بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

﴿قَالَ ٱلَّذِي عِندَهُۥ عِلۡمٞ مِّنَ ٱلۡكِتَٰبِ أَنَا۠ ءَاتِيكَ بِهِۦ قَبۡلَ أَن
يَرۡتَدَّ إِلَيۡكَ طَرۡفُكَۚ فَلَمَّا رَءَاهُ مُسۡتَقِرًّا عِندَهُۥ قَالَ هَٰذَا مِن
فَضۡلِ رَبِّي لِيَبۡلُوَنِيٓ ءَأَشۡكُرُ أَمۡ أَكۡفُرُۖ وَمَن شَكَرَ
فَإِنَّمَا يَشۡكُرُ لِنَفۡسِهِۦۖ وَمَن كَفَرَ فَإِنَّ رَبِّي غَنِيّٞ
كَرِيمٞ﴾

صَدَقَ ٱللَّهُ ٱلۡعَظِيمِ

سُورَةُ ٱلنَّمۡلِ آيَة (٤٠)

الإهداء

إلى من خلقني فسواني . . . . **الرحمن الرحيم**

إلى معلم الإنسانية ونبراس الهدى . . . . **سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم**

إلى من نحت في صخر الحياة ليعّبد لي درب العلم والمعرفة، الذي كلامه يذلل لي كل مصاعب والدنيا همومها . . . . **والدي الحبيب**

إلى التي ترتاح لرؤيتها نفسي وتسهل دعواتها كل أموري، إلى التي بسط الله الجنة تحت قدميها . . . . **والدتي الحبيبة**

إلى من لهما الفضل بعد الله تعالى ،إلى من سانداني ووجهاني ولم يدخرا جهدا في تعليمي . . . . **أستاذي العزيزين**

إلى الذين كانوا لي خير سند وعون . . . . **أخواتي وأخواني**

إلى كل من يحب هذه الأرض الطاهرة، أرض الأنبياء و الأولياء لآن جذوره غرست وامتدت فيها . . . . **جميع العراقيين**

أهدي ثمرة جهدي المتواضع، متمنيا القبول والحمد لله رب العالمين

ابتهال

قرار لجنة المناقشة

نشهد نحن اعضاء لجنة المناقشة ، اطلعنا على الرسالة الموسومة (**تقيم فاعلية مستخلصات الخام لنباتي الزعتر *Thymus vulgaris* والنعناع *Mentha piperita* والمضادات الحياتية ضد انواع *Candida spp* المعزولة من الانسان في محافظة ديالى**) والمقدمة من قبل الطالبة **ابتهال قاسم محمد دنبوس** في قسم علوم الحياة وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها وقد وجدناها جديرة لنيل درجة ماجستير في علوم الحياة تخصص النبات بتقدير (**امتياز**).

رئيس اللجنة	عضو اللجنة	عضو اللجنة
التوقيع :	التوقيع :	التوقيع :
ا.د. كركز محمد ثلج	ا.م.د. فياض محمد شريف	ا.م.د. ابراهيم خليل حسون
جامعة تكريت / كلية الزراعة	جامعة المستنصرية / كلية العلوم	كلية التقنية / المسيب
/ / 2011	/ / 2011	/ / 2011

عضو اللجنة ومشرفاً	عضو اللجنة ومشرفاً
التوقيع :	التوقيع :
ا.م.د. هادي علوان محمد الساعدي	ا.م.د. نجم عبد الله جمعة الزبيدي
جامعة ديالى / كلية الزراعة	جامعة ديالى / كلية التربية – الرازي
/ / 2011	/ / 2011

مصادقة عمادة كلية التربيه / الرازي

اصادق على ما جاء بقرار اللجنة اعلاه

التوقيع:

ا.د. عباس عبود فرحان

/ / 2011

إقرار المشرفين على الرسالة

نشهد إن إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة/كلية التربية – جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / النبات الرازي–

المشرف	المشرف
التوقيع :	التوقيع :
ا.م.د. هادي علوان محمد الساعدي	ا.م.د. نجم عبد الله جمعة الزبيدي
جامعة ديالى / كلية الزراعة	جامعة ديالى / كلية التربية – الرازي
/ / 2011	/ / 2011

المقوم اللغوي

التوقيع :

ا.د. ابراهيم رحمن حميد الاركي

جامعة ديالى / كلية التربية – الاصمعي

/ /2011

اقرار رئيس القسم على الرسالة

بناءً على التوصيات المقدمة من الأساتذة المشرفين ، نرشح هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع :

ا.م.د. نجم عبد الله جمعة الزبيدي
جامعة ديالى / كلية التربية – الرازي
/ / 2011

قائمة المحتويات

رقم الصفحه	العنوان	ت
I	المحتويات	I
VIII	ABSTRACT المستخلص	II
1	INTRODUCTION المقدمة	1
3	LITERATURE REVIEW استعراض المراجع	2
3	Yeast pathogenic for human الخمائر الممرضه للانسان	1-2
3	The *Candida* Genus نبذة عن جنس المبيضات	2-2
4	Type of Candida انواع المبيضات الفطرية	3-2
6	ألقدرة الامراضيه لانواع المبيضات Virulence Factors of Candida spp	4-2
8	Candidiasis داء المبيضات	5-2
9	Superficial Infection الاصابات السطحية	1-5-2
9	Mucosal Candidiasis اصابة النسيج المخاطي بالمبيضات	1-1-5-2
9	Oral Candidiasis اصابة الفم بالمبيضات	1-1-1-5-2
9	Vulvovaginal Candidiasis داء المبيضات المهبلي	2-1-1-5-2
9	Cutaneous Candidiasis داء المبيضات الجلدي	2-1-5-2
10	Systemic Infection الاصابات الجهازية	2-5-2
10	Alimentary Tract Infection اصابة القناة الهضمية	1-2-5-2
10	Respiratory Tract Candidiasis اصابة القناة التنفسية	2-2-5-2
10	Urinary Tract اصابة القناة البولية بداء المبيضات	3-2-5-2
11	الاصابات الجهازية الاخرى	4-2-5-2
11	Antifungal Drug العقاقير المضادة للفطريات	6-2
11	Polyenes group مجموعة البولينات	1-6-2
11	Nystatin النستاتين	1-1-6-2
12	Amphotericin –B الامفوترسين - ب	2-1-6-2
12	Pyrimidines group مجموعة البريميدينات	2-6-2

المحتويات

12	Imidazole الاميدازولات	1-3-6-2
12	Trizole التـــرايزولات	2-3-6-2
13	Medical Plant النباتات الطبية	7-2
14	مكونات غير فعالة	1-7-2
14	مكونات فعالة	2-7-2
14	Alkaloids القلويـدات	1-2-7-2
15	phenols الفينولات	2-2-7-2
15	Coumarins لكومارينات	1-2-2-7-2
16	Flavonoids الفلافونات	2-2-2-7-2
17	Tannins التانينات	3-2-2-7-2
17	Terpens التربينات	3-7-2
17	Glycosides الكلايكوسيدات	1-3-7-2
18	Saponins الصابونينات	2 -3-7-2
18	Resins الراتنجات	3-3-7-2
19	Volatile Oils الزيوت الطيارة	4-3-7-2
20	Essential oils الزيوت الدهنية (الزيوت الأساسية)	5-3-7-2
20	Labiaceae (Lamiaceae) نباتات العائلة الشفوية	8-2
21	thyme نبات الزعتر	1-8-2
21	*Thymus vulgaris* الاسم العلمي	1-1-8-2
21	الوصف العام لنبات الزعتر	2-1-8-2
21	المكونات الفعالة لنبات الزعتر	3-1-8-2
22	الاهمية الطبية لنبات الزعتر	4-1-8-2
23	Peppermint نبات النعناع	2-8-2
23	*Mentha piperita* الاسم العلمي	1-2-8-2
23	الوصف العام لنبات النعناع	2-2-8-2
24	الاهميه الطبية للنعناع	3-2-8-2
24	المكونات الفعاله في النعناع	4-2-8-2
25	الفاعلية الحياتية للنباتات الطبية ضد *Candida spp*	9-2
29	MATERALS AND METHODS المواد وطرائق العمل	3
29	المواد والأجهزة المستخدمه	1-3

المحتويات

29	الأجهزة المستعملة	1-1-3
30	المواد الكيميائية	2-1-3
32	المحاليل المحضره في المختبر	3-1-3
32	Lactophenol Blue Stain Solution محلول صبغة اللاكتوفينول	1-3-1-3
32	Phosphate Buffer Saline(PBS) محلول دارىء الفوسفات الملحي	2-3-1-3
33	Physiological Saline Solution محلول الملح الفسيولوجي	3-3-1-3
33	Sugar Stock Solution محلول السكريات الخزنية	4-3-1-3
33	Phenol Red Iducater كاشف الفينول الأحمر	5-3-1-3
33	Benedict Iducater كاشف بندكت	6-3-1-3
33	Folin reagent كاشف فولن	7-3-1-3
33	Marqus reagent كاشف ماركس	8-3-1-3
33	Mayer reagent كاشف ماير	9-3-1-3
34	الأوساط الزرعية ألمستخدمه	4-1-3
34	Corn (Maize)Meal Ager (CMA) وسط مسحوق الذرة الصلب	1-4-1-3
34	Sabouraud Glugose Broth (SGB) وسط الكلكوز السائل	2-4-1-3
34	وسط سابرويد دكستروز الصلب مع الكلورامفينيكول Sabouraud Dextrose Ager Chloramphenicol(SDAC)	3-4-1-3
34	Sugar Fermentation Medium(SFM) وسط تخمر السكريات	4-4-1-3
34	Sugar Assimilation Medium(SAM) وسط تمثيل السكريات	5-4-1-3
34	وسط اكار السابرويد الحاوي على مح البيض Sabouraud Egg yolk Agar Medium(SEAM)	6-4-1-3
34	Isolation of Candidasis العزلات الفطريه	2-3
35	Direct Examination الفحص المباشر	1-2-3
35	زراعة النماذج على الأوساط الزراعية	2-2-3
35	Staining of the Smears صبغ المسحات	3-2-3
36	الاختبارات الزرعيه والكيموحيويه لتشخيص المبيضات	3-3
36	Germ Tube Formation اختبار تكوين انبوب الانبات	1-3-3
36	Chlamydospores formation تكوين الابواغ المندثرة	2-3-3
36	Surface Growth اختبار النمو السطحي	3-3-3
36	Sugar Assimilation القابلية في تمثيل السكريات	4-3-3
37	Sugar Fermentation القابلية في تخمير السكريات	5-3-3

المحتويات

4-3	دراسة بعض عوامل الضراوة لانواع المبيضات	37
1-4-3	تقدير فاعلية انزيم الفوسفولايبير Phospholipase assay	37
2-4-3	تقدير اليه الالتصاق Adhernce assay	37
5-3	اختبار الحساسيه الدوائيه للمضادات الفطريه اتجاه انواع المبيضات	38
6-3	النباتات المستخدمه	39
7-3	طرائق تحضير المستخلصات النباتية	39
1-7-3	المستخلص المائي البارد	39
2-7-3	المستخلص المائي الحار	40
3-7-3	المستخلص الكحولي	40
4-7-3	المستخلص الاسيتوني	40
5-7-3	تحضير التراكيز المستخدمة في الاختبارات الحيوية	41
8-3	تقدير السمية الخلوية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع	41
9-3	تقدير النسبة المئوية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع	41
10-3	ألكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع	41
1- 10-3	ألكشف عن القلويدات Alkaloids	41
2-10-3	ألكشف عن ألتانينات (ألعفصيات) Tannins	41
3-10-3	ألكشف عن ألصابونينات Saponins	42
4-10-3	ألكشف عن ألكَلايكو سيدات Glycosides	42
5-10-3	ألكشف عن ألراتنجات Resins	42
6-10-3	ألكشف عن الفلافونيدات Flavonoids	42
7-10-3	ألكشف عن الفينولات Phenols	43
8-10-3	ألكشف عن الكومارينات Coumarins	43
9-10-3	ألكشف عن الفيوكومارينات Fuocoumarins	43
10-10-3	ألكشف عن الترايتيربينويد Triterpenoids	43
11-10-3	الكشف عن الزيوت الطياره Volatile oils	44
12-10-3	قياس الأس الهيدروجيني pH determination	44
11-3	اختبار الفاعلية التثبيطية للمستخلصات النباتية في نمو *Candida spp*	44
12-3	الاحصاء الحياتي	44

45	RESULTS AND DISCUSSION النتائج والمناقشة	4
45	نتائج فحص العينات	1-4
46	الاختبارات الزرعيه والكيميائية لتشخيص المبيضات *Candida spp*	2-4
47	قابليه*Candida spp* على تكوين أنبوب الإنبات(الأنبوب الجرثومي)	1-2-4
48	قابليه *Candida spp*على تكوين السبورات الكلاميديه (المندثرة) Chlamydospoer	2-2-4
48	growth surface قابليه *Candida spp*على النمو السطحي	3-2-4
49	قابليه*Candida spp*على تخميرو تمثيل السكريات Carbohydrate fermentation and Assimilation	4-2-4
51	*Candida spp* دراسة بعض عوامل ضراوة أنواع المبيضات	3-4
51	قابليه أنواع المبيضات على الالتصاق بخلايا المضيف	1-3-4
52	قابليه أنواع المبيضات على إنتاج إنزيمات المحللة للدهون المفسفره Phospholipase	2-3-4
53	اختبار الحساسيه الدوائيه للمضادات الفطريه اتجاه انواع المبيضات	4-4
54	النسبة المئوية والدالة السمية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع	5-4
56	الكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والأسيتونية لنباتي النعناع والزعتر	6-4
57	الفاعلية التضاديه للمستخلصات المائية و الكحولية والاستونيه لنباتي الزعتر والنعناع	7-4
66	الاستنتاجات والتوصيات CONCLUTIONS AND RECOMMENDATIONS	5
68	REFERENCES المصادر	6

قائمة الجداول

ت	عنوان الجدول	رقم الصفحه
1	أهم الأجهزة والأدوات المستعملة في إجراء البحث والشركة المصنعة والمنشأ	29
2	أهم المواد الكيميائية التي استعملت في إجراء هذا البحث والشركة المنتجة والمنشأ	30
3	نتائج الفحص ألمجهري المباشر والزرع على وسط SDAC لانواع المبيضات	45
4	بعض المظاهر البيولوجية والاختبارات الكيموحيوية لأنواع المبيضات المعزولة من مناطق مختلفة	48
5	اعداد ونسب تواجد أنواع المبيضات *Candida spp* في نماذج الدراسة	50
6	نسبة الالتصاق أنواع المبيضات بخلايا المضيف	51
7	قابلية *Candida spp* *على انتاج الانزيمات المحللة الدهون المفسفرة* Phospholipase	52
8	قيمة التركيز المثبط الادنى MIC و قيمة التركيز القاتل الادنى MFC للمضادات الفطرية ضد أنواع المبيضات	54
9	الخواص الفيزيائية والدالة السمية للمستخلصات المائية و الكحولية والاسيتونية لنباتي الزعتر والنعناع	55
10	الكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والأسيتونية لنباتي الزعتر والنعناع	58
11	الفاعليةالتثبيطية للمستخلص الكحولي لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*	59
12	الفاعلية ألتثبيطة للمستخلصات الاسيتونية لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*	61
13	الفاعلية التثبيطية للمستخلصات المائية الحارة لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*	62
14	الفاعلية التثبيطية للمستخلصات المائية الباردة لنباتي الزعتر والنعناع ضد*Candida spp*	63
15	الفاعلية ألتثبيطة لنباتي الزعتر والنعناع عند التركيز 100 مليغرام /مل ضد *Candida spp*	64

قائمة الاشكال والصور

ت	الاشكال والصور	رقم الصفحه
1	التركيب الحلقي العام للقلويدات Alkaloids	15
2	التركيب العام للكومارينات Coumarins	16
3	التركيب العام للفلافونويدات Flavonoids	16
4	التركيب العام للتانينات Tannins	17
5	التركيب العام للكلايكوسيدات Glycosides	18
6	التركيب الحلقي لبعض انواع الزيوت الطيارة Volatile Oils	20
7	المظهر العام لنبات الزعتر Thymus	21
8	المظهر العام لنبات النعناع peppermint	24
9	المظهر العام لجنس المبيضات *Candida spp* على وسط SDAC(X100)	47
10	تكوين أنبوب الانبات Germ tube لـ*C.albicans* (X100)	47
11	تكوين السبورات الكلاميديه Chlamydospoer لـ*C.albicans* (X100)	48
12	أنماط تخمر السكريات لـ*C.albicans*	49

قائمة المختصرات

ت	العنوان	الرمز
1	وسط سابرويد دكستروز الصلب Sabouraud Glugose Ager	SDA
2	وسط مسحوق الذرة الصلب Corn (Maize)Meal Ager	CMA
3	وسط سكروز السائل Sabouraud sucrose broth	SSB
4	وسط سابرويد دكستروز الصلب مع الكلورامفينيكول Sabouraud Glugose Ager Chloramphenicol	SDAC
5	وسط تخمر السكريات Sugar Fermentation Medium	SFM
6	وسط تمثيل السكريات Sugar Assimilation Medium	SAM
7	وسط اكار السابرويد الحاوي على مح البيض Sabouraud Egg yolk Agar Medium	SEAM
8	التركيز القاتل الادنى Minimal Fungicidal Concentration	MFC

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله. أتقدم بالشكر والاعتزاز إلى مشرفيَ الفاضلين الدكتور هادي علوان محمد ألساعدي والدكتور نجم عبد الله محمد الزبيدي لما بذلاه من جهود طوال مدة البحث واشكرهما على المعلومات القيمة التي زودوني بها داعية الله أن يجزيهما عني خير الجزاء .

و أتقدم بالشكر إلى الأستاذ الدكتور عباس عبود فرحان / عميد الكلية والى الأستاذ غسان حمدان و الدكتور عدنان نعمة لما أبدوه من مساعدة في توفير مستلزمات البحث و اشكر الدكتور جاسم محمد , و الدكتور وسام مالك لما أبدوه من مساعدة في التحليل الإحصائي .

وأتقدم بالشكر إلى عمادة كلية العلوم في جامعة ديالى والى رئاسة قسم علوم الحياة و الإحياء المهجرية والى المنتسبين كافة و لا سيما السيد عصام ,و السيد عمار و الانسه إنعام فؤاد لما أبدوه من مساعدة في توفير مستلزمات البحث .

