری هستند که از آن‌ها جهت کاهش سطح کلسترول سرم استفاده می‌شود. استفاده از

این داروها در افراد مبتلا به هایپرکلسترولمی بسیار موفقیت‌آمیز بوده و منجر به کاهش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی شده است (۴). استاتین‌ها با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلووتاریل کوانزیم آردوکتاز (*3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase*) یا *HMGCR*) از ساخت کلسترول جلوگیری کرده، منجر به کاهش غلظت خونی کلسترول می‌شوند. همچنین، باعث کاهش محصولات میانی سنتز کلسترول نیز می‌شوند. مخمرها هم از همین مسیر آنزیمی استفاده می‌کنند؛ اما محصول نهایی آن‌ها، به جای کلسترول، ارگوسترول است (۵-۶).

استاتین‌ها، همچنین دارای اثرات غیر وابسته به کلسترول مانند کاهش التهاب، اثرات آنتی‌اکسیدانی و تنظیم سیستم ایمنی نیز هستند (۷). از سوی دیگر، شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که کاربرد استاتین‌ها ممکن است خطر ابتلا به عفونت‌ها و عوارض مربوط به عفونت را کاهش دهد (۸). علاوه بر این، نشان داده شده است که استاتین‌ها اثر مهار مستقیم بر روی میکروارگانیزم‌های پاتوژن دارند (۹، ۶).

از سوی دیگر، شویید گیاهی یک یا دو ساله است که به طور طبیعی در ایران، مصر و روسیه کشت می‌شود (۱۰). فراورده‌ی دارویی آن به طور عمده از دانه‌ی آن استخراج می‌گردد که حاوی ۴۳ تا ۶۳ درصد *d-Carvone* می‌باشد و مابقی ترکیبات آن، *d-limonene* و تانن است (۱۱). گیاه شویید در طب سنتی به عنوان اشتهاآور، ضد نفخ، ضد اسپاسم، آنتی‌اکسیدان، ضد یرقان و کاهش دهنده‌ی کلسترول تمام (Low-density lipoprotein) *LDL* و تری‌گلیسرید در انسان به کار رفته و همچنین در مطالعات، به عنوان افزایش دهنده‌ی *HDL*

سلول در هر میلی‌لیتر در سرم فیزیولوژی استریل، طبق پروتوکل M27-A3 تهیه گردید (۱۷).

به منظور تهیه‌ی محلول‌های دارویی، ۱۰/۲۴ میلی‌گرم از پودر فلوکونازول (Merck, Germani) و ۱۰/۲۴ میلی‌گرم از پودر آترواستاتین (Merck, Germani)، هر یک در یک میلی‌لیتر محلول دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl sulfoxide) یا DMSO (Merck, Germani) به طور جداگانه حل شد و به مدت ۳۰ دقیقه، در دمای آزمایشگاه قرار گرفت تا استوک‌های دارویی هموژنیزه گردد.

جهت انجام این مطالعه، از عصاره‌ی آبی تخم شوید که با روش Maceration در شرکت داروسازی گل دارو (ایران) تولید شده بود، استفاده گردید.

در این مطالعه از روش رقت سازی سریالی (Broth microdilution) استفاده شد که در یک سری

۱۳ چاهکی برای دو داروی فلوکونازول و آترواستاتین در رقت‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۶، ۳۲، ۶۴، ۱۲۸ و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و ۱۲ چاهک برای عصاره‌ی آبی تخم شوید در رقت‌های (۰/۱۷، ۰/۳۴، ۰/۶۸، ۱/۳۶، ۲/۷۲، ۵/۴۵، ۱۰/۹، ۲۱/۸، ۴۳/۶۲ و ۸۷/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) استفاده شد. پلیت‌های تلقیح شده، به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد.

نتایج، از نظر کدورت ایجاد شده در چاهک‌ها بررسی گردید. اولین چاهکی که در آن کدورت مشاهده نشد، به عنوان حداقل غلظت مهار کنندگی (MIC یا Minimum inhibitory concentration) در نظر گرفته شد. سپس، میزان ۱۰ میکرولیتر از چاهک MIC و چاهک‌های بعد از آن، به محیط منتقل شد و پس از کشت جارویی و انکوباسیون در دمای

(High-density lipoprotein) در رت‌های آزمایشگاهی مطرح شده است (۱۲).