و أتقدم بالشكر والامتنان إلى الدكتور عماد خلف والدكتور خالد حامد و الدكتور إياد عاصي في كلية الزراعة والسيد باسم نجم الدين في كليه ألتربيه الرازي على تعاونهم , الشكر الجزيل والامتنان إلى الدكتور معن بكر قدوري و الدكتورة دنيا يوسف والى العاملين في مختبر المركز الصحي في كنعان لمساعدتهم في جمع العينات و السيد عبد الكريم عبد الجبار على توفير مستلزمات البحث .

و إلى زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا في كلية التربية الرازي و منهم مهند وهيب السيد ياسر موفق و صالح مهدي, والى والدتي و أختي و اخواني لمساعدتهم لي في الطباعة.

داعية الله أن يوفقهم أجمعين

ابتهال

المستخلص

اجري البحث في مختبر الدراسات العليا / كلية التربية الرازي – جامعة ديالى ، إذ أخذت 97 عينة بصورة عشوائية في مستشفى البتول للولادة والطفل والمستشفى العام التعليمي في بعقوبة والمركز الصحي في كنعان لفترة من 18 – تموز –2010 ولغاية 3 – شباط – 2011من مناطق الجسم المختلفة الفم والجلد مسحات مهبلية و الإدرار و الأظافر ، هدفت الدراسة إلى تقويم فاعلية مستخلصات نباتي الزعتر والنعناع والمضادات الفطرية Fluconazole وKetaconazole و Nystatin ضد الفطر *Candida spp* , اذ كانت حساسية الفحص المباشر مقارنة بالزرع على وسط سابرويد دكستروز الصلب مع الكلوروفينكول SDAC 58.82 % ، وأظهرت النتائج دراسة 75 عينة لأشخاص مصابين بداء المبيضات وان نسب تواجد أنواع المبيضات *Candida.albicans* و*C.tropicalis* و *C.glabrata* و*C.krusie* *كانت* 69.3% و13.3% و10.7% و6.7% على التوالي .

كذلك أظهرت دراسة عوامل الضراوة لجنس المبيضات إن لل*C.albicans* قدرة أمراضية عالية تميزها من باقي الأنواع *Non-albicans* إذ كانت النسبة المئوية لالتصاق خميرة المبيضات البيضاء*Candida.albicans* بالخلايا الطلائية للفم 17.5 % أما خمائر *C.tropicalis* و*C.glabrata* و *C.krusie* 10% و 7.6% و 4 % فهي على التالي و فاعلية إنزيم الفوسفولابيز لل *C.albicans* 0.33 , إما خمائر *C.tropicalis* و*C.glabrata* و *C.krusie* فكانت0.29 و 0.26 و 0.19 على التوالي .

أظهرت دراسة حساسية أنواع المبيضات *Candida spp* للمضادات الفطرية Nystatin و Fluconazoleو Ketaconazole أن معدل التركيز المثبط الأدنى للمضادات الفطرية (MIC) كانت 12.5 –25 مايكرو غرام / مل , إما التركيز القاتل الأدنى للمضادات الفطري (MFC) فكان 50 مايكرو غرام / مل لجميع الخمائر أعلاه .

اما الفاعلية التثبيطية للمستخلصات النباتية الخام لنباتي الزعتر و النعناع , فقد أعطى المستخلص الكحولي أعلي فاعلية يليه المستخلص الاسيتوني والمستخلصات المائية , كانت *C.krusie* اعلي أنواع المبيضات تحسسا لجميع المستخلصات تليها خميرة *C.glabrata* *ثم* *C.albicans* بينما أظهرت خميرة *C.tropicalis* مقاومة عالية ضد المستخلصات النباتية الخام لنباتي الزعتر والنعناع , إذ كانت أقل نسبة تثبيط لخميرة *C.krusie* 55.95 % عند التركيز 20 مليغرام / مل بقطر نمو للمستعمرة 18.5 ملم في المستخلص المائي البارد لنبات النعناع , و

أعلي نسبة تثبيط 100 % بأقطار نمو للمستعمرات 0.0 ملم عند التركيز 100مليغرام / مل *C.albicans*و *C.tropicalis* و*C.glabrata* و *C.krusie* في المستخلص الكحولي لنبات الزعتر والمستخلص الاسيتوني لنبات الزعتر لخميرة *C.krusie* , كذلك المستخلص الكحولي لنبات النعناع لخميرتي *C.tropicalis* و *C.glabrata* و المستخلص الاسيتوني *لخميرة* *C.glabrata*.

وكذلك عند التركيز 80 مليغرام / مل في المستخلص الكحولي لنبات الزعتر لخميرتي *C.glabrata* و *C.krusie* .

تماثل الفاعلية التثبيطية للمستخلصات الكحولية لنباتي الزعتر والنعناع عند التركيز 100 مليغرام / مل لجميع المبيضات, كذلك التركيز 80 مليغرام / مل في المستخلص الكحولي لنبات الزعتر لخمائر *C.glabrata* و *C.krusie* و*C.albicans* , وأيضا المستخلص الاسيتوني عند التركيز 100 ملي غرام / مل لنبات الزعتر لخميرتي *C.krusie* و *C.albicans* و المستخلص الاسيتوني لنبات النعناع لخميرة *C.glabrata* مع الفاعلية التثبيطية للمضاد الفطري Nistatin عند التركيز 2 مليغرام / مل.

وبينت النتائج كذلك بان مستخلصات نبات الزعتر فاعلية تثبيطية تجاه أنواع المبيضات *Candida spp* أعلى منه في مستخلصات نبات النعناع .

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية الرازي

تقييم فاعلية المستخلصات الخام لنباتي الزعتر *Thymus vulgaris* والنعناع *Mentha piperita* والمضادات الحياتيةضد انواع *Candida spp* المعزولة من الانسان في محافظة ديالى

رسالة مقدمه الى

مجلس كليه التربية /الرازي-جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير

في علوم الحياة / النبات

من قبل

ابتهال قاسم محمد دنبوس

بكالوريوس علوم حياة والاحياء المجهرية- كلية العلوم

2009-2008

بإشراف

أ.م.د نجم عبد الله جمعة الزبيدي   **أ.م.د هادي علوان محمد ألساعدي**

1432هـ   2011 م

المواد وطرائق العمل

MATERIALS AND METHODS

استعراض المراجع

LITERATURE REVIEW

المقدمة

INTRODUCTION

النتائج و المناقشة

RESULTS AND DESCUSSION

الاستنتاجات والتوصيات

CONCLUTIONS AND RECOMMENDATIONS

المصادر

REFERENCES

1- ألمقدمة INTRODUCTION

ازدادت في السنوات الاخيره أهمية البحث حول تكرار حدوث الإصابات الفطرية، ويعزا ذلك إلى تزايد عدد المصابين بأمراض نقص المناعة المكتسبة (الإيدز AIDS)(Acquired Immunodeficiency Syndrome) ومـرض السكـــري (Diabetes Mellitus) وإمراض سرطان الدم (ابيضاض الدم Leukemia) والتدرن الرئوي (Tuberculosis) (Granger, 1992), ويعد داء المبيضات Candidaisis من الإمراض الانتهازية الشائعة في العالم,التي تكون ناتجة عن الاصابة بأنواع عائدة لجنس المبيضات *Candida spp* , ومنها الإصابات الفموية Oral thrash والجلدية skin Infection و ألجهازيه system Infection وإصابات ألقناة البولية التناسلية Invivoganial infection (Maza, 2002و Saporiti, 2001) وتعد المبيضات البيضاء *Candida albicans* النوع الرئيس للاصابة ويأتي بعده الأنواع الأخرى مثل C.krusie و *C.tropicalis* و*C.dubliniensis* و *C.glabrata* وغيرها (Satana وآخرون, 2010) ويعد تشخيص أنواع المبيضات الخطوة الأولى في العلاج , إذ لوحظ إن *C.krusie* و *C. glabrata* و*C.tropicalis* و*C.dubliniensis* تمتلك حساسية عاليه ضد المضادات الفطرية (Pfaller ,2005) .

توافرت في الوقت الحاضر العديد من المستحضرات العلاجية المستعملة لعلاج أمراض الفطريات التي تتطور بصورةٍ بطيئة على الرغم من قلة أعدادها مُقارنةً بالمستحضرات المستعملة لعلاج الإصابات البكتيرية مع ملاحظة أنّ أغلب المواد الفعالة الداخلة في هذه المستحضرات تكون سامة عند استعمالها بتراكيزٍ عالية , لذا اقتصر استعمالها على شكل مراهم جلدية سطحية (Kwon-chung وBennett , 1992) ولكونها تمتلك إعراض سمية عالية للكبد والبنكرياس ,لذلك تتطلب الحاجة إلى استخدام مضادات ذات مصادر طبيعية (Maza, 2002 : Devkatt, 2005), لذلك زاد الاهتمام في أمكانية استخلاص مواد طبيعية ومضادة من خلال دراسة علم العقاقير Pharmacology لعلاقته الوثيقة بعلم النبات Bantony وعلم الكيمياء النباتية Photochemistry (السعيد وآخرون ,2003) , ومن أسباب التوجه نحو النباتات الطبية أيضا هو خلوها من المواد الكيمائية الصناعية التي تسبب أعراضا جانبية تؤثر في صحة المريض ، كذلك فان التقدم العلمي والصناعي الذي يوفر طرائق وأساليب فعالة في حفظ النباتات الطبية ، مع سهولة تداولها بإشكال مختلفة على شكل خلاصات لزجة او أقراص وحبوب جافة أدى إلى زيادة التوجه إلى استخدام هذه النباتات (العلي ، 2007) . إذ تعد النباتات مستودعا للعديد من المركبات الفعالة التي تعد مركبات الايض الثانوي البسيطة التركيب والمعقدة حيث ان لبعضها خصائص مضادة

للإحياء ألمجهريه بصورة عامة مثل الزيوت الطيارة Volt oil و القلويدات Alkaloid والتانينات Tannendes وغيرها (Mills وآخرون ,2006).مثل الحبة السوداء والزعتر والثوم وغيرها من النباتات لما تحتويه من مواد فعالة مثبطة لنمو الفطريات (السماك، 2001 و Ahmad وآخرون ,1998) .

ومما تقدم هدفت الدراسة إلى ما يأتي :-

1. عزل انواع الفطريات المسببة لداء المبيضات من المرضى المصابين بها .
2. تحضير مستخلصات كحولية واسيتونية ومائية من نباتي الزعتر والنعناع .
3. التقديرالنوعي للمركبات الفعالة في المستخلصات النباتية
4. تحديد القدرة التثبيطة لكل من المستخلصات النباتية ضد الانواع الفطرية المعزولة .
5. مقلرنة القدرة التثبيطة للمستخلصات النباتية الخام مع المضادات الفطرية الاكثر استخداما.

MATREIALS AND METHODS 3- المواد وطرائق العمل

1-3:المواد والأجهزة المستخدمة

1-1-3: الأجهزة المستعملة

يبين الجدول (1) الأجهزة والأدوات المستخدمة في البحث والشركات المصنعة والمنشأ

الشركة المصنعة و المنشأ	الجهاز
Gallen Kamp (England)	Autoclave جهاز التعقيم المؤصدة
Olympus (Japan)	مجهر ضوئي مركب Electrical compound microscope
Gillson instrument(France)	Micropipettes ماصات دقيقة
Radiometer (Denmark)	pH-meter مقياس الأس الهيدروجيني
Gallen Kamp (England)	Centrifuge جهاز النبذ المركزي
Gallen Kamp (England)	Sensitive Balance ميزان حساس
Gallen Kamp (England)	Incubator حاضنة
Gallen Kamp (England)	Vortex خلاط
Clay Adams, (Germany)	Electrical Oven فرن كهربائي
Clay Adams, (Germany)	Haemcytometric عداد كريات الدم الحمر Counter
Electro thermal (England)	water Distiller جهاز تقطير الماء
Oilmann (Germany)	Water bath حمام مائي
Sony (Japan)	Digital Still camera جهاز تصوير رقمي
Labconco(U.S.A.)	مسخن كهربائي مع محرك دوار Hot plate with stirrer
Arthur H. Thomas Co. (U.S.A.)	Electric Grinder مطحنة كهربائية
Gallen Kamp (England)	Shaker Incubator حاضنة هزازة
Herman pasular (Germany)	مصدر للاشعة فوق البنفسجية Ultra Violet Transilluminater
Brosh (Lebanon)	freezer مجمده

2-1-3:المواد الكيميائية

يبين الجدول (2) المواد الكيميائية التي استعملت في إجراء هذا البحث والشركات المنتجة والمشأ

الشركة المصنعة	اسم المادة
Fluka (Germany)	Iodine اليود
BDH(England)	Amonia stem بخار الامونيا
BDH (England)	Lead acetate خلات الرصاص
BDH (England)	Sodium hydroxide هيدروكسيد الصوديوم
Fluka (Switzerland)	Ferric chloride كلوريد ألحديديك
BDH(England)	Chloroform كلورفورم
Fluka (Switzerland)	Mercury chloride كلوريد ألزئبقيك
Fluka (Germany)	HCl حامض الهيدروكلوريك
Fluka (Germany)	Absolute Ethanol كحول الاثيلي المطلق
Fluka (Germany)	Sulfuric acid حامض الكبريتيك المركز
Fluka (Germany)	Potassium iodide يوديد البوتاسيوم
Fluka (Germany)	Potassium hydroxide هيدروكسيد البوتاسيوم
Fluka (Germany)	pharmoldehied الفورمالديهايد
Fluka (Germany)	α – naphthol إلفا- نافثول
Fluka (Germany)	Calsium chioride كلوريد الكالسيوم
Fluka (Germany)	Sadium chloride كلوريد الصوديوم
Fluka (Germany)	Lactic Acide حامض اللاكتيك
Fluka (Germany)	Acetone الأسيتون
Fluka (Germany)	Sodium tacastan تنسكنات الصوديوم
Fluka (Germany)	Phenol crystals الفينول
Fluka (Germany)	Phosphor molbied مولبيدات الفسفور

Fluka (Germany)	Phosphoric acide حامض الفسفوريك
Fluka (Germany)	Magnesium sulfates كبريتات المغنيسبوم
Fluka (Germany)	Potasiume phosphate فوسفات البوتاسيوم
Fluka (Germany)	Ammonium sulfites كبريتات الامونيوم
Fluka (Germany)	سكر الكلكوز –سكر المالتوز –سكر كالكتوز –سكر السكروز –سكر اللاكتوز Glucose-Maltose-Sucrose-Galactose-Lactose
Fluka (Germany)	DMSO ثنائي مثيل السيلفوكسايد
Fluka (Germany)	Methyl blue صبغه المثيل الأزرق
Fluka (Germany)	peptone البيتون
Fluka (Germany)	Glycerol الكلسرين أو الكلسترول
Fluka (Germany)	Sodium citrate سترات الصوديوم
Fluka (Germany)	كاربونات الصوديوم المائية Monohydrate Sodium carbonate
Fluka (Germany)	Cupric sulfate كبريتات ألنحاسيك
Fluka (Germany)	Agar-Agar أكار-اكار
Fluka (Germany)	محلول دارئ الفوسفات الملحي phosphate buffer saline (PBS)
معمل ادوية سامراء (العراق)	Nystatin النستاتين
معمل ادوية سامراء (العراق)	Ketconazole كيتوكونازول
معمل ادوية سامراء (العراق)	Fluconozole الفلاكونزول
معمل ادوية سامراء (العراق)	Chloramphenicol كلورامفينكول

3-1-3 المحاليل المحضرة في المختبر

1-3-1-3 محلول صبغة اللاكتوفينول Lactophenol Blue Stain Solution

اتبعت طريقه (1971, Booth) في مزج محلول صبغه الاكتوفينول الزرقاء

2-3-1-3 محلول دارى الفوسفات الملحي Phosphate Buffer Saline(PBS)

حضر المحلول كما موجود في Metcalf و آخرون (1986) ،باذبة 0.144 غرام فوسفات البوتاسيوم ،9غرام كلوريد الصوديوم ،0.795 غرام فوسفات الصوديوم الثنائية ،في 1000مل ماء مقطر، بعدها عدل الرقم الهيدروجيني عند 7.2 وعقم بالموصدة وحفظ بالثلاجة بحرارة 4مْ لحين استعمالها في دراسة قابليه التصاق أنواع المبيضات بالخلايا الطلائيه للفم.

3-3-1-3 محلول الملح الفسيولوجي Physiological Saline Solution

حضر بإذابة 8.5 غرام من كلوريد الصوديوم (NaCl) في لتر من الماء المقطر وعدل الرقم الهيدروجيني عند7 , وعقم المحلول بالمؤصدة وحفظ في الثلاجة عند 4 م° لحين استعمالها ,استخدم هذا المحلول في حفظ المسحات و في تجربة تقدير فعالية إنزيم Phospholipase الفسفولايبيز(Abu-Elteen وآخرون ,2001).

4-3-1-3 محلول السكريات الخزنية Sugar Stock Solution

حضرت محاليل السكريات (سكروز ، كلوكوز ، مالتوز ، لاكتوز ، كالكتوز) بتركيز 20% في الماء المقطر وعقمت بترشيحها باستخدام اوراق ترشيح قطر فتحاتها 0.22 مايكرو ، حفظت في الثلاجة بحرارة 4 م° لحين استعمالها , استخدم في تشخيص أنواع المبيضات(Rose وHarsion, 1969).

5-3-1-3 كاشف الفينول الأحمر Phenol Red Iducater

حضر باذابة 0.1 غرام من مسحوق الفينول الأحمر في 28 مل من هيدروكسيد الصوديوم0.01 عياري وأكمل الحجم إلى 250 مل بالماء المقطر وبذلك أصبح التركيز 4%(Rose وHarsion, 1969).

6-3-1-3 كاشف بندكت Benedict Iducater

أذيب 1.27غرام من سترات الصوديوم، و100غرام من كاربونات الصوديوم المائية في 800 مليلتر من الماء المقطر، رشح المحلول ويضاف محلول كبريتات ألنحاسيك المحضر من إذابة 17.3غرام

من كبريتات ألنحاسيك في 100مل من الماء المقطر، أكمل الحجم إلى 1000مل من الماء المقطر (Harborn, 1984) .

7-3-1-3 كاشف فولن Folin reagent

حضر الكاشف كما موجود في Gayon (1972) ، وذلك بمزج 100 غرام تنسكات الصوديوم ، 750 مل ماء مقطر ،20 غرام موليبدات الفسفور ، 50 غرام حامض الفسفوريك85% ، وتُرك الخليط مدة ساعتين في درجه الغليان ثم بُرّد وأكمل الحجم إلى 1000 مل بالماء المقطر.

5-3-1-3 كاشف ماركس Marqus reagent

حُضّركما موجود في Harborne(1984) ، بمزج 1 مل من الفورمالديهايد مع 10 مل من حامض الكبريتيك المركز. وتكون النتيجة ألموجبه ظهور عكوره.

6-3-1-3 كاشف ماير Mayer reagent

حُضّركما موجود في Harborne(1984) ، وذلك :-

a- بإضافة 1.36 غم من كلوريد ألزئبقوز HgCl2 في 60 مل من ألماء ألمقطر .

b- بإذابة 5 غم من يوديد ألبوتاسيوم في 10 مل من الماء ألمقطر .

تم مزج ألمحلولين (a) و (b) وأكمل الحجم إلى 100 مل باستخدام ألماء ألمقطر,وتكون النتيجة ألموجبه ظهور راسب اوعكوره.

4-1-3 الأوساط الزراعية ألمستخدمه

1-4-1-3 وسط مسحوق الذرة (CMA)الصلب Corn (Maize)Meal Ager

اتبعت طريقة (Booth ,1971) وذلك بوضع 30 غرام من طحين ألذره في الماء المقطر في دورق زجاجي وسخن في حمام مائي حتى الغليان , حرك لمده ساعة وبعدها رشح بواسطة قطع شاش مكون من طبقتين وبعدها تم أضافه 20 غرام أكار وكمل الحجم إلى 1000 مل من الماء المقطر، بعدها عقم بالموصدة بدرجة حرارة 121مْ تحت ضغط 1 جو لمدة 20 دقيقة .

2-4-1-3 وسط سكروز السائل Sabouraud Sucrose Broth (SSB)

حضر الوسط بإتباع طريقة (Booth,1971) وذلك باذابة 40 غرام ببتون مع 10 غرام سكر االسكروز في 1000 مل من الماء المقطر في حمام مائي حتى الغليان ,عقم بالموصدة .

3-4-1-3 وسط سابرو يد دكستروز الصلب مع الكلورامفينيكول Sabouraud Dextrose Ager Chloramphenicol(SDAC)

حُضّر الوسط بإذابة 65 غم من مسحوق أكار سابرويد دكستروز في 1 لتر من الماء المقطر ثم أضيف إليه 0.05 غم من المضاد البكتيري الكلورامفينيكول ، واستخدم هذا الوسط لعزل الفطريات الجلدية وتشخيصها (Emmons وآخرون ,1977) .

4-4-1-3 وسط تخمر السكريات Sugar Fermentation Medium(SFM)

حضر الوسط على حسب طريقه (Rose و Harison,1969) ، وذلك باذابة 10غرام الببتون ، 5غرام كلوريد الصوديوم، 5غرام خلاصه الخميرة، في 1000مل من الماء المقطر ,تم أضافة كاشف الفينول الأحمرPhenol red إلى إن تغير لون الوسط الى الأحمر,وعقم بالموصدة .

5-4-1-3 وسط تمثيل السكريات :-Sugar Assimilation Medium(SAM)

اتبعت طريقة (Refai وآخرون,1969) اذ تم إذابة 0.5غرام كبريتات المغنيسيوم ، 1غرام فوسفات البوتاسيوم ، 5غرام كبريتات الامونيوم ، 20غرام أكار في 1000مل ماء مقطر , وعقم الوسط بالموصدة , وحفظ الوسط في الثلاجة .

6-4-1-3 وسط اكار السابر ويد الحاوي على مح البيض Sabouraud Egg yolk Agar Medium(SEAM)

حضر الوسط بإتباع طريقة (Abu-Elteen وآخرون,2001) ، وذلك بمزج 6.5%(وزن /حجم) وسط السابرويد أكار(SDA)، 5.84%(وزن/حجم) كلوريد الصوديوم، 0.55%(وزن/حجم) كلوريد الكالسيوم، وبعدها يبرد الوسط بعد تعقيمة بالموصدة ، واضافة مح البيض(Egg yolk) بمقدار8% (حجم / حجم) .

3- 2 العزلات الفطرية Isolation of Candidasis

تم الحصول على (97) عينة بوساطة مسحات قطنية Swabs من حالات سريرية مرضية لأشخاص مصابين بداء المبيضات, شملت العينات مناطق الجسم المختلفة منها المهبل والفم والإذن الوسطى و الجلد والاظافرو الإدرار,أخذت النماذج من مستشفى بعقوبة التعليمي العام ومستشفى البتول

للولادة والطفل و المركز الصحي في كنعان من تاريخ 18-تموز-2010 والى غاية 3-شباط-2011 , وضعت المسحات في أنابيب اختبار معقمة وحاوية على محلول الملح الفسيولوجي, حفظت العينات في الثلاجة لحين نقلها إلى المختبر لغرض فحصها وتشخيصها.

3-2-1الفحص المباشر Direct Examination

تم فحص العينة بصوره مباشرة وذلك بوضع المسحة في المحلول الفسلجي ورجـها جيداً ثم اخذت قطرة من العالق ووضعت على شريحة زجاجية نظيفة ووضع عليها غطـاء الشريحة وفحصت تحت المجهر الضوئي(X100 ، X40) لملاحظة خلايا الخمائر والخيوط الفطرية الكاذبة, كما صبغت شريحة زجاجية ثانية بعد تثبيتها بصبغة كرام لملاحظة خلايا الخمائر الموجبة لهذه الصبغة(Collee وآخرون, 1996 و Kwon- ChungوBennett ,1992). وتم قياس حساسية الفحص المباشر من خلال مقارنة نتائج الفحص المباشر بنتائج الزرع ألمختبري (مجيد، 2004).وحسب المعادلة التاليه :-

$$\text{الحساسية} = \frac{\text{عدد الحالات الموجبة}}{\text{عدد الحالات السالبة الكاذبة} + \text{عدد الحالات الموجبة}} \times 100$$

3-2-2 زراعة النماذج على الأوساط الزرعية

زرعت المسحات على وسط السابر ويد الصلب في إطباق بلاستيكية ، وحضنت الإطباق المزروعة بدرجة حرارة تتراوح بين (25-30) م ° لمدة (2-4) أيام, إثناء فترة الحضن تم ملاحظة الصفات الشكلية مستعمرات الخميرة والمتضمنة لون ، قوام ، شكل المستعمرة من جهتي الطبق.

3-2-3 صبغ المسحات Staining of the Smears

اخذ جزء من المستعمرة بوساطة الناقل (Loop) ومزج مع قطرة من صبغة اللاكتوفينول الزرقاء لملاحظة الخيوط الفطرية والابواغ العملاقة وغطيت بغطاء الشريحــة(Cover Slipe) وتم فحصها. واخذت مسحة ثانية على شريحة زجاجية، ثبتت على لهب النار وصبغت بصبغة كرام لملاحظة التبرعم.

3-3 الاختبارات الزرعيه والكيموحيويه لتشخيص المبيضات

1-3-3 اختبار تكوين أنبوب الانبات Germ Tube Formation

اتبعت طريقة (1997,AL-Hamadani) وذلك بأخذ حجم 2 مل من بياض البيض ووضعه في أنابيب اختبار معقمة ثم لقحت الأنابيب بجزء من مستعمرة نامية على وسط السابرويد دكستروز وحضنت بحرارة 30 م° لمدة 2-3 ساعة . ثم أخذت قطرة ووضعت على شريحة زجاجية وفحصت تحت المجهر الضوئي لملاحظة تكوين أنبوب الإنبات .

2-3-3 تكوين الابواغ المندثرة Chlamydospores formation

يعد هذا الاختبار من الصفات التشخيصية المميزة للمبيضات حيث خطط وسط خلاصة الذرة (corn meal agar) بثلاثة خطوط متوازية طولها 10 مليمتر بزاوية 45 درجة ، ثم لقحت الخميرة المراد تشخيصها ووضع غطاء الشريحة معقم على سطح الوسط ،حضنت الإطباق بدرجة 37 م° لمدة 48 ساعة،بعدها فحصت بالمجهر لملاحظة الابواغ البلاستولية (blastoconidia) ،الكلاميدية (chlamydospore) فضلاعن الخيوط الفطرية الكاذبة (Konemam و آخرون,1979).

3-3-3 اختبار النمو السطحي Surface Growth

أُجري هذا الاختبار بتلقيح أنابيب اختبار نظيفة حاوية وسط السابرويد سكروز السائل(SSB) بجزء من مستعمرة الخميرة وحضنت الإطباق بدرجة حرارة 25-30 م° لمدّة 24 ساعة ، وأُستخدم هذا الاختبار لملاحظة النمو السطحي (1970,VanDerWaltt).

4-3-3 القابلية في تمثيل السكريات Sugar Assimilation

اتبعت طريقة Refai وآخرون (1969) بعد تحضر وسط تمثيل السكريات كما في الفقرة(3-1-4-5) تم صبة في إطباق بلاستيكية, وبعد تصلبة زرع علية بحجم 1مل من محلول الخميرة بعمر 24-48 ساعة بنشرها بقضيب زجاجي . تم عمل حفر بقطر 6 ملمترفي الوسط بعد تصلبه, واضافه المحاليل السكريات الخزينة المحضرة في الفقرة (3-1-3-4) ,وحضنت بحرارة 30 م° لمدة 2-4 يوم ، وتمت ملاحظة وجود أو عدم وجود نمو حميري في الحفر .

5-3-3 القابلية في تخمير السكريات Sugar Fermentation

أجريت التجربة وفقا لـ Lodder (1974) وذلك بإضافة 2 مل من وسط تخمر السكريات إلى انابيب اختبار حاوية على أنبوب درهم (Durham tube) بوضع مقلوب واضيفت لها (2) مل من محلول السكر الخزين للسكريات(سكروز، كلوكوز ، مالتوز ، لاكتوز، كالكتوز) وأضيفت قطرات من احمر الفينول Phenol red إلى حين تغير لون الوسط إلى الأحمر ثم لقحت الأنابيب بعالق الخميرة وحضنت بحرارة30 م°. وتمت متابعة النتائج يوميا ولمدة 10 أيام وملاحظة تغير اللون الأحمر الى الاصفر وتكون الغاز في أنابيب درهم.

4-3 دراسة بعض عوامل الضراوة لأنواع المبيضات

تم تقدير بعض عوامل الضراوة (ألقدرة الامراضيه) Virulence factor لجنس المبيضات ومنها:

1-4-3 تقدير فعالية إنزيم الفوسفولايبيرPhospholipase assay

استخدمت طريقة Abu-Elteen وآخرون (2001) إذ حضر لقاح لكل من *Candida albicans* و*C.glubrates* و *C.tropicalis* و *C.krusie* بعمر 18 ساعة ناميا على وسط السابر ويد الصلب وتم نقل جزء من المستعمرة ووضعها في 5مل من المحلول الملحي المعقم ، تم ضبط عدد الخلايا إلى 10^6 خلية / مل باستخدام عداد كريات الدم Haemocytometric Counter ، اخذ من العالق 10 مايكروليتر وزرع على وسط أكار السابرويد الحاوي على مح البيض(صفار البيض)Egg Yalk ، ثم حضنت الاطباق بحرارة 37°م لمدة 4 أيام, وبعدها تم قياس قطر المستعمرة وقطر منطقة الترسب (precipitation zone) لاحتساب فعالية الإنزيم (Pz value) وهي النسبة بين قطر المستعمرة وقطر منطقة الترسب .

2-4-3 تقدير إليه الالتصاق Adherence assay

استخدمت طريقة Abu-Elteen (2000) , إذ تم تحضير الخلايا الطلائية لبطانة الفم لشخص سليم وذلك بأخذ مسحة بلطف من الخلايا الطلائية لبطانه فمه باستخدام مسحات قطنية (Cotton Swabs) وضعت المسحة في أنبوب زجاجي حاوٍ على 20مل من المحلول الفوسفاتي الملحي (PBS) وتم طرده مركزياً بسرعة 250دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق ،وبعد غسلها ثلاث مرات باستخدام 20 مل من PBS تم تعليق الخلايا الطلائية في 4 مل من PBS وتم الاحتساب تركيز الخلايا الطلائيه بأستخدام haemocytometeric Counter وضبط تركيزها إلى $2x10^5$ خلية/ مل ,اخذ 0.5 مليلتر من عالق

الخميرة الحاوي على $5x10^6$ خلية وتم حضنها مع 0.5 مل من عالق الخلايا الطلائيه لمدة 90 دقيقة في حرارة 37 م° في حمام مائي هزاز وتم إجراء مكررين لكل عينة وفحص الالتصاق باستخدام المجهر.

5-3 اختبار الحساسية الدوائية للمضادات الفطرية اتجاه أنواع المبيضات

تمت دراسة تأثير المضادات الفطرية(النستاتين Nystatinوالكيتونزول Ketocanazole والفلاكونزول Flucanazole) في أنواع المبيضات *Candida spp* اختيرت عشوائيا من العزلات التي شملتها الدراسة لإيجاد التركيز المثبط الأدنى(Minimal inhibitory concentration(MIC والتركيزالقاتل الأدنى (Minimal Fungicidal Concentration(MFC باستخدام وسط السابرويد السائل طريقة التخفيف Broth dilution method وفقا لـ Shadomy وآخرون (1985) وكما يأتي:-

1- تحضير اللقاح Preparation of inoculum

حضر اللقاح من مزروع اربعة انواع من *Candida spp* بعمر 24 ساعة نامٍ على وسط سابرويد دكستروزالصلب(SDA) ومنه حضر لقاح بعدد خلايا 10^5 خلية\ مل.

2- تحضير محاليل المضادات الفطرية

تم استخدام المضادات الفطرية بشكل مسحوق نقي وحضرت بإذابة 0.01 غرام من المضاد الفطري وتم إذابته في 100 مل من المذيب العضوي ثنائي مثيل السيلفوكسايد (Dimethyl Sulphoxide) وحضرت منه التخافيف المطلوبة .

3- تحضير التركيز المثبط الادنى(Minimal inhibitory concentration(MIC والتركيز القاتل الأدنى **(**(Minimal Fungicidal Concentration(MFC)

تم تحضير سلسلة من التراكيز المضاعفة للمضاد الفطري 0.05-50مايكروغرام / مل . وذلك بعد تحضير التركيز الأصلي للمضاد 100 مايكروغرام /مل حيث تم اخذ 12 أنبوب يحتوى كل منها على 2مل من وسط سابرو يد سكروزالسائل SSB وأضيف 2 مل من المضاد الأصلي الى الأنبوب الاول للحصول على تركيز 50 ميكروغرام/مل ومنه حضرت باقي التراكيز بطريقة التخفيف المضاعفة ,فضلاً عن ترك أنبوب السيطرة الموجبة (بدون إضافة مضاد) وسيطرة سالبة (بدون لقاح) .

لقح كل أنبوب بـ0.05 مل من عالق العزلة ,ثم حضنت الأنابيب بدرجة 30° م لمدة 48 ساعة ,مزجت الأنابيب ولوحظ النمو وذلك بمقارنة الأنابيب مع أنبوب السيطرة , وكانت قيم MIC هو التركيز الاوطأ الذي لم يظهر فيه النمو .

حددت قيمة MFC من خلال زرع 0.01 مل من كل أنبوب لم يظهر فيه نمو وأنبوب السيطرة ويزرع على وسط SDA خالٍ من المضاد الفطري، وبعد أن حضنت الاطباق بحرارة 30 م° لمدة لاتقل عن 48 ساعة، تم الفحص بعد ظهور النمو في أنبوب السيطرة . اذ مثل MFC أوطأ تركيز للمضاد الفطري الذي يعطي نتيجة سالبة بعد الزرع الثانوي .

6-3 النباتات المستخدمة

استخدمت الاوراق من نبات الزعتر *Thymus vulgaris* الذي يعود الى العائلة الشفوية (Labiatae Lamiaceae) واستخدمت الأوراق والإزهار من نبات النعناع *Mentha piperita* العائد الى نفس العائلة .
تم اعداد الاوراق والازهار بعد جمعها اذ جففت عند درجة حرارة الغرفة تحت تيار هوائي ، طحنت العينات باستخدام طاحونة كهربائية للحصول على مسحوق ناعم منها ، الذي حفظ في قناني زجاجية مغلقة ونظيفة للاستخدام في تحضير المستخلصات .

7-3 طرائق تحضير المستخلصات النباتية

تم الحصول على أربعة أنواع من المستخلصات النباتية لنباتي الزعتر والنعناع وهي المستخلص المائي الحار والبارد والمستخلص الكحولي والمستخلص الاسيتوني, وكانت طرائق الاستخلاص المتبعة كما يلي :

1-7-3 المستخلص المائي البارد

اتبعت طريقة Parekh وChanda (2007) وذلك بوزن 10 غم من المسحوق النباتي ووضعه في دورق زجاجي نظيف ليضاف له 100 مل من الماء المقطر ، ثم وضع في حاضنة هزازة لمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37ْم ، ثم رشح المزيج بوساطة الشاش في أنابيب زجاجية ونبذت الأنابيب في جهز النبذ المركزي (Centrifuge) بسرعة 5000 دورة / دقيقة لمدة 10 دقائق ثم رشح الرائق بوساطة أوراق الترشيح ، بعدها بخر الراشح في الفرن (Oven) بدرجه حراره40 م° للحصول على المسحوق الجاف للمستخلص الذي وضع في أنبوبة محكمة الغلق ومعتمة،وحفظ في المجمدة بدرجة حرارة - 20 م° لحين الاستعمال ، كررت العملية عدة مرات لغرض الحصول على كمية كافية من المستخلص .

3-7-2 المستخلص المائي الحار

اتبعت طريقة El-Fallalو El-Kattan (1997) وذلك بوزن 10غم من المسحوق النباتي ووضع في بيكر، وأضيف له 100 مل من الماء المقطر المغلي ، ووضع بعدها في الحاضنة الهزازة في درجة حرارة 28ْم لمدة 30 دقيقة بعدها رشح المزيج باستعمال الشاش الطبي ، ثم وزع الراشح في أنابيب جهاز النبذ المركزي وبسرعة 3000 دورة / دقيقة ولمدة 10 دقائق ثم جمع الراشح ووضع في أطباق ذات مساحة سطحية كبيرة وجفف الماء في الفرن (Oven) على درجه حراره70مº ألي أن تبخر الماء كليا . وحصل على مسحوق من المستخلص المائي ، ووضعت كل عينة في أنابيب زجاجية محكمة الغلق ، وبعد تعليمها حفظت في المجمده بدرجة حرارة 20-م لحين الاستعمال في الاختبارات الكيمائية .