مطالعات نشان داده است که عصاره‌ی شوید در درمان زخم‌های معده و مهار ترشحات آن در موش مؤثر بوده، باعث کاهش بروز زخم معده در موش می‌گردد؛ به نظر می‌رسد، این تأثیرات، به دلیل وجود Terpene و Flavonoidها در عصاره‌ی این گیاه باشد (۱۳). Carvone موجود در گیاه، دارای تأثیرات ضد باکتریایی و ضد قارچی است (۱۴-۱۵). ترکیبات شیمیایی موجود در اسانس شوید، مانند Carvone و پرپیل‌آلدئید مانع از تغییر شکل *Candida albicans* از فرم مخمیری به میسیلیال می‌شود. با توجه به ارتباط این تغییر با بیماری‌زایی *Candida albicans*، این ترکیب‌ها عوامل درمانی بالقوه مؤثری در برابر عفونت‌های ناشی از این قارچ هستند (۱۶).

مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین اثرات ضد قارچی آترواستاتین و عصاره‌ی آبی تخم شوید بر ایزوله‌های *Candida* مقاوم و حساس به فلوکونازول طراحی گردید.

روش‌ها

در این مطالعه، از گونه‌های جدا شده از واژینیت حاصل از *Candida* استفاده شد. گونه‌های جدا شده، پس از کشت در محیط SDA (Sabouraud dextrose agar)، با استفاده از آزمون‌های بیوشیمی مانند جذب قندها (با استفاده از کیت Rapid™ Yeast Plus System)، ایجاد جرم تیوب و تولید کلامیدوکونیدی تعیین گونه شدند.

از نمونه‌های مورد مطالعه، پس از یک پاساژ روی محیط SDA، سوسپانسیون سلولی با غلظت 1×10^3

همچنین، بالاترین میزان MFC داروهای فلوکونازول و آترواستاتین به ترتیب، ۶۴ و ۲۵۶ و کمترین میزان آن به ترتیب، ۱ و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. از تعداد ۱۰ ایزوله‌ی مورد مطالعه، ۵۰ درصد موارد (گونه‌های *albicans* کد ۸ و ۱۰، *parapsilosis* کد ۹، *krusei* کد ۶ و *kefyr* کد ۱) نسبت به فلوکونازول حساس، ۳۰ درصد ایزوله‌ها (گونه‌های *glabrata* کد ۲ و ۷ و *albicans* کد ۵) وابسته به دوز و ۲۰ درصد موارد (گونه‌های *krusei* کد ۳ و *albicans* کد ۴) نسبت به فلوکونازول مقاوم بودند. MIC داروی آترواستاتین برای ایزوله‌های ۱ و ۸ مساوی ۱۶، برای ایزوله‌های ۷ و ۱۰ برابر ۳۲، برای ایزوله‌های ۲، ۳، ۴، ۶ و ۹ معادل ۶۴ و برای ایزوله‌ی ۵ مساوی ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. نتایج بررسی فعالیت ضد قارچی داروهای فلوکونازول و آترواستاتین به طور کامل در جدول ۱ آمده است. در بررسی عصاره‌ی آبی تخم شوید، تأثیری روی هیچ کدام از گونه‌ها مشاهده نشد.

۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۴-۴۸ ساعت، میزان حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC) محاسبه شد (۱۷). ملاک حساسیت یا مقاومت برای برخی از داروها توسط Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) پیشنهاد شده است. برای فلوکونازول $MIC \geq 8 \mu g/ml$ به‌عنوان حساس، $MIC = 16-32 \mu g/ml$ به‌عنوان حساس وابسته به دوز و $MIC \leq 64 \mu g/ml$ به‌عنوان مقاوم شناخته می‌شود. تحلیل‌ها نیز بر همین مبنا انجام شد.

یافته‌ها

بالاترین میزان MIC برای داروهای فلوکونازول و آترواستاتین در بین ایزوله‌های بالینی *Candida* (*glabrata*, *kefyr*, *albicans* و *krusei* و *parapsilosis*) به ترتیب، ۶۴ و ۱۲۸ و کمترین میزان آن به ترتیب، ۰/۵ و ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

جدول ۱. بررسی حداقل غلظت مهار کنندگی و حداقل غلظت کشندگی داروهای فلوکونازول و آترواستاتین بر روی گونه‌های *Candida*