3-7-3 المستخلص الكحولي

أتبعت طريقة Shtayeh و Abu Ghadeib (1999) وذلك بوزن 10غم من المسحوق النباتي ووضع في دورق زجاجي ثم أضيف له 100 مل من الكحول الأثيلي بتركيز70%، ووضع بعدها المزيج لمدة 24 ساعة في الحاضنة الهزازة في درجة حرارة 35ْم بعدها رشح المزيج بأستعمال الشاش الطبي ، ثم وزع الراشح في أنابيب جهاز النبذ المركزي وبسرعة 3000 دورة/الدقيقة ولمدة 10 دقائق ثم جمع الراشح ووضع في أطباق ذات مساحة سطحية كبيرة وجفف الكحول في الفرن(Oven)بدرجه حرارة 60 مº إلى إن تبخر الكحول كليا . وحصل على مسحوق من المستخلص الكحولي،ووضعت كل عينة في أنابيب زجاجية محكمة الغلق ، ثم خزنت في المجمدة بدرجة حرارة – 20 م º لحين الاستعمال ، كررت العملية عدة مرات لغرض الحصول على كمية كافية من المستخلص.

3-7-4 المستخلص الاسيتوني

اتبعت نفس طريقه تحضير المستخلص الكحولي مع استبدال الكحول الاثيلي بالاسيتون.

3-7-5 تحضير التراكيز المستخدمة في الاختبارات الحيوية

حضرت تراكيز الاختبارات الميكروبية وذلك باذابه 10 غرام من مسحوق المستخلص النباتي في 10 مل ماء مقطر ، وباستخدام قانون التخفيف العام $C_1V_1=C_2V_2$ حضرت التراكيز20 و40 و60 و80و100 ملغرام / مل وعقم باستخدام المرشحات الدقيقة (Millipore Filter) ذات ثقوب 0.22 مايكروميتر

3-8 تقدير السمية الخلوية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع

قدرت السمــية الخلويــة Cellulas toxicity للمستخلصات النباتية الأربعة بحسب طريقه Xin-guo وUrsella,1994) كالأتي:-

وضع 0.8 مل من كل مستخلص في أنبوبة اختبار معقمة ونظيفة وأضيف له 0.2 مل من خلايا الدم الحمرللانسان (Red Blood Cells) ليصبح الحجم النهائي 1 مل ثم حضن بالحاضنة بعد رجه قليلا لمدة 30 دقيقة وبدرجة حرارة 37 مْ ثم اجري بعد ذلك النبذ المركزي باستخدام جهاز Universal Centrifuge ولمدة 5 دقائق بمعدل 1000دورة /دقيقة ولوحظ بعدها التحلل الدموي Hemolysis واستخدمت معاملة سيطرة (أنبوبة اختبار تحتوي دماً فقط) لملاحظة الفرق في التحلل الدموي.

3-9 تقدير النسبة المئوية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع

قدرت النسب المئوية للمستخلصات النباتية المحضرة , حسب طريقه (البالاني , 2003) وكالآتي :

$$\text{النسبة المؤية للمستخلص} = \frac{\text{وزن المستخلص}}{\text{وزن المسحوق النباتي}} \times 100$$

3-10 ألكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع

أجريت الكثير من الكشوفات النوعية وذلك للتعرف على المكونات الكيميائية الأساسية أو المركبات الفعالة الموجودة في هذه المستخلصات وكانت كالآتي :-

3-10 -1 ألكشف عن القلويدات Alkaloids) (1984,Harborne

تم الكشف عن القلويدات باستعمال كاشف ماركس Marqus reagent و كاشف ماير Mayer reagent .

3-10-2 ألكشف عن ألتانينات (ألعفصيات) Tannins

1- كشف خلات ألرصاص Lead acetate test

حُضّر ألمحلول بإذابة 1 غم من خلات ألرصاص في 100 مل من ألماء ألمقطر ثم أضيفت عدة قطرات منه إلى أنبوبة اختبار تحوي 0.5 مل من ألمستخلص . فكان ظهور راسب أبيض هلامي ألقوام دليلاً على وجود التانينات (Ahmed وآخرون ,1989) .

2- كشف كلوريد ألحديديك Ferric chloride test

أضيفت عدة قطرات من كلوريد الحديديك $FeCl_3$ تركيز 1 % إلى أنبوبة اختبار تحوي 0.5 مل من المستخلص . فكان ظهور لون أخضر مزرق دليلاً على وجود التانينات (Adedayo وآخرون 2001,) .

3-10-3 ألكشف عن ألصابونينات Saponins

1- تم تحضير محلول مائي لمسحوق النباتات الجافة ووضعت في أنبوبه اختبار ورُجّت بشده فكان ظهور رغوة كثيفة تبقى لمدة طويلة دليلاً على وجود الصابونينات (1984, Harborne)

2- أضيف 3 مل من المستخلص إلى 2 مل من كلوريد الزئبقيك $HgCl_3$ بتركيز 1 % . فكان ظهور الراسب الأبيض دليلاً على وجود الصابونينات (1991,Al-Khazragi) .

4-10-3 ألكشف عن ألكَلايكو سيدات Glycosides

وضع 1 مل من المستخلص النباتي في أنبوبة اختبار وأضيف له 2 مل من كاشف بنيديكت المحضر سابقا، ثم نقلت إلى حمام مائي مغلي لمدة (5) دقائق، واستدل على ايجابية الفحص من خلال ظهور اللون الأحمر (1973, Harborne).

5-10-3 ألكشف عن ألراتنجات Resins

مُزج 1 غم من المسحوق النباتي الجاف مع 10 مل من الكحول الأثيلي 95 % وتُرك المحلول لمدة دقيقة واحدة في حمام مائي بدرجة حرارة 100 مْ ، ثم رُشّح المحلول وأضيف إليه 10 مل من محلول مائي لحامض الهيدروكلوريك 4 % واستدل على وجود المواد الراتنجية بظهور العكورة (Shihata 1951,) .

6-10-3 ألكشف عن الفلافونيدات Flavonoids

1- كشف هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي

مُزج 2 مل من المستخلص مع 1 مل من هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي . فيكون ظهور اللون الأصفر دليلاً على وجود الفلافونيدات(Jaffer وآخرون ,1983).

2 - ألكشف عن الفلافونيد والفلافونول

أذيب 1 مل من المستخلص في 1 مل من حامض الكبريتيك المركز. فيكون ظهور اللون الأصفر الداكن دليلاً على الكشف الموجب (1991, Al-Khazragi) .

3-10-7 ألكشف عن الفينولات Phenols

حُضّر كاشف كلوريد الحديديك بإذابة 1 غم من كلوريد الحديديك $FeCl_3$ في 100 مل من الماء المقطر . وقد رُطّبت ورقة ترشيح بالمستخلص النباتي ، ثم أضيفت قطرات من كاشف فولن أو كلوريد الحديديك وتم تعريض الورقة إلى بخار الأمونيا . فكان ظهور اللون الأزرق دليلاً على وجود الفينولات (Adedayo وآخرون ,2001) .

3-10-8 ألكشف عن الكومارينات Coumarins

مُزج 1 غم من المسحوق النباتي الجاف مع 10 مل من الكحول الأثيلي 95 % في أنبوبة اختبار ثم غُطيت الأنبوبة بورقة ترشيح مرطبة بمحلول هيدروكسيد الصوديوم المخفف 5 % ووضعت الأنبوبة في حمام مائي بدرجة الغليان لبضعة دقائق . فكان ظهور اللون الأصفر المخضر عند تعريض ورقة الترشيح للأشعة فوق البنفسجية دليلاً على وجود الكومارين (1984,Harborne) .

3-10-9 ألكشف عن الفيوكومارينات Fuocoumarins

أضيف 1 مل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي 10 % إلى 1 مل من المستخلص, فيكون ظهور اللون الأصفر أو الأصفر المخضر دليلاً على وجود الفوكيومارينات (1984,Harborne).

3-10-10 ألكشف عن الترايتيربينويد Triterpenoids

أضيف 1 مل من حامض الكبريتيك المركز إلى 1 مل من محلول الكلوروفورم ، ثم أضيف المحلول الناتج إلى 2 مل من المستخلص . فكان ظهور اللون الأحمر أو الأرجواني دليلاً على وجود الترايتيربينويد (1984, Harborne) .

3-10-11الكشف عن الزيوت الطيارة (Volatile oils)

أعتمدت طريقة IHP,(1998) ، إذ تم أخذ 10 مل من كل من المستخلصين النباتيين ورشحت بعد ذلك، وشبعت بها أوراق الترشيح وعرضت إلى مصدر الأشعة فوق البنفسجية ، دل ظهور اللون الوردي البراق على وجود الزيوت الطيارة .

12-10-3 قياس الأس الهيدروجيني pH determination

تم قياس الأس الهيدروجيني للمستخلص النباتي بعد عمليه التجفيف والاذابه .

11-3اختبار الفاعلية التثبيطية للمستخلصات النباتية في نمو *Candida spp*

تم التأكد من عدم تلوث المستخلص النباتي وذلك بزراعه 0.01مل منه في وسط SDACوحضن في الحاضنة لمده 3-7 أيام, أتبعت طريقة El-Kady وآخرون (1993)، إذ تم مزج المستخلصات النباتية المجففة مع الوسط ألزرعي سابرويد دكستروزأكار SDA الذائب والمبرد إلى درجة 50 مْ بتركيز (20,40,60,80,100) ملغم / مل وبمعدل مكررين لكل تركيز ، وبعد تصلب الوسط ألزرعي تم وضع قرص بقطر 6 ملم من مستعمرة الخميرة مأخوذة من مستعمرة الفطريات النامية على وسط SDA لمده 7 أيام حيث وضع القرص الفطري في مركز الطبق , وتم استعمال نوعين من المقارنة ، مقارنة موجبة وفيها تمت إضافة المضاد الفطري Nystatine بتركيز 2 ملغم / مل إلى طبق يحتوي وسط السابرويد الصلب (SDA) ، ومقارنة سالبة تضمنت طبق يحتوي الوسط ألزرعي من دون إضافة أي مادة ، وتم زرع الأطباق جميعها بنفس الفطر , وحُضّنت الأطباق بدرجة حرارة 28 – 30 مْ ولمدة أسبوع ، وتم قياس قطر المستعمرة النامية (معدل قطرين متعامدين) وسُجّلت النتائج وحُسبت نسبة التثبيط باستخدام المعادلة الآتية :-

$$\text{نسبة التثبيط} = \frac{\text{معدل قطر الفطر في اطباق المقارنة} - \text{معدل قطر الفطر في اطباق المعاملة}}{\text{معدل قطر الفطر في اطباق المقارنة}} \times 100$$

12-3 التحليل الإحصائي

حللت نتائج التجربة حسب البرنامج الإحصائي (SPSS) وفق نظام التصميم العشوائي CRD بواقع2×4×7×4×2 لاستخراج اقل فرق معنوي بين المعاملات LSD عند مستوى احتمالية 0.01 (الراوي , 1984).

4- النتائج والمناقشة RESULTS AND DISCUSSION

1-4 نتائج فحص العينات

أظهرالجدول (3) نتائج الفحص ألمجهري المباشر والزرع على وسط دكستروزسابرويد الصلب مع الكلورامفينيكول (Sabouraud Dextrose Ager Chloramphenicol(SDAC سبعة وتسعين نموذجا مسحات فموية و الجلد و الإدرار ومسحات مهبلية و الإذن الوسطى و الأظافر مصابين بداء المبيضات , وقد تبين إن40 مسحه موجبة بالفحص ألمجهري المباشر والزرع أي بنسبة 41.24% , في حين 35 مسحه موجبة بالزرع وسالبة بالفحص ألمجهري بنسبة 36.08% وكذلك كانت 10مسحات موجبة بالفحص ألمجهري وسالبة بالزرع بنسبة10.30% , إما مجمل المسحات السالبة بكلا الفحصين فكانت 12 مسحه بنسبة 12.38% , ويعزا ظهور النتائج السالبة بالفحص ألمجهري المباشر والزرع إلى عدم كفاية العينة التي تم جمعها أو قد يكون المسبب غير الفطريات (1996, Milne),أو يكون سببه إلى استعمال لعلاجات موضعية عشوائية بدون استشارة الطبيب المختص وذلك بسبب الانزعاج الذي تسببه هذه الإصابة (Collee وآخرون,1996).

جدول(3)نتائج الفحص ألمجهري المباشر والزرع على وسط SDAC لـ*Candida spp*

نوع الفحص		عدد العينات	االنسبه المئوية%
ألمجهري المباشر	الزرع على وسطSDAC		
+	+	40	41.24
_	+	35	36.08
+	_	10	10.30
_	_	12	12.38
العدد الكلي للعينات		97	100

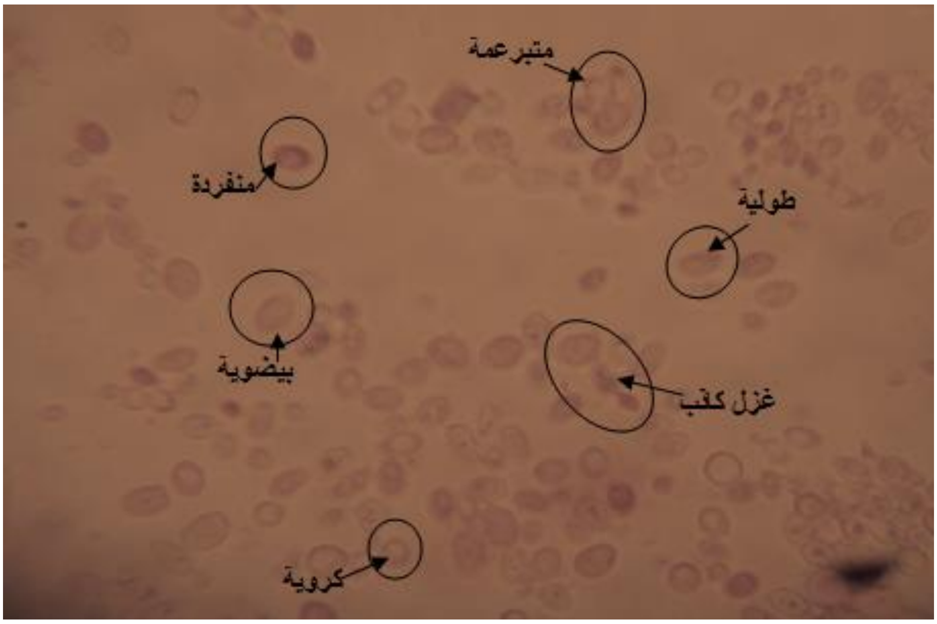
+: لوحظ وجود خميره *Candida spp*　　_ : لم يلاحظ وجود خميره *Candida spp*

وتتوافق النتائج ألموجبة بالزرع (75 حاله) وبنسبة تقدر 77.32 %مع ما توصل إليه Gravine وجماعتة (2007) من إن نسبة الاصابة بداء المبيضات 69.35 % المعزولة من إصابات فموية لأطفال مصابين بالسرطان , ومع ما أشارت إليه الصادق (2006) إلى إن الاصابة بداء المبيضات كانت 66.6 % وكذلك ما ذكره Al-Albiad(2004) الذي ذكر بان نسبه الاصابة لأشخاص مصابين بالسرطان 76.6% ويعزا سبب هذه الاختلافات في النتائج إلى المواقع الجغرافية وطرائق اخذ العينات (Campisicوآخرون ,2002).

وبينت نتائج الدراسة كذلك بان طريقة الفحص المباشر غير معبرة عن الوجود الفعلي لخميرة المبيضات عند الأشخاص الذين يعانون من أعراض هذا المرض إذْ بلغت نسبة وجود الخميرة عند الفحص المباشر 51.54% في حين تغيرت النسبة لتصل إلى 77.32% عند إجراء الزرع في الوسط الصلب إذْ بلغت حساسية الفحص المباشر نسبه 58.8% مقارنة بنتائج الزرع ألمختبري , تتفق هذه النتائج كذلك مع ما توصل إليه الصادق (2006) بوجود اختلاف بين نتائج الفحص ألمجهري المباشر والزرع في إصابات السلاف ألفمي , كذلك ما توصل إليه مجيد في 2004والذي أشار إلى عجز الفحص المباشر في اكتشاف حالات الاصابه بداء المبيضات , وأشارت بعض الأبحاث إلى إن سبب الإصابة قد يكون نتيجة الاستخدام المستمر لمضادات الحياة في بعض الحالات المرضية والذي يؤدي إلى قتل البكتريا المضادة لهذه المبيضات (Ollila ,1997).

2-4 الاختبارات الزرعيه والكيميائية لتشخيص المبيضات *Candida spp*

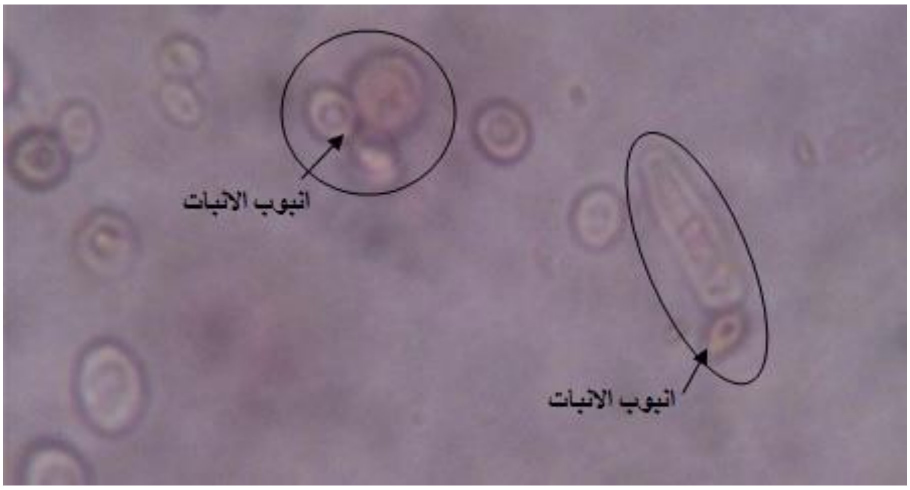
تم تشخيص *Candida spp* وفقا لطريقة Cletusو Jack (1998) , اذ تم التعرف على جنس المبيضات *Candida* بالاعتماد على الصفات المظهرية وبقية الصفات الزراعية والفحوصات الكيموحيوية ، فظهر إفراد هذا الجنس بشكل مستعمرة بيضاء إلى حليبية اللون ملساء لماعة ومحدبة عند تنميتها على وسط دكستروزسابرويد الصلب مع الكلورامفينيكول Sabouraud Dextrose Ager Chloramphenicol(SDAC) لمدّة (3- 7) أيام في درجه حرارة 37 م° ، كما تمّ فحص المستعمرة مجهرياً بعد تصبغيها بصبغة كرام وصبغه الاكتوفينول الزرقاء , لوحظت خلايا كروية الشكل إلى بيضوية أو طولية مفردة ومتبرعمة ووجود غزل فطري كاذب Pseudohyphae أحيانا ,كما في الشكل (9).



شكل(9)المظهر العام لجنس المبيضات *Candida spp* على وسط SDAC(X100)

4-2-1 قابليه *Candida spp* على تكوين أنبوب الإنبات(الأنبوب الجرثومي)

ا ظهرت النتائج الجدول (4) إن النوعين *Candida albicans* و*Candida tropicalis* القابلية على تكوين الأنبوب الجرثومي وعد هذه الاختبار صفه تشخيصيه لهما (Cletusو Jack , 1998) كما في الشكل (10).



شكل (10) تكوين أنبوب الإنبات Germ tube لـ *C.albicans* (X100)

جدول(4) بعض المظاهر البيولوجية والاختبارات الكيموحيوية لأنواع جنس المبيضات المعزولة من مناطق مختلفة

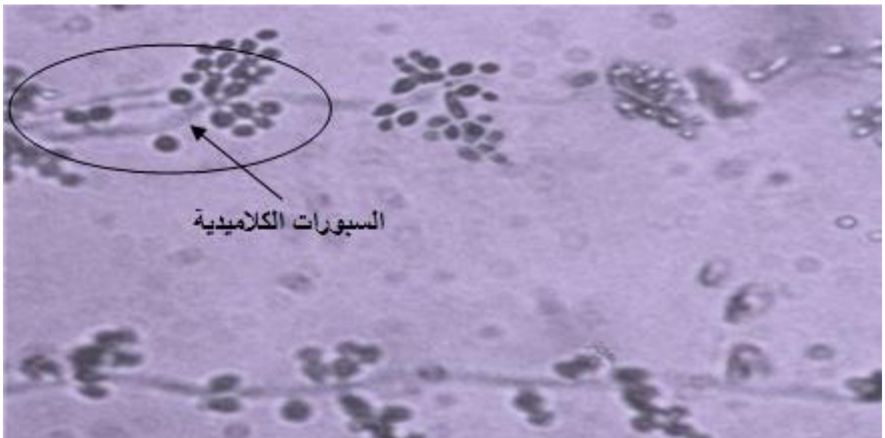
أنواع المبيضات	تكوين أنبوب الإنبات	تكوين الابواغ المنتشرة	خاصية النمو السطحي	قابليه *Candida spp* تخمر السكريات				قابليه *Candida spp* تمثيل السكريات					
				Glucose	Galactose	Sucrose	Maltose	Glucose	Galactose	Sucrose	Maltose	Starch solution	Lactose
C.albicans	+	+	_	+	_	_	+	+	+	v	+	+	_
C.tropicalis	+	_	+	+	+	v	+	+	+	_	v	+	_
C.glabrata	_	+	_	+	_	_	_	+	_	_	_	_	+
C.krusie	_	_	+	+	_	_	_	+	_	_	_	_	_

V : متغيربين ايجابية وسالبية الفحص

+ : النتيجة موجبه الفحص   _ : النتيجة سالبه الفحص

2-2-4 قابلية *Candida spp* على تكوين السبورات الكلاميديه Chlamydospoer

اظهرت النتائج في جدول (4)ان النوعين *C.glubrata* و *C.albicans* ذو مستعمرات كريميه بيضاء اللون ذات مظهر دبق slimy , تأخذ شكل شجري متفرع على الاكار



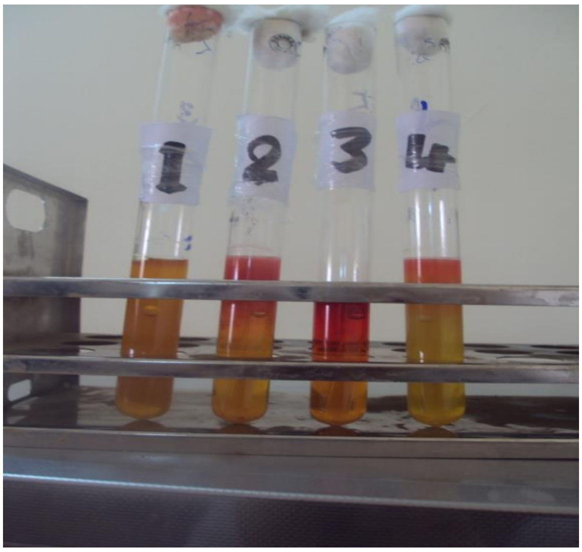
شكل (12) تكوين السبورات الكلاميديه لل *C.albicans* (X100)

3-2-4 قابلية *Candida spp*على النمو السطحي growth surface

ظهرت نتائج الفحص في الجدول (4) قدره *C.tropicalis و C.krusie* على تكوين نمو زاحف نحو الأعلى على جدار أنبوبه الاختبار الحاوية على وسط سابرو يد سكروز السائل SSB.

4-2-4 قابلية *Candida spp* على تخمير وتمثيل السكريات

أظهرت النتائج في جدول (4) لها القابلية ان الانواع الاربعة لجنس المبيضات *C.glubrata* و *C.albicans* و *C.tropicalis* و *C.krusie* على تخمير سكر الكلكوز ، واظهر النوع و *C.tropicalis* *قابلية على تخمر* Galactose لتفريقها عن الانواع الاخرى نتيجة أكسده المصدر الكاربوني وإنتاج غاز في أنبوب درهم وتحول لون الوسط من الأحمر إلى الأصفر ،الشكل (12) .ولتفريق النوع *C.glubrata* عن الانواع الثلاثة الاخرى بقابلية النوع على تمثيل سكر Lactose وذلك بظهور نمو النوع حول الحفر الحاوية على السكر.



شكل(12)أنماط تخمر السكريات لل*C.albicans*

1: Glucose 2: Galactose 3: sucrose 4: Maltose

وتتفق نتائج الفحص المظهري والتصبيغ ونتائج الاختبارات الكيموحيويه مع ما توصل إليه Cletus و Jack (1998) و حوار(2002) ومجيد (2004) والصادق(2006).

اظهر جدول (5)إن خميرة *Candida albicans* هي السائدة عند تشخيص العزلات المرضية اعتماداً على الصفات المزرعية والمهجرية وكذلك الاختبارات الكيموحيويه , و بنسبة 69.3% وتليها *C.tropicales* بنسبه13.3% ثم خميرة *C.glubrata* بنسبه 10.7% إما خميره *C. krusie* بأقل

نسبه6.7% ,إذ اقتربت هذه النتائج مع ما توصل إليه Satana وآخرون (2010) بان نسبة خميرة *C.albicans*المعزولة من التجويف ألفمي لأشخاص يعانون من إصابات فموية تقدر 73.1% و *C.glubrata* بنسبه 13.4% وخميرتي *C.krusie* و*C.tropicles* بنسبه 3% و1.5% على التوالى , وكذلك ماتوصل إليه Gravina وآخرون (2007) إن نسبه *C.albicans* 42.55% وخمائر(*C.glubrata*و *C.krusie* و*C.tropicles*) بنسبة 2.13و 4.26 و12.76 % على التوالي المعزولة من التجويف ألفمي لمرضى مصابين بالسرطان Cancer , أظهرت الصادق (2006) سيادة كبيرة لخميرة المبيضات البيضاء *Candida albicans* حيث بلغت نسبتها 78.7%, تلتها خميرة *C. tropicalis* وبنسبة 13.7%, ثم الخمائر *C.flabrata* و *C. guillermondi* وبنسب 3.7% و 2.5% و1.2% على التوالي .

يعزا تفوق *C.albicans* يعود لامتلاكها العديد من عوامل الضراوة كالشكل الثنائي الذي يمكنها من التحول من شكلها الحميري إلى شكلها الخيطي حيث تبدأ خيوطها بالنمو واستعمار سطح الأغشية المخاطية (Erkose وErturan ,2007)، وكذلك قدرتها على الالتصاق بأغشية الخلايا الطلائية بدرجة عالية مقارنة بالأنواع الأخرى ، وقد يعزى ذلك إلى وجود عدد من المستقبلات السطحية إذْ إنّ لهذه المستقبلات اثرا ومهما في زيادة قدرة خميرة *C.albicans* على الالتصاق بخلايا النسيج ألطلائي لجسم العائل ، فضلاً على قدرتها على إفراز الإنزيمات مثل الإنزيمات الهاضمة للبروتين وأهمها Aspartic Proteinase المسؤول عن تحليل البروتين وبذلك يسرع عملية نفاذ خلايا الخميرة إلى داخل أنسجة المضيف وإحداث الإصابة وكذلك إفرازها إنزيمات الدهون المفسفرة Phospholipase المسؤولة عن تحليل الدهون الفوسفاتية التي تعد المكون الرئيس لغشاء الخلايا (Gary و Kevin , 2000).

جدول (5)إعداد ونسب تواجد أنواع المبيضات *Candida spp* في نماذج الدراسة

أنواع المبيضات	عدد النماذج	النسبة المئوية%
C.albicans	52	69.3
C.tropicales	10	13.3
C.glubrata	8	10.7
C.krusie	5	6.7
المجموع	75	100

3-4 دراسة بعض عوامل ضراوة أنواع المبيضات *Candida spp*

أظهرت نتائج الدراسة بصورة عامة قدرة أنواع المبيضات على إحداث الاصابة, مما تطلب دراسة بعض عوامل الضراوة لها ومنها :-

1-3-4 قابلية *Candida spp* على الالتصاق بخلايا المضيف

أظهرت النتائج في الجدول (6) ان نسبة التصاق خلايا المبيضات بالخلايا الطلائية للفم إذ كانت *C.albicans* بنسبة 17.5% في حين كانت *C.tropicalis* و*C.glabrata* و*C.krusie* بنسبه10 و 7.6 و4 % على التوالي , مع وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمالية 0.01 بين *C.albicans* وبقية الخمائر, بينما لاتوجد فروقات معنوية بين *C.tropicalis* و*C.glabrata* و*C.krusie*, ويتفق مع ما ذكره Klotz في 1992 بان حدوث الالتصاق يحدث بفعل تكوين المبيضات البيضاء طبقة ليفية (Fibrillar layer) مكونة من سكريات متعددة على أسطح خلاياها طور الثبات (Stationary Phase) من النمو , وهذا يقارب مع ماشار إليه Al Abeid وآخرون(2004) بان نسب الالتصاق لخمائر*C.albicans* و*C.glabrata* بنسبة 21.0 و 18.4%, .بينما يختلف مع ما توصل إليه الحجامي (2004) الذي ذكر إن اعلي نسبة للالتصاق كانت 52% واقلها هي 32% لخميرة *C.albicans*.

جدول (6)نسبة الالتصاق أنواع المبيضات بخلايا المضيف

نسبة الالتصاق*	أنواع المبيضات
17.5±4.12	*C.albicans*
10±3.00	*C.tropicalis*
7.6±4.04	*C.glabrata*
4±1.41	*C.krusie*

*تمثل الاعداد معدل المبيضات الملتصقة بالخلايا الطلائيه للفم ∓الخطا القياسي عند LSD=8.3

ويعزا ظهور هذه الاختلافات إلى ألفة خلايا الخميرة للماء (hydrophobicity) ، فإذا كانت الخلايا ذات ألفة قليلة للماء يكون التصاقها اكبر بمقدار الضعف عن الخلايا ذات الفة قليلة للماء ، فضلا عن اثر الشحنة فالخلايا الملتصقة لها شحنة موجبة اكبر بعشرة إضعاف من الخلايا غير الملتصقة (1992,Klotz), كما لوحظ إن الالتصاق خارج الجسم (in vitro) يزداد عند نمو المبيضات البيضاء في أوساط تحوي تراكيز عالية من السكريات ، كالسكروز والكالكتوز (كمصدر كاربوني للنمو) (1984, Doglas و Mc Courtie)

2-3-4 قابلية *Candida spp* على إنتاج إنزيمات المحللة للدهون المفسفرة Phospholipase

دلت النتائج في الجدول(7) على قدره أنواع المبيضات لإنتاج الإنزيمات المحللة أللدهون المفسفرة Phospholipase , إذ أظهرت *C.albicans* اعلي فاعلية لإنتاج الإنزيم *من خلال قياس قطر منطقه الترسيب* Precipitation zone إلى قطر مستعمره المبيضات كانت 0.33 إما خمائر *C.tropicalis* و *C.glabrata* و*C.krusie* كانت 0.29 و0.26 و0.19 مع عدم وجود فروقات معنوية عند مستوى احتماليه 0.01 يعزا السبب إلى إن قابلية عزلات المبيضات لإنتاج هذا الإنزيم وفعاليتة تعتمد عدة عوامل منها فيزياوية متعلقة بدرجات حرارة إنتاج وحفظ الإنزيم , ، ومنها جينية متعلقة بوجود الجينات اللازمة لإنتاج هذا الإنزيم إذ وجد إن إنتاج الإنزيم وفعاليته قد تختلف بين السلالات ضمن النوع الواحد استناداً للتركيب الجيني لهذه السلالات .

جدول(7) قابلية *Candida spp* *على انتاج انزيمات* المحللة أللدهون المفسفرة Phospholipase

أنواع المبيضات	فعاليه الإنزيم PzValue
C.albicans	0.33±6.32
C.tropicalis	0.29±3.60
C.glabrata	0.26±8.50
C.krusie	0.19±2.12

وتتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه Al-Abied وآخرون (2004) بان فاعليه إنتاج إنزيم Phospholipase من قبل *C.albicans* كانت 0.13 -0.21 % , وكذلك مع ما توصل إليه الحجامي (2004) بان فاعليه إنتاج إنزيم Phospholipase من قبل *C.albicans* 0.7-0.8 ، و يعود السبب إلى إن حفظ عزلات خميرة المبيضات عند الحفظ بحرارة - 20 م° و -80 م° أدى فقدان قابليتها على إنتاج هذا الإنزيم, وكذلك أشار Price و آخرون في (1982) إلى إن (30 – 70)% من عزلات المبيضات البيضاء منتجة لهذا الأنزيم بالرغم من اختلاف فعاليته بين هذه السلالات .

4-4 اختبار الحساسية الدوائية للمضادات الفطرية ضد *Candida spp*

أعطت مجموعه الازولات Flucanazole في جدول (8) فاعليه تثبيطية تجاه *C.tropicalis* و *C.albicans* و*C.glubrata* و *C.krusie* حيث كانت 6.25 -12.5 ml/µg على التوالي ، واعطى Ketacanazole فاعلية تثبيطية 12.5-25 ml/µg على التوالى ، واعطى Nystatin فاعليه تثبيطية 12.5-25ml/µg على التوالي ، تتفق هذه النتائج مع ما ذكره Van-den Bossch (1978) من إن لمجموعه االازولات تأثيرين الأول على سايتوكروم p-450 الذي يؤدي إلى تثبيط الاركسيترول الناتج من أزالهmethystrol ∝.14 والتاثير الثاني الذي ينتج من تداخل المباشر للمضاد الفطري مع دهون الغشاء التي تقود الى تحطيم الغشاء , وكذلك Ingroff وآخرون (1999) من إن مجموعه البولينات ومنها Nystatin ذات التأثير الواسع عند اتحادها مع السيترولات stroles في غشاء الخلية , وبالتالي يؤدي إلى تسرب مكونات الخلية المهمة وموتها , وكذلك تتفق مع ما توصل إليه الصادق (2006) وجد إن التركيز المثبط الأدنى Nystatin كان32 مايكرو غرام/مل في حين كانت 25 مايكرو غرام/مل لل*C.albicans*, كما ذكر الحجامي(2004) إن قيمة التركيز المثبط الأدنى لمضاد النستاتين يتراوح مابين12.5-25 مايكرو غرام/مل ضد خميرة المبيضات،إما Arikan و آخرون (2000) فقد وجد إن(MIC) للنستاتين كان يتراوح بين 1-2ميكروغرام/مل . ومع بين Odds (1988) بان قيمة التركيز المثبط الأدنى لمضاد اللنستاتين قد تصل إلى 50 مايكرو غرام/ مل .

ويعزى صعوبة تحديد قيمه التركيز المثبط الأدنى للمضاد الفطري (MIC) إلى الاستخدام الواسع والعشوائي للمضادات الفطرية مما أدى إلى ظهور اختلافات في الحساسية بين الأنواع ضمن الجنس الواحد يعود إلى ظهور سلالات مختلفة التركيب الوراثي عن السلالات البرية (Devkatte,2005 وGodoy وآخرون,2003), ألفاعليه والمدة التي يحتاجها المضاد الفطري لقتل الخمائر تعتمدان على تركيزه الجنابي في (2010) , إما في ظروف المختبر فوجدت إن قيمه التركيز المثبط الأدنى للمضادات الفطرية MIC تختلف باختلاف الوسط ودرجه حرارة الحضن ومدة الحضن, إذ تزداد الفاعلية بزيادة مده الحضن .

جدول(8) قيم التركيز المثبط الأدنىMIC وقيم التركيز القاتل الأدنى MFC للمضادات الفطرية ضد أنواع المبيضات

قيم MFC µg/ml	قيم µg/ml MIC	المضاد الفطري	أنواع المبيضات
50	12.5	Flucanazole	*C.albicans*
50	25	Ketacanazole	
50	25	Nystatin	
50	6.25	Flucanazole	*C.tropicalis*
50	12.5	Ketacanazole	
50	25	Nystatin	
50	12.5	Flucanazole	*C.glabrata*
50	12.5	Ketacanazole	
50	12.5	Nystatin	
50	12.5	Flucanazole	*C.krusie*
50	25	Ketacanazole	
50	25	Nystatin	

5-4 النسب المئوية والسمية للمستخلصات المائية والكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع

أعطت المستخلصات الكحولية أفضل النسب المئوية كانت 65.05% و 76.85 % كما في جدول(9) تليها المستخلصات الاسيتونيه 64.00 % و, و 68.65% المستخلصات المائية الحارة 61.45 % و56.45 % , في حين كانت المستخلصات المائية الباردة 38.60 % و44.60 % للنعناع والزعتر على التوالي .