کد گونه‌ها	نام گونه‌ی <i>Candida</i>	MIC		MFC	
		فلوکونازول	آترواستاتین	فلوکونازول	آترواستاتین
۱	kefyr	۰/۵	۱۶	۱	۶۴
۲	glabrata	۱۶	۶۴	۳۲	۱۲۸
۳	krusei	۶۴	۶۴	۶۴	۱۲۸
۴	albicans	۶۴	۶۴	۶۴	۲۵۶
۵	albicans	۳۲	۱۲۸	۳۲	۱۲۸
۶	krusei	۴	۶۴	۸	۱۲۸
۷	glabrata	۳۲	۳۲	۶۴	۱۲۸
۸	albicans	۸	۱۶	۱۶	۶۴
۹	parapsilosis	۴	۶۴	۸	۱۲۸
۱۰	albicans	۰/۵	۳۲	۱	۳۲

واحد رقت‌ها: میکروگرم بر میلی‌لیتر

حداقل غلظت مهار کنندگی (Minimum inhibitory concentration یا MIC)؛ حداقل غلظت کشندگی (Minimum fungicidal concentration یا MFC)

بحث

امروزه قارچ‌های بیماری‌زای فرصت طلب، جزء عفونت‌های تهدید کننده‌ی زندگی در بیماران با نقص سیستم ایمنی می‌باشند. مخمرها و در رأس آن‌ها، گونه‌های *Candida*، معمول‌ترین قارچ‌هایی هستند که از عفونت‌های انسانی جدا می‌شوند (۱۸). عفونت‌های سیستمیک ناشی از مخمرهای بیماری‌زا در طی چهار دهه‌ی اخیر، به دلیل افزایش بیماری‌های سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی، نظیر بیماری ایدز، انواع بدخیمی‌های خونی و همچنین، مصرف بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها و ...، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر، به خصوص برای بیماران بستری در بیمارستان، مطرح شده است؛ این مسأله، انتخاب روش‌های درمانی مناسب و مؤثر را ضروری می‌سازد (۱۹).

افزایش عفونت‌های قارچی فرصت طلب باعث ایجاد یک چالش بزرگ برای یافتن درمان‌های ضد قارچی کارآمد و جدید شده است (۲۰). تجویز هم‌زمان دو یا سه ترکیب ضد قارچی ممکن است اثر درمان و گستره‌ی طیف فعالیت آن را بهبود دهد؛ همچنین، مقاومت و سمیت ناشی از داروهای ضد قارچی با استفاده از غلظت‌های پایین‌تر کاهش می‌یابد (۲۱). بر همین اساس، تعداد زیادی از مطالعات، روی تأثیر ضد قارچی فرآورده‌های غیر- ضد قارچی (Non-antifungal) و توسعه‌ی درمان‌های ضد قارچی بر اساس فرآورده‌های غیر- ضد قارچی تمرکز دارد (۲۲).

مطالعات اخیر فعالیت ضد قارچی استاتین‌های مختلف را آشکار کرده است. این فرضیه ارایه شده است که استفاده‌ی گسترده از استاتین‌ها منجر به

کاهش موارد گزارش زایگومایکوزیس در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس در کشورهای توسعه یافته از سال ۱۹۹۰، با وجود افزایش سریع شیوع دیابت در این کشورها، شده است (۲۳).

در مطالعه‌ی Nyilasi و همکاران، فلوواستاتین به تنهایی فعالیت ضد قارچی خوبی نشان داد و در ترکیب با پرامیسین، فعالیت ضد قارچی آن افزایش یافت (۲۴).

Chamilos و همکاران نیز تأثیر سینرژستیکی خوبی بین لوواستاتین و وریکونازول علیه زیگومیسست‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی مشاهده کردند (۲۵).

در مطالعه‌ای دیگر، اثر سینرژستیکی سیمواستاتین در ترکیب با فلوکونازول علیه ۱۰ ایزوله از ۱۱ ایزوله‌ی *Candida* مورد بررسی (گونه‌های *albicans*، *tropicalis* و *parapsilosis*) نشان داده شد (۲۶).

در پژوهش دیگری نیز فعالیت ضد قارچی ترکیبات آمفوتریسین B/استاتین و نیستاتین/استاتین علیه برخی از قارچ‌های پاتوژن فرصت طلب از جمله *Candida albicans*، *Candida glabrata*، *Aspergillus flavus*، *Aspergillus fumigatus* و *Rhizopus oryzae* مورد بررسی قرار گرفت که در بیشتر موارد، خاصیت ضد قارچی ترکیبات افزایش داشت (۲۷).

در یک بررسی دیگر، تعاملات افزایشی یا سینرژستیکی در بسیاری از موارد بین استاتین‌ها و آزول‌ها در غلظت‌های قابل دستیابی در سرم انسان گزارش شد (۲۸).