جدول(9)الخواص الفيزيائية والدالة السمية للمستخلصات المائية و الكحولية والاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع

ت	نوع المستخلص	ألداله الحامضيهPH	النسبة المئوية	ألداله السمية
1	المستخلص المائي البارد الزعتر	6.04	44.60	لا
2	المستخلص المائي البارد للنعناع	8.60	38.60	لا
3	المستخلص المائي الحار للزعتر	5.99	61.45	لا
4	المستخلص المائي الحار للنعناع	9.11	56.45	لا
5	المستخلص الاسيتوني للزعتر	6.30	68.65	نعم
6	المستخلص الاسيتوني للنعناع	4.22	64.00	لا
7	المستخلص الكحولي للزعتر	4.36	76.85	نعم
8	المستخلص الكحولي للنعناع	5.31	65.05	نعم

يعزا تباين النسب المئويه إلى لاختلاف قطبية المذيبات المستخدمة الماء المقطر والكحول الأثيلي والأسيتون , وتتفق هذه النتائج مع ما ذكره Bernard (1997) من إن هذا التباين يعود إلى اختلاف ثابت العزل الكهربائي لهذه المذيبات ، إذ يبلغ ثابت العزل الكهربائي للماء 78.4 في حين يبلغ ثابت العزل الكهربائي للكحول الأثيلي 24.5 أما ثابت العزل الكهربائي للأسيتون فيبلغ 20.7 , وهذا يتفق مع ما توصل إليه الزهيري (2005) إذ إن الفرق في تواجد المواد الفعالة في المستخلصات المائية الباردة والكحولية الحارة قل بنسبة 41.4% بالنسبة لثمار القطب و46% بالنسبة لحشيشه الأفعى . وأيضا ماذكره قطب (1981) بوجود مركبات ممكن أن تستخلص بالماء لذوبانها فيه أكثر من المذيبات العضوية ويعود ذلك إلى التركيب الكيميائي لهذه المركبات وطبيعة المواد الأخرى التي ترتبط بها في الجزء النباتي.

كذلك بينت النتائج في الجدول (9) السمية الخلوية المستخلصات الكحولية لنباتي الزعتر والنعناع وكذلك المستخلص الاسيتوني لنبات الزعتر فعاليه سميه لخلايا الدم الحمرللاغنام والإنسان من خلال التحلل الدموي (Hemolysis) الذي ظهر في الزجاج (In vitro) , وأظهرت النتائج كذلك في الجدول (9) عدم وجود سميه خلوية للمستخلصات المائية لنباتي الزعتر والنعناع وكذلك المستخلص الاسيتوني لنبات النعناع , يعزى السبب في ذلك التراكيز الضئيلة من المركبات الصابونينيه في النبات , وهذا يتفق

مع ما توصل إليه Mills وآخرون (2006) إن ظهور السمية الخلوية يعود إلى إلفه الصابونينيات للسترولات التي تدخل في الغشاء البلازمي للخلية إذ يزال الغشاء ويتحرر الهيموغلوبين , لذا نجد إن علاج الامراض الداخلية بالمواد التي تكون غنية بالمركبات الصابونينية يكون عن طريق الفم وليس وريديا إذ إن الأمعاء لاتمتص الصابونين (سعد ، 1977).

6-4 الكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والأسيتونية لنباتي النعناع والزعتر

تم التحري عن محتوى المركبات الفعالة في المستخلص النباتي وذلك باستخدام الكواشف الكيميائية المختلفة ،إذ أظهرت الكشوفات النوعية في الجدول (10) بأن نباتي الزعتر والنعناع تحوي عدداً من المكونات الدوائية الفعالة مثل الكلايكوسيدات والتانينات والصابونينات والفينولات وغيرها ذات الفعالية التثبيطية ضد أنواع المبيضات *Candida spp* .

أظهرت النتائج في الجدول(10) كذلك بان نبات الزعتر يحتوي على القلويدات للمستخلصات المائية الباردة والحارة والمستخلصات الكحولية والاسيتونيه ويتفق مع ماذكره Ateeq-ur-Rehman في (2009) بان تبات الزعتر البري يحتوي على مواد فعاله منها القلويدات و الكلايكوسيدات والكاربوهيدرات و للتانينات والزيوت الطيارة وغيرها ولاتتفق هذا مع ماتوصل إليه الصادق (2006) ولربما يعزا ذلك إلى اختلاف الظروف البيئية الغذائية للنبات , إما المستخلصات الكحولية والاسيتونيه في نبات النعناع فإنها تحوي على القلويدات , ويتفق ذلك مع ماذكره جبر في (2009) إذ تعد من المركبات التي لاتذوب بالماء أو تذوب بشكل جزئي لكنها تذوب في الأسيتون والكحولات , إما بالنسبة للتانينات و الكلايكوسيدات والكاربوهيدرات والكيومارينات والفيوكيومارينات والتريتيربينويد و التربينات الثلاثية والستيرولات فإنها موجودة في كلا النباتين ولجميع طرق الاستخلاص ويتفق هذا مع ماتوصل إليه الصادق (2006) في وجود الراتنجات والتانينات والكلايكوسيدات والصابونينات والفلافونات في الزعتر. أما الصابونينات فإنها موجودة في المستخلصات المائية الباردة والحارة لنباتي الزعتر والنعناع لكونها تذوب في الماء وتعطي رغوة كالصابون، ،أما في المستخلص الكحولي والاسيتوني فنلاحظ عدم ذوبانها وهذا يتفق مع ماذكره جبر (2009) بان الصابونينات تتكون من جزء سكري هو الجزء الأساسي في تكوينها وفي الغالب يكون سكر الكلوكوز .

إما الفينولات والفلافونيدات فأنهما موجودان في كلا النباتين وبجميع طرق الاستخلاص وهذا يتفق مع ما ذكره السعيد وآخرون (2003) إذ تعتبر الفينولات المادة الفعالة التي يعزى إليها الفعالية التثبيطية لنبات الزعتر , خلال الكشف عن الراتنجيات تبين أنها موجودة في المستخلص الكحولي الخام والاسيتوني لكونها غير قابلة للذوبان في الماء لاحتوائها على جزء زيتي في تركيبها، وهذا يتفق مع ما

توصل إليه جبر في (2009) اذ تعد الراتنجيات نواتج لأكسدة أنواع مختلفة من الزيوت العطرية,أما بالنسبة للزيوت الطيارة التي تم الكشف عنها فأنها ظهرت في المستخلص الكحولي والمستخلصات الاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع، ولم تظهر في المستخلص المائي ،لأنها لاتذوب في الماء إلا بنسب ضئيلة جدا .

7-4 الفاعلية التضاديه للمستخلصات المائية والكحولية والاستيونيه لنباتي الزعتر والنعناع تجاه *Candida spp*

أظهرت النتائج في الجدول (11) أنّ التأثير ألتضادي لمستخلصات نباتي الزعتر والنعناع تجاه *Candida spp* يعتمد نوع المستخلص وتركيزه ونوع المبيضات وكذلك نوع النبات، فقد اظهر المستخلص الكحولي فاعليه تثبيطية عاليه يليه المستخلص الاسيتوني فالمستخلص المائي الحار والمائي البارد ، تتناسب معدل أقطار نمو المستعمرات الفطرية عكسياً مع تركيز المستخلص إذ تقل معدلات أقطار نمو مستعمرات الخميرة بزيادة تركيز المستخلص على العكس من النسبة المئوية للتثبيط إذ تزداد بزيادة تركيز المستخلص, وبينت كذلك النتائج في الجدول(11) إن معدلات نمو مستعمرات أنواع المبيضات*C.krusie* و*C.glabrata* و*C.tropicalis* و *C.albicans* في المستخلص الكحولي لنبات الزعتر عند التركيز 20 ملي غرام /مل 8.0 و 8.5 و 9.0 و 11.5ملم وبنسبه تثبيط 82.97 %و 81.91% و 80.85% و 75.53% على التوالي, وظهرت اعلي نسبه تثبيط عند التركيز 100 مليغرام/مل وبأقطار نمو 0.0 ملم وبنسبه تثبيط 100 % لجميع أنواع المبيضات, وكذلك بين جدول (11) المستخلص الكحولي لنبات النعناع عند التركيز 20 مليغرام /مل أقطار نمو لمستعمرات المبيضات 8.0 و 8.5 و 10.0 و 13.0 وبنسبه تثبيط 82.02 % و 80.89 و77.52 % و 70.78% على التوالي , وكانت اعلي نسبه تثبيط عند التركيز 100 مليغرام/مل وبأقطار نمو 0.5 و0.0 و0.0 و0.5 ملم وبنسبه تثبيط 98.94 % و 100 % و100% و 98.87% على التوالي .

جدول (10) الكشوفات النوعية للمستخلصات المائية والكحولية والأسيتونية لنباتي الزعتر والنعناع

ت	الكشوفات الكيميائية	نبات الزعتر				نبات النعناع			
		المستخلص المائي البارد	المستخلص المائي الحار	المستخلص الكحولي	المستخلص الأسيتوني	المستخلص المائي البارد	المستخلص المائي الحار	المستخلص الكحولي	المستخلص الأسيتوني
1	الكشف عن القلويدات								
ا	كاشف ماركس	-	-	+	+	-	-	+	+
ب	كاشف ماير	-	-	-	-	-	-	+	+
-2	الكشف عن التانينات :-								
أ	كشف خلات الرصاص 1%	+	+	+	+	+	+	+	+
ب	كشف كلوريد الحديديك 1%	+	+	+	+	+	+	+	+
-3	الكشف عن الكلايكوسيدات	-	+	+	-	-	+	+	-
-4	الكشف عن الصابونينات :-								
أ	كشف كلوريد ألزئبقيك 1%	+	+	-	-	+	+	-	-
ب	ظهور رغوة كثيفة	+	+	+	+	+	+	+	+
-5	الكشف عن الراتنجيات	-	-	+	+	-	-	+	+
-6	الكشف عن الفلافونيدات :-								
أ	كشف هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي	+	+	+	+	+	+	+	+
ب	الكشف عن الفلافونيد والفلافونول	+	+	+	+	+	+	+	+
-7	الكشف عن الكربوهيدرات :-								
أ	كشف الفينول مع H_2SO_4	+	+	+	+	+	+	+	+
-8	الكشف عن الفينولات								
أ	كشف فولن	-	-	+	-	-	-	+	-
ب	كشف كلوريد الحديديك 1%	-	-	+	-	-	-	+	-
-9	الكشف عن الكيومارينات	+	+	+	+	+	+	+	+
-10	الكشف عن الفيوكيومارينات	+	+	+	+	+	+	+	+
-11	الكشف عن الترايتيربينويد	+	+	+	+	+	+	+	+
-12	الكشف عن التربينات الثلاثية والستيرولات	+	+	+	+	+	+	+	+
-13	الكشف عن الزيوت الطيارة	-	+	+	+	-	-	+	+

+ : النتيجة موجبه   _ : النتيجة سالبه

بينت النتائج في الجدول (11) كذلك وجود فروقات معنوية عند المستوى معنوي 0.01 بين أنواع المبيضات اذ أظهرت خميرة *C.krusie* حساسية عالية ضد المستخلص إلكحولي لنبات الزعتر في حين أظهرت خميرتا *C.glabrata* و *C.krusie* حساسيتهما العالية ضد المستخلص الكحولي لنبات النعناع , وتتفق النتائج مع ما توصل إليه الجنابي (2010) بان المستخلص الكحولي أفضل فاعلية ضد *C.albicans* من المستخلص المائي .

جدول(11)إلفاعلية التثبيطية للمستخلص الكحولي لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*

النبات	أنواع المبيضات	أقطار نمو المستعمرات (ملم)عند تركيز المستخلص							L.S.D
		Cont+	0	20	40	60	80	100	
الزعتر	*C.albicans*	0.0	47.0	11.5	4.0	2.0	0.5	0.0	تداخل الفطر وطريقة الاستخلاص(1.00)
	C.tropicalis	0.0	41.5	9.0	6.5	5.0	2.5	0.0	
	C.glabrata	0.0	45.5	8.5	2.5	1.5	0.0	0.0	
	C.krusie	0.0	44.5	8.0	2.5	1.0	0.0	0.0	
النعناع	*C.albicans*	0.0	44.5	13.0	9.5	5.0	2.0	0.5	
	C.tropicalis	0.0	42.0	10.0	9.0	8.0	2.0	0.0	
	C.glabrata	0.0	44.0	8.5	4.0	2.5	1.0	0.0	
	C.krusie	0.0	47.5	8.0	2.5	1.5	0.5	0.5	
(0.35)النبات	الفطر(0.50)	التركيز (0.66)							p> 0.01

Cont+ : السيطرة ألموجبه (المضاد الفطري Nystatin عند التركيز 2 مليغرام / مل).

اظهر المستخلص الكحولي لنبات الزعتر فاعلية مساوية للمضاد الفطري Nystatin عند التركيز 100مليغرام/مل لجميع أنواع المبيضات وعند التركيز 80 مليغرام /مل لخمائر *C.albicans* و *C.krusie* و *C.glabrata* , إما في المستخلص الكحولي لنبات النعناع فقد كان عند التركيز 100 مليغرام /مل فاعلية مساوية للمضاد الفطري Nystatin لجميع أنواع المبيضات وعند التركيز 80 ملي غرام /مل لخميرة *C.krusie*, ويتفق مع ما توصلت إليه الرجبو (2004) بان المستخلص الكحولي أعطى اعلى نسبة تثبيط 25.38 % عند التركيز 4.5 مليغرام / مل وهو اعلى من تثبيط المضاد الفطري

Nystatin تركيزة 0.06 مليغرام / قرص , قد يعود السبب في فاعلية المستخلص إلى المواد الفعالة الموجودة مثل الفلافونات التي تمتلك خصائص سمية عالية اتجاه الفطريات من خلال تثبيط عمل الإنزيمات المسوؤلة عن التفاعلات الايضية الاساسية بتداخلها غير المتخصص مع البروتينات مما يؤدي إلى عدم قدرتها على الاستمرار Mills وآخرون (2006) , وهذا يتفق مع ماوجده الذهب (1998) من إن للكحول الأثيلي قابلية عالية على سحب المركبات الفعالة من العينة النباتية بسبب قطبيتة العالية , ويتفق النتائج كذلك مع ما أشار اليه Carpinella وجماعته (2000) إلى فاعلية المستخلص الأيثانولي لثمار نبات السباحي *Melia azedarach* في تثبيط نمو 3 أنواع من الفطريات *Aspergillus.flavus* و *Fusarium .moniliforme* والخميرة *C.albicans*, وتعود فاعلية المستخلص الكحولي إلى احتوائة على مواد فعالة ومنها القلويدات والتانينات وكذلك الزيوت إذ تعمل على إضعاف الفاعلية الأيضية ومنها فاعلية الإنزيم Succinate dehydrogenase وارتباطه مع الـ NADH إضافةً إلى إيقاف الفسفرة التأكسدية وسلسلة انتقال الالكترونات التي تحصل في أثناء عملية التنفس إذ تتداخل مجاميعه الفعالة مع التركيب البروتيني للإنزيم والذي يؤدي أخيراً إلى إيقاف عمله (Knoblock وآخرون , 1986) .

وأظهرت النتائج في الجدول (12) بان الفاعلية التثبيطية للمستخلصات الاسيتونيه جاءت بالمرتبة الثانية بعد الكحولية و يعود السبب في ذلك إلى القابلية التي تمتلكها الكحولات لأذابه المواد الفعالة مقارنه بالمذيبات العضوية الأخرى (Chandrasekaran و Venkatesal ,2004) , وأيضا دلت النتائج في جدول (12) كذلك على إن معدل أقطار نمو مستعمرات خميرة المبيضات *C.krusie* و *C.glabrata* و *C.tropicalis* و *C.albicans* في المستخلص الاسيتوني لنبات الزعتر كانت عند التركيز 20 مليغرام /مل 9.0 و 8.5 و 9.0 و 12.5ملم وبنسبه تثبيط مقدارها 79.54% و 81.11 % و 78.31 % و 70.23 % على التوالي , وكانت اعلي نسبه تثبيط عند التركيز 100مليغرام /مل وبأقطار نمو 0.0 و1.0 و1.5 و 0.5 ملم وبنسب تثبيط 100 % و 97.77 % و 96.38% و 98.80 % على التوالي .

و أظهرت النتائج في الجدول (12) كذلك إن خميرة *C.krusie* أعطت اعلي حساسية ضد المستخلص الاسيتوني لنبات الزعتر, وأظهرت خميرتي *C.krusie* و *C. albicans* فاعليه مساوية للمضاد الفطري Nystatin عند التركيز 100 ملي غرام /مل , أظهرت خميرتي *C.glabrata* و *C.krusie* حساسية عاليه اتجاه المستخلص الاسيتوني لنبات النعناع, بينما أظهرت خميرة *C.glabrata* فاعليه مساوية للمضاد الفطري Nystatin عند التركيز 100 ملي غرام /مل , ويتفق هذا مع ما توصل إليه Sakharkar و Pati (1998) إلى الفاعلية التثبيطية العالية للمستخلص الأسيتوني والأيثانولي لأوراق

نبات السنامكي *Cassia alata* إزاء عدة عزلات من الفطريات الخيطية التي اشتملت على *A.niger* و *C.albicans* و *C.tropicales* , وأن هناك علاقة عكسية بين تراكيز المستخلص وعدد الخلايا أذ تزداد نسبة التثبيط أي يقل عدد الخلايا بزيادة التركيز . وقد يعزا هذا التأثير ألي فعالية المستخلصات وتأثيرها على نفاذية غشاء الخلية وعمل الأنزيمات الناقلة permase إذ تتراكم المواد خارج الخلايا (Tegos و آخرون, 2002) , وكذلك تتفق ودراسة Kannan وAnitha (2006) في الهند اللذين أشارا إلى أنّ المستخلص الهكساني لأوراق نبات *C.inerme* و *C.phlomidis* أظهر فاعلية تثبيطية قليلة ضد الفطريات التي تصيب الإنسان مقارنةً بالفطريات النباتية الممرضة .