از سوی دیگر، Nash و همکاران گزارش کردند

شده است. اثرات مشابه با آتروواستاتین و پراواستاتین نیز مشاهده شده است (۳۱-۳۰). اگر چه، هیچ اطلاعاتی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده از استاتین‌ها و سپسیس وجود ندارد، تعدادی از مطالعات مشاهده‌ای در طول چند سال گذشته در این مورد منتشر شده است؛ از جمله، یک بررسی سیستماتیک از سال ۲۰۰۷ منجر به حمایت نقش استاتین‌ها در پیش‌گیری و درمان سپسیس شد (۳۲). همچنین، Liu و همکاران مشاهده کردند که سیمواستاتین تشکیل بیوفيلم را در *Candida* مهار می‌کند (۳۳).

در مطالعه‌ی حاضر، برای ارزیابی اثر تخم شوید، از عصاره‌ی آبی استفاده شد که هیچ اثری بر روی هیچ کدام از گونه‌ها نداشت؛ اما تأثیر اسانس آن علیه گونه‌های *Candida* اثبات شده است (۳۴). Carvone موجود در گیاه دارای فعالیت ضد میکروبی و ضد قارچی است. طبق یک تحقیق در بلغارستان، بذرهاى شوید پس از ۳۵ سال نگهداری، اسانس گیری شدند و اسانس آن‌ها علیه قارچ *Aspergillus niger*، مخمرهای *Saccharomyces cerevisiae* و *Candida albicans* فعالیت ضد قارچی نشان داد (۱۴). در مطالعه‌ی داداش پور و همکاران، نمای حساسیتی میکروارگانیزم‌ها در برابر اسانس شوید بر اساس حساس‌ترین به مقاوم‌ترین به ترتیب *Staphylococcus aureus*، *Candida albicans*، *Pseudomonas aeruginosa* و *Escherichia coli* بود (۳۵). d-Carvone و d-limonene فعالیت ضد قارچی شدیدی بر ضد *Aspergillus niger*، *Saccharomyces cerevisiae* و *Candida albicans* و *Penicillium islandicum* و *Aspergillus flavus*

که هیچ سینرژیسیم یا آنتاگونیسمی در ترکیب پراواستاتین و فلوواستاتین به طور جداگانه با فلوکونازول علیه *Candida albicans* مشاهده نشد؛ اما این سینرژیسیم، بین فلوکونازول و استاتین‌ها در غلظت‌های بیش از حد بالینی گزارش گردید (۲۹).

در مطالعه‌ی Macreadie و همکاران، سیمواستاتین و آتروواستاتین قادر به مهار رشد همه‌ی گونه‌های *Candida* (به جز *krusei*) و *Aspergillus fumigatus* بودند. اما در مطالعه‌ی فوق، آتروواستاتین تأثیر خوبی روی *Candida krusei* داشت. از دو سویه‌ی *Candida krusei* استفاده شده، یکی نسبت به فلوکونازول حساس و دیگری مقاوم بود؛ اما MIC داروی آتروواستاتین در هر دو مورد ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۶).

در مطالعه‌ی Nyilasi و همکاران، MIC آتروواستاتین برای *Candida glabrata* برابر ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۲۸) اما در مطالعه‌ی حاضر، از دو سویه‌ی *Candida glabrata* استفاده شد که هر دو، نسبت به فلوکونازول وابسته به دوز بودند و MIC آتروواستاتین برای یکی، ۳۲ و برای دیگری ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین، MIC آتروواستاتین در *Candida albicans* در مطالعه‌ی آن‌ها برابر ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۲۸)؛ در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، MIC گونه‌های *albicans* از ۱۶ تا ۱۲۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد. احتمال می‌رود، علت این اختلاف در هر دو مورد، مقاومت‌های دارویی ایزوله‌های به کار برده شده باشد.

همچنین، در یک مدل موشی مبتلا به سپسیس باکتریایی، سیمواستاتین بهبودی قابل توجهی را سبب

اثرات سینرژیستیکی با فلوکونازول به مطالعات بیشتری نیاز است.