جدول (12) الفاعلية ألتثبيطه للمستخلصات الاسيتونيه لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*

النبات	انواع المبيضات	أقطار نمو المستعمرات (ملم)عند تركيز المستخلص							L.S.D
		Cont+	0	20	40	60	80	100	
الزعتر	*C.albicans*	0.0	42.0	12.5	7.5	2.5	1.0	0.5	تداخل الفطر وطريقة الاستخلاص (1.00)
	C.tropicalis	0.0	41.5	9.0	6.5	5.0	2.5	1.5	
	C.glabrata	0.0	45.0	8.5	6.5	3.0	2.5	1.0	
	C.krusie	0.0	44.0	9.0	5.0	2.0	1.5	0.0	
النعناع	*C.albicans*	0.0	43.0	17.5	10.5	3.5	3.0	2.0	
	C.tropicalis	0.0	40.0	11.0	9.0	5.0	3.0	1.5	
	C.glabrata	0.0	43.5	10.5	6.0	2.5	1.5	0.0	
	C.krusie	0.0	44.0	9.5	5.0	2.5	2.0	1.0	
(0.35)النبات	الفطر(0.50)	التركيز (0.66)							p> 0.01

Cont + : السيطرة ألموجبه (المضاد الفطري Nystatin عند التركيز2 مليغرام / مل)

دلت النتائج في جدول(13) على المستخلص المائي الحار لنباتي الزعتر والنعناع بالمرتبة الثالثة من حيث الفاعلية التثبيطية ويتفق مع ماذكره الظويهري (2007) بأنّ المستخلص الكحولي أظهر فاعلية تثبيطية عالية وجاء بالمرتبة الأولى يليه المستخلص الاسيتوني ثم المستخلص المائي عند دراسة تأثير مستخلصات نباتات القرنفل والعفص والاهليلج في معالجة بعض أخماج البكتريا والفطريات الجلدية , يعود السبب إلى إن العديد من المركبات الفعالة لا تذوب بشكل جيد بالماء وان العامل الحراري يلعب دور مهم في أذابه المواد بشكل أفضل كذلك فإن السبب في اختلاف الفاعلية يعزا إلى اختلاف قطبية

المذيبات إذ ذكر مجيد وآخرون(1998) أنّ الفاعلية التثبيطية القليلة لمستخلصات النباتات الطبية الخام قد يعزى إلى قلة كمية المواد الفعالة في المستخلصات أو ضعف فاعليتها أو إلى ضرورة فصل المكونات الفعالة لها إذ أشار الراوي (1988) إلى أنه أحياناً يؤدي وجود المكونات الفعالة مع بعضها في المستخلصات الخام إلى تأثير سلبي , وأظهرت النتائج كذلك في الجدول (13) إن معدل أقطار نمو مستعمرات خميرة المبيضات *C.krusie* و*C.glabrata* *C.tropicalis* و *C.albicans* في المستخلص المائي الحار لنبات الزعتر كانت عند التركيز 20 مليغرام /مل 8.5 و9.0 و13.0 و13.0ملم وبنسبه تثبيط 79.76 % و81.25 % و67.50 % و70.45 % على التوالي , وكانت اعلي نسبه تثبيط كانت عند التركيز 100 مليغرام /مل وبأقطار نمو للمبيضات 1.0 و 1.0 و4.5 و1.5ملم وبنسب تثبيط 97.61 % و97.91% و 88.75 %و69.59% على التوالي , إما المستخلص المائي الحار لنبات النعناع فكانت معدل أقطار نمو مستعمرات خميرة المبيضات عند التركيز 20 مليغرام /مل 9.0 و10.5 و15.5 و13.0ملم وبنسب تثبيط 79.54% و75.58% و62.19 % و70.45 % على التوالي , وكانت اعلي نسبه تثبيط كانت عند التركيز 100 مليغرام /مل بأقطار نمو 1.5 و1.5 و3.5 و3.0 ملم وبنسب تثبيط 96.59 % و98.80 % و91.46 % و93.18 % على التوالي .

جدول(13) الفاعلية التثبيطية للمستخلصات المائية الحارة لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*

النبات	انواع المبيضات	أقطار نمو المستعمرات (ملم)عند تركيز المستخلص							L.S.D
		Cont+	0	20	40	60	80	100	
الزعتر	*C.albicans*	0.0	44.0	13.0	9.5	4.5	3.5	1.5	تداخل الفطر وطريقة الاستخلاص (1.00)
	C.tropicalis	0.0	40.0	13.0	10.5	8.5	5.0	4.5	
	C.glabrata	0.0	48.0	9.0	4.0	4.0	2.5	1.0	
	C.krusie	0.0	42.0	8.5	3.0	2.5	1.0	1.0	
النعناع	*C.albicans*	0.0	44.0	13.0	8.5	5.5	3.5	3.0	
	C.tropicalis	0.0	41.0	15.5	14.5	9.0	5.0	3.5	
	C.glabrata	0.0	43.0	10.5	5.0	3.0	3.0	1.5	
	C.krusie	0.0	44.0	9.0	4.5	4.5	3.5	1.5	
(0.35)النبات	الفطر(0.50)	التركيز (0.66)							p> 0.01

Cont+ : السيطرة ألموجبه (المضاد الفطري Nystatin عند التركيز2 مليغرام / مل)

أظهرت خميرة *C.krusie* اعلي حساسية اتجاه المستخلصات المائية الحارة لنبات الزعتر , في حين أظهرت خميرتي *C. glabrata* و *C. Krusie* اعلي حساسية اتجاه المستخلصات المائية الحارة لنبات النعناع , ويمكن أن تفسر الفعالية التثبيطية لنباتي الزعتر والنعناع لاحتوائهما على بعض المركبات الفعالة ،التربينات ،التانينات ،الفلافونات الراتنجات والصابونيات وكذلك الزيوت الطيارة ,تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه Kang و آخرون (1999) على أن للقلويدات فعالية تثبيطية تجاه *C. albicans* من خلال تثبيط بناء الكايتين Chitin والستيرول Sterol المهمان في بناء جدار الخلية الفطرية عن طريق تثبيطها للأنزيمات المهمة في بنائها .

وجاء المستخلص المائي البارد لنباتي الزعتر والنعناع في ألمرتبه الرابعة في الفعالية التثبيطية لنباتي الزعتر والنعناع جدول(14) ويعود السبب في ذلك إلى إن المواد الفعالة للنباتين لا تذوب بشكل جيد في الماء وإنما تذوب بصوره جيد بالمذيبات العضوية كالايثاتنول والميثانول بصوره جيده حسب ماذكره Abu-shanab وآخرون في (2004).

اظهر جدول (14) معدلات أقطار نمو المبيضات *C.krusie* و*C.tropicalis* و*C.glabrata* و *C.albicans* عند التركيز 20 مليغرام /مل لنبات الزعتر 18.0 و9.0 و11.0 و14.5ملم وبنسب تثبيط 59.55 % و80.00% و74.41% و67.04 % على التوالي , وكانت اعلي نسبه تثبيط عند التركيز 100 مليغرام /مل وبأقطار نمو لمستعمرات المبيضات 3.5 و 3.5 و5.5 و2.5 ملم وبنسب تثبيط 92.13 % و92.22% و87.20 % و94.31 % على التوالي , إما المستخلص المائي البارد لنبات النعناع كانت معدل أقطار نمو مستعمرات الخميرة عند التركيز 20 مليغرام /مل 18.5 و13.5 و15.0 و13.0ملم وبنسب تثبيط 55.95% و70.00 % و65.90% و66.66 % على التوالي ,و كانت اعلي نسبه تثبيط عند التركيز 100 مليغرام /مل بأقطار نمو للمستعمرات 4.0 و3.5 و6.0 و3.0 ملم وبنسب تثبيط 90.47% و92.22 % و86.36 % و92.30 % على التوالي .

أعطت خمائر *C.krusie* و*C.glabrata* و *C.tropicalis* اعلى حساسية ضد المستخلص المائي لبارد لنبات الزعتر جدول (14), في حين ظهرت خميرة *C.glabrata* اعلي حساسية ضد المستخلص المائي البارد لنبات النعناع , وتتفق مع ما ذكر حمدان (2006) أن المستخلص المائي لبذور الخردل الأبيض أظهرت فعالية تثبيطية ضد البكتريا و *C.albicans* لا تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه Mimica وآخرون (2003) بعدم وجود فاعليه للمستخلصات المائية لنبات النعناع *Mentha longifolia* , و لاتتفق مع ما توصل إليه الجنابي (2010) حين لم يظهر المستخلص المائي الحار والبارد لنبات البربين أي تأثير في *C.albicans* مقارنة بالمستخلص الكحولي الحار والبارد, وفي

دراسة أشار Bongoh (2000) إلى أن مستخلص البربين مضـاد فطـري ضـد *Aspergillus niger* و *Candida albicans*, وقد يعود سبب تباين الفعالية التثبيطية للمستخلصـات إلـى التبـاين فـي طريقـة الأستخلاص ونوع المذيب وطبيعة أغشية الأحياء المجهرية Parkh وChanda (2006) , ويعود هذا التبـاين فـي الفعاليـة التثبيطيـة للمستخلصــات المائيـة ألـي التركيـب الكيميـائي للنبـات نفسـه ، والـى مركباتـه الفعالة وتركيزها فيه ، فضلا عن قابلية ذوبانها في الماء أو في المذيبات العضوية في أثناء الاستخلاص وطريقة ومدة الاستخلاص ووقت و الحصاد ظروفة وغيرها من العوامل .

جدول (14)الفعالية التثبيطية للمستخلصات المائية الباردة لنباتي الزعتر والنعناع ضد *Candida spp*

النبات	أنواع المبيضات	أقطار نمو المستعمرات (ملم)عند تركيز المستخلص							L.S.D
		Cont+	0	20	40	60	80	100	
الزعتر	*C.albicans*	0.0	44.0	14.5	12.5	10.5	5.0	2.5	تداخل الفطر وطريقة الاستخلاص (1.00)
	C.tropicalis	0.0	43.0	11.0	10.5	7.0	6.0	5.5	
	C.glabrata	0.0	45.0	9.0	8.5	6.0	6.0	5.5	
	C.krusie	0.0	44.5	18.0	5.5	5.5	5.5	3.5	
النعناع	*C.albicans*	0.0	39.0	13.0	8.5	5.5	5.5	3.5	
	C.tropicalis	0.0	44.0	15.0	13.0	12.0	7.0	6.0	
	C.glabrata	0.0	45.0	13.5	9.5	7.0	4.5	3.5	
	C.krusie	0.0	42.0	18.5	8.5	7.5	5.0	4.0	
النبات(0.35)	الفطر(0.50)	التركيز (0.66)							p> 0.01

+ Cont : السيطرة ألموجبه (المضاد الفطري Nystatin عند التركيز 2 مليغرام / مل) .

اظهركذلك النتائج عند مستوى معنوي 0.01 في الجدول(15) إن خميرة *C.glabrata* اعطت اعلي حساسية للمستخلصات النباتية لنباتي الزعتر والنعناع عند التركيز 100 ملي غرام/مل مع عدم وجود فروقات معنوية مع خمائر *C.albicans* و*C.krusie* وهذا يتفق مع ما توصل اليه Omran وآخرون (2010) بان خميرتي *C.krusie* و *C.glabrata* ذات حساسية اعلي من *C.albicans* ضد المستخلصات الزيتيه لنباتات Thyme و Pennyroyal و lemon , وبينت النتائج كذلك بان مستخلصات نبات الزعتر فاعليه تثبيطه تجاه انواع المبيضات *Candida spp* اعلي منه في

مستخلصات نبات النعناع وهذا يتفق مع ما توصل إليه Ateeq-ur-Rehman (2009) في إن المستخلص الخام لنبات الزعتر يمتلك فعاليه عاليه ضد أنواع المبيضات , وكذلك مع Avijant وآخرون (2006) لان نبات الزعتر يحوي مواد فعاله مثل Essential oil لها فعاليه ممتازة ضد أنواع المبيضات .

جدول(15) الفاعلية ألتثبيطه لنباتي الزعتر والنعناع عند التركيز 100 مليغرام /مل ضد *Candida spp*

أنواع المبيضات	معدل أقطار نمو مستعمرات المبيضات		L.S.D
	الزعتر100مليغرام /مل	النعناع100مليغرام /مل	
C.albicans	1.125	2.125	تداخل التركيز والفطر 1.00
C.tropicalis	2.875	2.875	
C.glabrata	1.375	1.250	
C.krusie	1.250	2.250	
L.S.D	الفطر (0.50)		P>0.01

5- الاستنتاجات والتوصيات CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION

الاستنتاجات Conclusions

1- أظهرت نتائج الدراسة إن الخميرة *Candida albicans* هي المسبب الرئيس لداء المبيضات Candidiasis, تليها *C.tropicalis* وثم *C.glabrata* و *C.krusei* .

2- أظهرت *C.albicans* قابلية التصاق بخلايا الطلائيه للفم وفاعليه إنتاج إنزيم الفوسفولايبيز تميزها من باقي أنواع المبيضات .

3- أظهرت مستخلصات الكحولية لنباتي الزعتر والنعناع فاعليه تثبيطه عالية ضد انواع المبيضات تليها المستخلصات الاسيتونيه والمستخلصات المائية .

4- أظهرت *C.krusei* اعلي حساسية للمستخلصات النباتية لنباتي الزعتر والنعناع , تليها *C.glabrata* ثم *C.albicans* و*C.tropicalis* .

5- اظهر التركيزان (80 و 100) مليغرام / مل للمستخلصات الكحولية والاسيتونيه فاعليه مساوية للمضاد الفطري Nystatin عند التركيز 2 مليغرام / مل .

6- أظهرت مستخلصات نبات الزعتر فاعليه تثبيطه عاليه لأنواع المبيضات منه في نبات النعناع .

Recommendations التوصيات

1- الاهتمام بالمستخلصات النباتية بوصفها بدائل للمضادات الحيوية وذلك لاحتوائها على المركبات الفعالة ذات أهمية علاجية ولان تأثيراتها الجانبية إن وجدت فهي قليلة.
2- تنقية المركبات الفعالة لنباتي الزعتر والنعناع , وفصلها ومحاولة التعرف على المركب ذي الأثر الأكبر ضد المبيضات .
3- تعزيز الدراسة بإجراء اختبارات وتجارب داخل الجسم الحي in vivo على الحيوانات المختبرة .

2- استعراض المراجع LITERATURE REVIEW

1-2 الخمائر الممرضة للانسان Yeast pathoginc for human

تعد خمائر *Candida spp* و *Cryptococcus spp* من الخمائر الرئيسه المرضية للانسان ويعد جنس المبيضات *Candida spp*, من اوسع هذه الخمائر انتشارا لما تمتلكه من عوامل ضراوة (قدرة امراضيه)اذ تتميز باصابات داخلية Endogenous في الفم والقناة الهضمية وقنوات المجاري البولية والتناسلية واحيانا تدخل الى مجرى الدم اذ يعود السبب الى كونها اجبارية المعايشة Obligate Commensal لندرة وجودها حرة في الاوساط البيئيه كالتربة والمياة (Hannul ,2000) , وتحت ظروف معينة تتحول الى كائن ممرض فتسبب اصابات سطحية واخرى جهازية فهي من الكائنات المجهرية الانتهازية Opportunistic Fungi (saporiti واخرون ,2001 وMaza واخرون 2002), يعدالعالم ليفنهوك اول من لاحظ هذه الخمائر في عام (1680)، وفي عام (1842) اكتشف العالم Gruby فطريات تصيب التجويف الفمي لدى الاطفال حديثي الولادة اطلق عليها اسم *Oidium albicans* (Emmons واخرون ,1974 و Ajello,1977) في حين تمكن Hansen (1888) عزلها لاول مرة واطلق عليها اسم *Monilia albicans* ، اطلق عليها العالم Berkhout اسم الكانديدا *Candida* في عام (1923) ، صنفها العالم الروسي Kudriavzev ضمن الفطريات الناقصة (Deutromycetes) او الفطريات غير التامة (Imperfect Fungi) في عام (1954) اذ تتكاثر لاجنسيا بطريقة التبرعم (Budding) او الانشطار (Fission) وتكوين الابواغ اللاجنسية (Conida) (Meyer واخرون,1992).

2-2 نبذه عن جنس المبيضات The *Candida* Genus

ينتمي جنس المبيضات الى الفطريات الناقصة (Fungi Imperfecti) Deuteromycotina ، صنف Blastomycetes (Kwon - Chung وBennett ,1992), لغاية عام 1994، ولكن وجد أن بعض سلالات هذا النوع تكوّن سبورات كيسية لذلك صنفت تحت قسم الفطريات الكيسية Ascomycotina صنف Hemiascomyctes (Alexopoulos و اخرون ,1996) .

المبيضات كائنات حقيقة النواة Eukaryotes ، وحيدة الخلية Unicellular ، خلاياها كروية او بيضوية الشكل واحيانا متطاولة ، قطرها (4-6) مايكروميتر ، تتكاثر لاجنسياً بالتبرعم Budding او الانشطار الثنائي Binary Fission ، تتواجد بشكل خيوط فطرية كاذبة Pseudohyphae ناتجة من استمرار تبرعم خلايا الخميرة من دون انفصال الخلايا المتجاورة عن بعضها لذا تظهر مجهريا بشكل

سلسلة من الخلايا الخميرية المفصولة بعضها عن بعض بتخصرات(Milne ,1996 و1979,odds وCletus و Jack,1998).

لقد عرفت انواع كثيرة من جنس المبيضات إلاّ ان الانواع الممرضة والمسببة لداء المبيضات في الانسان كانت قليلة العدد وتعد خميرة *C. albicans* اكثر الانواع انتشاراً وهي المسبب الرئيس لداء المبيضات و ياتي بعدها في الاهمية الامراضيه انواع اخرى منها *C. tropicalis* و *parapsilosis C.* و *C. krusei* و*C. glabrata* و*C. kefyr* *C. guilliermondii* و *C. pseudotropicalis* (Mirhendi واخرون ,2006)، وتنمو انواع جنس المبيضات *Candida* spp. في درجات حرارة تتراوح ما بين 20-40 م° ورقم هيدروجيني (pH) ما بين 3-8 (Odds ,1979) وتتميز مستعمراتها النامية على الاوساط الزرعية الخاصة بالفطريات مثل اكار السابرويد ديكستروز Sabouraud Dextrose Agar واكار خلاصة الشعير Malt Extract Agar بكونها ناعمة soft وذات لون ابيض كريمي cream coloured ومحدبة convex ولها رائحة الخميرة Yeast odour اما المستعمرات القديمة فتكون كبيرة الحجم وذات حواف غير منتظمة وخشنة (Brooks واخرون,2001 و Cletus و Jack,1998) .

2-3 انواع المبيضات الفطرية Type of Candida

يضم جنس المبيضات اكثر من 150 نوعاً تنتشر في بيئات مختلفة الا ان الانواع الممرضة والمسببة لداء المبيضات في الانسان لا تتجاوز العشرين نوعاً (Vazquez و Sobel,1995 و Cletus و Jack, 1998).

ومن بعض انواع المبيضات المسببه لبعض الامراض مايأتي :-

1-النوع *Candida albicans*

يعد هذا النوع المسبب الرئيس لداء المبيضات في الانسان (Akpan و Morjan ,2002 و Cletus و Jack ,1998) ، وتتميز خميرة *C.albicans* بكونها ثنائية الشكل Dimorphic فتنمو بشكلها الخميري البيضوي Yeast form او الخيطي Mycelial اعتماداً على الظروف البيئية من حرارة ورقم هيدروجيني (pH) ورطوبة ومكونات الوسط الغذائي ، ليتمكن الشكل الخميري من النمو على الاوساط الزرعية الصلبة الحامضية الحاوية على المواد السكرية والنتروجينية العضوية بوصفها مصدراً للكاربون وفي درجات حرارة أقلّ من 35 م° ، اما الشكل الخيطي فينمو على الاوساط الزرعية التي تحتوي على مركبات نايتروجينية غير عضوية مثل وسط اكار الشابكيس دوكس Czapek's Dox

Agar فضلاً عن الاوساط الزرعية الحاوية على مواد نشوية مثل اكار طحين الذرة Corn Meal Agar , ووسط اكار البطاطا Potato Dextrose Agar وذات رقم هيدروجيني يصل الى 6.5 او أكثر (1979,Odds).