علاوه بر این، عصاره‌ی آبی تخم شوید هیچ تأثیری روی گونه‌های *Candida* نداشت. بنابراین پیشنهاد می‌شود، برای بررسی تأثیر گیاه شوید علیه گونه‌های *Candida* از عصاره‌ی آبی استفاده نگردد. با توجه به مقالات بررسی شده، تنها اسانس گیاه شوید خاصیت ضد *Candida* دارد و این گواه این مطلب است که مقدار وزنی بسیار زیادی از گیاه بایستی مصرف شود تا خاصیت ضد قارچی خود را نشان دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد ایران نوروزمیرزاآقاخانی به شماره‌ی ۳۹۳۷۵۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

نشان داده است (۳۷-۳۶، ۱۵). طبق مطالعه‌ی Zeng و همکاران، اسانس روغنی تخم شوید، دارای فعالیت ضد *Candida* در شرایط *In-vivo* و *In-vitro* است. در *In-vitro*، فعالیت ضد قارچی اسانس روغنی علیه ۱۰ سویه‌ی بالینی از مخمر که شامل گونه‌های *krusei* و *albicans*، *parapsilosis*، *tropicalis* *Candida* بود، مورد بررسی قرار گرفت؛ نتایج نشان داد که اسانس روغنی علیه همه‌ی سویه‌ها مؤثر بود (۳۴).

نتیجه‌گیری

یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که استاتین‌ها دارای اثر مهارری روی گونه‌های *Candida* هستند و می‌توانند به عنوان عوامل ضد قارچی به کار برده شوند. در این مطالعه، فقط اثر داروی آتروواستاتین بررسی شد و برای ارزیابی اثر سایر استاتین‌ها روی گونه‌های *Candida* یا سایر قارچ‌ها و همچنین، بررسی وجود

References

- Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical mycology. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2003.
- White TC, Holleman S, Dy F, Mirels LF, Stevens DA. Resistance mechanisms in clinical isolates of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 1704-13.
- Dassanayake RS, Ellepola AN, Samaranyake YH, Samaranyak LP. Molecular heterogeneity of fluconazole-resistant and -susceptible oral *Candida albicans* isolates within a single geographic locale. APMIS 2002; 110(4): 315-24.
- Westermeyer C, Macreadie IG. Simvastatin reduces ergosterol levels, inhibits growth and causes loss of mtDNA in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res 2007; 7(3): 436-41.
- Forrest GN, Kopack AM, Perencevich EN. Statins in candidemia: clinical outcomes from a matched cohort study. BMC Infect Dis 2010; 10: 152.
- Macreadie IG, Johnson G, Schlosser T, Macreadie PI. Growth inhibition of *Candida* species and *Aspergillus fumigatus* by statins. FEMS Microbiol Lett 2006; 262(1): 9-13.
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 89-118.
- Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(18): 1658-67.
- del RG, Jimenez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gomez-Mouton C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. J Exp Med 2004; 200(4): 541-7.
- Evans WC. Trease and Evans' pharmacognosy. 16th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009. p. 45, 264, 460, 503.
- Martindale W, Royal Pharmaceutical Society. The extra pharmacopoeia. 34th ed. London, UK: The Pharmaceutical Press; 2005. p. 300-10.

12. Segen JC. Dictionary of alternative medicine. New York, NY; Appleton and Lange; 1998. p. 113.
13. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Ameri M. Effects of *Anethum graveolens* L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice. *BMC Pharmacol* 2002; 2: 21.
14. Jirovetz L, Buchbauer G, Stoyanova AS, Georgiev EV, Damianova ST. Composition, quality control, and antimicrobial activity of the essential oil of long-time stored dill (*Anethum graveolens* L.) seeds from Bulgaria. *J Agric Food Chem* 2003; 51(13): 3854-7.
15. Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int J Food Microbiol* 2002; 74(1-2): 101-9.
16. McGeady P, Wansley DL, Logan DA. Carvone and perillaldehyde interfere with the serum-induced formation of filamentous structures in *Candida albicans* at substantially lower concentrations than those causing significant inhibition of growth. *J Nat Prod* 2002; 65(7): 953-5.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI; 2008.
18. Neppelenbroek KH, Campanha NH, Spolidorio DM, Spolidorio LC, Seo RS, Pavarina AC. Molecular fingerprinting methods for the discrimination between *C. albicans* and *C. dubliniensis*. *Oral Dis* 2006; 12(3): 242-53.
19. Zeini F, Mehbod A, Emami M. Comprehensive medical mycology. Tehran, Iran: University of Tehran Press; 2009. [In Persian].
20. Groll AH. Invasive opportunistic mycoses: clinical trials review, 2007-2008. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10(6): 451-3.
21. Nosanchuk JD. Current status and future of antifungal therapy for systemic mycoses. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2006; 1(1): 75-84.
22. Afeltra J, Verweij PE. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(7): 397-407.
23. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis* 2007; 44(8): 1089-90.
24. Nyilasi I, Kocsube S, Pesti M, Lukacs G, Papp T, Vagvolgyi C. In vitro interactions between primycin and different statins in their effects against some clinically important fungi. *J Med Microbiol* 2010; 59(Pt 2): 200-5.
25. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Lovastatin has significant activity against zygomycetes and interacts synergistically with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 96-103.
26. Menezes EA, Vasconcelos Junior AA, Silva CL, Plutarco FX, Cunha MC, Cunha FA. In vitro synergism of simvastatin and fluconazole against *Candida* species. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2012; 54(4): 197-9.
27. Nyilasi I, Kocsubé S, Galgóczy L, Papp T, Pesti M, Vagvolgyi C. Effect of different statins on the antifungal activity of polyene antimycotics. *Acta Biol Szeged* 2010; 54(1): 33-6.
28. Nyilasi I, Kocsube S, Krizsan K, Galgoczy L, Pesti M, Papp T, et al. In vitro synergistic interactions of the effects of various statins and azoles against some clinically important fungi. *FEMS Microbiol Lett* 2010; 307(2): 175-84.
29. Nash JD, Burgess DS, Talbert RL. Effect of fluvastatin and pravastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on fluconazole activity against *Candida albicans*. *J Med Microbiol* 2002; 51(2): 105-9.
30. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006; 6(4): 242-8.
31. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(4): 774-85.
32. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(4): 774-85.
33. Liu G, Vellucci VF, Kyc S, Hostetter MK. Simvastatin inhibits *Candida albicans* biofilm in vitro. *Pediatr Res* 2009; 66(6): 600-4.
34. Zeng H, Tian J, Zheng Y, Ban X, Zeng J, Mao Y, et al. In Vitro and In Vivo Activities of Essential Oil from the Seed of *Anethum graveolens* L. against *Candida* spp. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 659704.
35. Dadashpour M, Rasouli I, Seffidkon F, Taghizadeh M, Darvish AAS. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic properties of essential oil of *Anethum graveolens* L. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* 2013; 29(1): 63-73. [In Persian].
36. Lopez P, Sanchez C, Batlle R, Nerin C. Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborne bacterial and fungal strains. *J Agric Food Chem* 2005; 53(17): 6939-46.
37. Kaur GJ, Arora DS. Bioactive potential of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi* belonging to the family Umbelliferae-Current status. *J Med Plants Res* 2010; 4(2): 87-94.

Antifungal Activity of Anethum Graveolens Extract and Atrovastatin against Candida Species Compared to Fluconazole

Iran Noroozmirzaaghakhani¹, Parvin Dehghan PhD², Rasoul Mohammadi PhD², Fariborz Moattar PhD³, Behzad Mahaki PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Candidiasis is one of the most important fungal infections caused by different species of Candida. The most common etiologic agent is Candida albicans. In recent years, there are many reports about the failure treatment of patients with different clinical forms of candidiasis. Statins have been found to have antifungal activity as well as cholesterol-lowering effects. Anethum graveolens has also exhibited antifungal and anti-hyperlipidemic activities. The purpose of the present study was evaluation of antifungal activity of Anethum graveolens and atrovastatin against Candida species in comparison with fluconazole.

Methods: The present study was performed on 10 previously identified Candida isolates. Minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MFC) results were obtained and compared using microdilution method for fluconazole, atrovastatin and Anethum graveolens extract.

Findings: Of 10 Candida isolates, 5 (50%) were susceptible to fluconazole and 3 (30%) were dose-dependent. Two isolates, including Candida albicans and Candida krusei, were resistant to fluconazole. MIC range for atrovastatin was 32-128 µg/ml.

Conclusion: In this study, our finding showed that atrovastatin has antifungal activity as the same previous reports; but, aqueous extract of Anethum graveolens showed no antifungal activity against the Candida species (Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida krusei, Candida glabrata, and Candida kefyr).

Keywords: Candida species, Fluconazole, Atorvastatin, Anethum graveolens

Citation: Noroozmirzaaghakhani I, Dehghan P, Mohammadi R, Moattar F, Mahaki B. **Antifungal Activity of Anethum Graveolens Extract and Atrovastatin against Candida Species Compared to Fluconazole.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(314): 2184-92

1- MSc Student, Department of Mycology and Parasitology AND Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran

Corresponding Author: Parvin Dehghan PhD, Email: dehghan@med.mui.ac.ir