يظهرمن خلال الفحص المجهري الدقيق لخميرة *C.albicans* على وسط Glucose – yeastextract-peptone بعد مدة حضن 3 ايام في 25 م ° بان الخلايا (الابواغ البرعمية)(6.0-3.5)×(4.0-8.0)مايكروميتر بان خلاياها (الابواغ البرعمية) تتخذ شكلاً بيضوياً او كروياً واحياناً طولياً قطرها(4-6) مايكروميتر وتكون مفردة او في ازواج او غزل فطري كاذب وتكون المستعمرات ذات لون ابيض كريمي , ملساء ومحدبة ولها رائحة خميرية عند تنميتها تحت ظروف هوائيه اما في الاوساط السائله فتنمو في قعر الانبوب بشكل راسب خلال مدة حضن 24-48 ساعه ,وتتميز مستعمراتها القديمة بخشونتها وتجعد وحوافها غيرالمنتظمة وتتميز ايضا بقابليتها على تكوين انبوب الانبات germ tube عند تنميتها في مصل دم انسان او البومين البيض لمدة 2-3 ساعات بدرجة حرارة 37م° وهي من الصفات التشخيصية المهمة والسريعة لهذه الخميرة ، فضلاً عن قدرتها على تكوين خلايا كبيرة الحجم كروية الشكل سميكة الجدار يتراوح قطرها ما بين (8-12) مايكروميتر تكون طرفية اوجانبية الموقع تدعى الابواغ المتدثرةCletus و Jack ,1998 و Milne ,1996) .

2- النوع *Candida glabrata* (*Torulopsis glabrata*)

يحتل هذا النوع المرتبة الثانية اوالثالثة لداء المبيضات بعد *C. albicans* ، وتكون مستعمراتها كريمية اللون ملساء لماعة ، وتتميز هذه الخميرة بعدم قدرتها على تكوين غزل فطري كاذب Pseudohyphaeفلا تمتلك ظاهرة ثنائية الشكل Dimorphic فلها القدرة على تكوين الابواغ البرعمية blastospore فقط في كل الظروف البيئية المختلفه وتعد هذه الظاهرة من الصفات التشخيصية المهمة لهذه الخميرة وعند الفحص المجهري وجد أن خلاياها تتميز بالشكل البيضوي وتكون ابعادها (4.5-2.5) × (4.6) مايكروميتر ، وتسبب هذه الخميرة العديدة من الامراض منها داء المبيضات المهبلي Vulvovaginal Candidiasis وتجرثم الدم(Lipperheide واخرون ,2002 و Cletusو Jack , 1998 وFidel واخرون,1999) .

3- النوع Candida krusei

تكون خلايا هذا النوع بيضوية الشكل او أسطوانية أبعادها (2.5-4.0)×(3.0-6.0) مايكروميتر عند الزرع على وسط glucose –yeast extract –peptine broth بعد فترة حضن لمده ثلاثة ايام في درجه حراره 25م° ,تتميز بتكوّين خيوطاً فطرية كاذبة و أبواغاً برعمية متخذة شكل عناقيد عند تنميتها

على وسط طحين الذرة الصلب ، كما تمتاز بتكوينها نمواً زاحفاً الى الأعلى على جدار إنبوب الاختبار الحاوي على الوسط السائل ، ويكثر تواجدها كفلورا طبيعية Normal flora على الانسجة المخاطية وكذلك تسبب التهاب القناة الهضمية disseminated وتم عزلها من التربة والماء(Kwon – Chung و 1992, Bennett و Cletus و 1998,Jack)

4-النوع *Candida tropicalis*

تكون الخلايا متطاولة ذات ابعاد (3.5-7.0)× (5.5-10.0)مايكرومتير مفردة او في ازواج أمّا المستعمرات القديمة فتصبح خشنة ومجعدة عند الزرع على وسط glucose –yeast extract-peptone ager في درجه حراره 25م° تكون المستعمرات الفتية من هذا النوع ذات لون كريمي ملساء ناعمة ولماعة ، وتتميز بقدرتها على تكوين خيوط فطرية كاذبة حاملة للابواغ البرعمية المفردة او المتجمعة بشكل سلاسل عند الحواجز واحياناً تكون غزلاً فطرياً حقيقياً True Mycelium عند تنميتها في ظروف هوائية , عزل هذا النوع من المرضى المصابين بابيضاض الدم Leukemia والسحايا Meningitisو التهاب شغاف القلب Endocarditis ويوجد بصورة طبيعية في القيح sputa والإدرار urine والجلد skin (Cletus و 1998, Jack) , تكوّن بعض سلالاتها انبوب الانبات عند عزلها مباشرة من المريض ولكنه يختفي عند الزرع الثانوي sub culture ، و ان بعض عزلات هذه الخميرة تكوّن خلايا كروية كبيرة الحجم عند قمة الخيوط الفطرية الكاذبة تشبه الابواغ المتدثرة لخميرة *C.albicans* ولكنها تختلف بكونها نحيفة الجدار (Kwon – Chung و , 1992) .Bennett

4-2 ألقدره الامراضية لانواع المبيضات Virulence Factors of Candida spp

تعود القدرة الامراضية التي تمتلكها أنواع المبيضات الى قدرتها على الالتصاق Adherence ، وتكوين انبوب الإنبات Germ Tube Production و إنتاج الإنزيمات الهاضمة للبروتين Proteinase Production والمحللة للدهون Phospholipase Production ، والتحول المظهري Phenotypic Switching(Abu-Elteen واخرون,2001 و Gary و 2000,Kevin) .

اولا: القدرة على الالتصاق The Ability Of Adherence

تعد قدرة المبيضات على الالتصاق بالخلايا الطلائية للتجويف الفمي والمهبلي والقناة الهضمية الخطوة الاولى في إحداث الامراضيه(Senet ,1998)وتحدث عملية الالتصاق بارتباط البروتينات السكرية السطحية Surface Glycoprotein لاسيما المانوبروتين Mannoprotein

لخميرة المبيضات بمستقبلات خاصة موجودة على سطح الخلايا الطلائية للمضيف وبذلك تعتمد عملية الالتصاق على التكامل الذي ينشأ بين المركبات الموجودة على سطح الخلية المستقبلة والخلية الممرضة(Tosh وDouglas,1992), هناك عدة عوامل تلعب دوراً مهمّاً في تشجيع او منع عملية الالتصاق منها نوع السكريات وكميتها ودرجة الحرارة والرقم الهيدروجيني(Senet,1998), كذلك فان امتلاك خميرة المبيضات خاصية عدم الفة سطح الخلايا للماء Cell Surface (CSH) Hydrophobicity لعب دوراً مهمّاً في تثبيت التصاق الخميرة بالخلايا الطلائية (Ener وDouglas,1992 و Hazen و اخرون ,1986).

ثانيا : تكوين أنبوب الإنبات Germ Tube Production

يعد أنبوب الإنبات عاملاً مهماً لحدوث الامراضية عند غزوة أنسجة المضيف (Cutler,1991 و Gary وKevin,2000)، فضلاً عن امتلاكه آلية خاصة لمقاومة عملية البلعمة Phagocytosis (Hostetter واخرون ,1990)

اشار العالم فايدل Fidel واخرون (1999) الى وجود علاقة قوية بين تكوين انبوب الانبات وزيادة قدرة الخميرة على الالتصاق وغزو انسجة المضيف ، وتتميز خميرة *C.albicans* بقدرتها على تكوين انبوب الانبات دون الانواع الاخرى لذا تعدّ من المسببات الرئيسية لداء المبيضات(Odds,1979), من العوامل المؤثره في تكوين انبوب الانبات درجة الحرارة اذ لوحظ ان تكوين هذا الانبوب لا يتم الا بدرجات حرارة تتراوح ما بين (35-37) م^{o} كما ان للوسط الغذائي دوراً مهمّاً في تكوين انبوب الانبات وتعد الاوساط المعقدة التركيب مثل مصل دم الانسان والالبومين البيض الافضل في تحفيز تكوين انبوب الانبات (Minle, 1996 و Abu-Elteen,2000) .

ثالثا : انتاج الانزيمات المحللة Hydrolytic Enzyme Production

تعد الانزيمات من عوامل الضراوة المكملة لامراضية الفطريات المرضية ومنها جنس المبيضات ، اذ ان الانزيمات الهاضمة للبروتين Proteinase من الانزيمات المهمة التي تنتجها الخمائر منها خميرة *C. albicans*التي تفرز انزيم Aspartyl proteinase (Fallonواخرون ,1997 و De Bernardisواخرون ,1990)، ويعمل هذا الانزيم على تحليل البروتين وبذلك يسرع عملية نفاذ خلايا الخميرة الى داخل انسجة المضيف والاستيطان ومن ثم احداث الاصابه .

اظهرت الخميرتان *C. albicans* و *C. tropicalis* قدرة اكبر على تحليل الخلايا وموتها من بقية الانواع كالـ *C.krusei* و *C.parapsilosis* و *C. glabrata* ، تفرز خميرة *C. albicans* الانزيمات الهاضمة للبروتين في الاوساط الحاوية على الابومين بوصفها مصدراً للنتروجين وفي مستويات منخفضة للرقم الهيدروجيني(Gary و 2000,Kevin).

تعد الانزيمات المحللة للدهون المفسفرة Phospholipase نوع A,B,C احد عوامل الضراوة لجنس المبيضات ,اشار بعض الباحثين الى دور هذه الانزيمات في المرحلة الاولية لاجتياح المضيف وهي عملية الالتصاق بالخلايا الطلائية للمضيف وإحداث الضرر وتسهيل عملية اختراق انبوب الانبات للانسجة نتيجة لتركزها في قمة الخيوط الفطرية(Ibrahimو اخرون ,Gary:1995 و 2000,Kevin) , كما تنتج خميرة المبيضات عاملاً محللاً لكريات الدم الحمر Haemolysin لتحرير الهيموغلوبين بوصفهِ مصدراً للحديد الذي لـه دور مهم فـي نمو الخميرة فـي المضيف (Gary و 2000,Kevin) .

رابعا : التحول المظهري Phenotypic Switching

تتميز خميرة المبيضات بقدرتها على التحول المظهري للمستعمرات النامية على الأوساط الصلبة المختلفة ،إذْ يوجد عدد من أنظمة التحول المظهري منها تحول لون المستعمرات من الأبيض الباهت الى المعتم (Dark / Pale) وتحولها الى مستعمرات صغيرة Petite(Lipperheide واخرون ,2002) فضلاً عن قدرة الخميرة على التحول بين الشكل الخميري المتبرعم والشكل الخيطي (الخيوط الفطرية) وتعرف هذه الظاهرة بثنائية الشكل Dimorphic وتعد احد عوامل الضراوة المهمة لخميرة *C.albicans*(Soll, 1992 و Felk واخرون 2002) .

5-2 داء المبيضات Candidiasis

يطلق مصطلحCandidiasis على الاصابات الفطرية التي تسببها الانواع التابعة لجنس المبيضات *Candida* spp. وهو من الامراض الشائعة والمتكررة لكون خميرة المبيضات متواجدة طبيعياً بالاغشية المخاطية للفم والمهبل والقناة الهضمية ,تتحول الى كائن انتهازي ممرض عند ظروف معينة كأن تكون الاصابة بفايروس نقص المناعة المكتسب Human Immunodificiency Syndrome (HIV) والاصابة بداء السكري Diabets Mellitus وابيضاض الدم Leukemia وتناول مضادات الحياة واسعة المدى او استخدام العلاج الكيميائي لمرضى السرطان و الحمل Pregnancy (santos واخرون ,2001 و Brook واخرون ,2001) ,تقسم الاصابة بداء المبيضات

على اصابات سطحية Superficial Infection) واصابات جهازية(Systemic Infection) (Fidel واخرون ,1999).

1-5-2 الاصابات السطحية Superficial Infection

1-1-5-2 اصابة النسيج المخاطي بالمبيضات Mucosal Candidiasis

1-1-1-5-2 اصابة الفم بالمبيضات Oral Candidiasis

تصاب الاغشية المخاطية المبطنة للفم بداء المبيضات Oral Candidiasis وتعرف ايضاً بالسلاق الفمي Oral Thrush(Bryan واخرون ,2002 و Weeb واخرون ,1998) وتعد خميرة *C.albicans* النوع الاكثرعزلاً من التجويف الفمي من بقية الانواع الآخرى تأتي بعدها الخمائر *C.tropicalis* و *C.glabrata* و *C.krusei* *C.guilliermondii* و *C. parapsilosis* (Akpan وMorjan, 2002)، وتظهر الاصابة بشكل بقع بيضاء على أسطح الاغشية المخاطية لتجويف الفم والحنجرة واللسان وتكثر هذه الحالة عند الاطفال حديثي الولادة بسبب انتقال الاصابة من القناة المهبلية للأمّ الحامل المصابة بالفطريات إلى الطفل في أثناء الولادة (Kwon- Chungو Bennett واخرون ,1992 و Myrvik و Welser ,1988) وكذلك كثرة المواد السكرية عند الرضاعة (Brooks واخرون ,2001) , تظهر الاصابة بالمبيضات عند البالغين ايضاً نتيجة الاصابة بالايدز Acquired Immunodificiency Syndrome(AIDS) (Pelletier واخرون ,2000) او تعاطي الادوية المثبطة للجهاز المناعي وتناول المضادات الحياتيه مدّة طويلة و استعمال الاسنان الاصطناعية(Odds واخرون ,1979) وان هذه الاصابة غالباً ما تكون غير خطيرة ومحدودة في الاشخاص الاصحاء ، اما من غيرالاصحاء فيمكن ان تنتشر الى البلعوم الفمي Oropharyngeal والمريء مسببة الما عند الرضاعة اوالبلع.

2-1-1-5-2 داء المبيضات المهبلي Vulvovaginal Candidiasis

تصاب الأغشية المخاطية للمهبل بداء المبيضات فتظهر الاصابة بشكل تقرحات حمراء يرافقها افرازات بيضاء مع حرقة مؤلمة وحكة Itching وتكثر الاصابة عند النساء الحوامل او عند استخدام حبوب منع الحمل oral contraceptive pill وفي حالة الاستعمال العشوائي والمفرط للمضادات الحيوية (Odds 1979, Vazquez و Sobel,2000 وSobel واخرون ,1988).

2-1-5-2 داء المبيضات الجلدي Cutaneous Candidiasis

تصيب خميرة المبيضات المناطق مابين طيات الجلد وتدعى هذه الاصابة بالـ Intertriginous وتشمل الاصابة منطقة الابط وتحت الثدي وما بين الفخذين نتيجة الرطوبة ودفء هذه المناطق ، و

تصـاب المنطقـة مابيـن اصابـع اليـد والقدم لتعرضـها المستمر للماء مدداً طويلة كالطباخيـن وربـات البيـوت فتعـاني منطقـة الاصابـة مـن احمـرار جلـدي متقـرح وانسـلاخ الجلـد تاركـاً منطقـة عاريـة مؤلمـة(Vazquez و Sobel, 1995 و Myrvik وWelser,1988).

اظهرت خميرة المبيضات قدرة لاصابة المنطقة تحت صفيحة الاظفروحوله وتدعى هذه الحالة بالداحس Paronychia مسببة انتفاخ طية الاظفر واحمرارها يرافقها آلام شديدة وتجمع الافرازات الالتهابية ، وفي الحالات المزمنة قد يصاب الاظفر ويصبح ذا لون بني وتحدث هذه الاصابة في الاشخاص الذين يستخدمون الماء مدّة طويلة فضلاًعن الاشخاص المصابين بداء السكر(Vazquez و Sobel,1995 و Odds و1979).

2-5-2 الاصابات الجهازية Systemic Infection

1-2-5-2 اصابة القناة الهضمية Alimentary Tract Infection

تصيب خميرة المبيضات المريء مسببة داء المبيضات المريئي Esophagitis وقد يكون مصدر الاصابة التجويف الفمي كما تزداد الاصابة عند الاشخاص المصابين بنقص المناعة المكتسب المتقدم والحاد وتزداد كذلك عند الذين يتعاطون مضادات الحيـاة واسعـة المدى وقد تهاجم خميرة المبيضات الطبقة السطحيـة للمعـدة وتكـون هذه الاصابة خطيـرة عنـد المرضـى المصـابيـن بنقص المناعـة المكتسـب لانها تغزو الانسجه في العمق وتنتشر عبـر مجـرى الـدم الـى الكبـد والطحـال والاعضـاء الاخـرى (Kwon-Chung وBennett,1992 و Birdsall ,1997).

2-2-5-2 اصابة القناة التنفسية Respiratory Tract Candidiasis

تصيب خميرة المبيضات القناة التنفسية عبر الممر التنفسي مسببة اصابة القصيبات التنفسية الرئوية والرئة وتكون اعراض المرض مشابهة للالتهاب الشعبي المزمن Chronic bronchitis و تصيب الشعيبات القصبية bronchial tree وتكون اصابة الانسجة المحيطة بخميرة المبيضات نادرة الحدوث (Nolte,1982).

3-2-5-2 اصابة القناة البولية بداء المبيضات Urinary Tract Candidiasis

تعد اصابة القناة البولية بداء المبيضات من الاصابات الفطرية التي يزداد تكرار حدوثها لدى مرضى داء السكري وكذلك عند الافراط في تناول المضادات الحيويه (Vazquez وSobel,1995)، ومعظم حالات اصابة القناة البولية بداء المبيضات ناتجة عن الانتشار الموضعي للمبيضات بين الامعاء والمهبل

وان استعمال قسطرة المسلك البولي Urinary Tract Cathetarization يؤدي الى زيـادة نسبـة حدوث هذه الاصـابة(Rex واخرون ,2000) .

تمثل اصابة المثانة اصابة للمسلك البولي السفلي Lower Urinary Tract Infection وهي في الغالب غير ظاهرة الاعراض اما الاصابة الاجتياحيـة للمثانةInvasive cystitis فتكون عادة مصحوبة بظهور اعراض كتهيج المثانة bladder irritation وعسر البول dysuria وتبول دموي heamaturia وقد تمتد الاصابة لتشمل اصابة المسلك البولـي العلوي Upper Urinary Tract Infection والكليـة Renal Candidiasis (Vazquez و 1995,Sobel).

4-2-5-2 الاصابات الجهازية الاخرى

تتوغل خميرة المبيضات عميقاً الى داخل انسجة الاعضاء المختلفة مسببة التهاب شغاف القلب Endocarditis او تصيب الجهاز العصبي المركزي مسببة التهاب سحايا الدماغ Candidal Meningitis ويمكنها الانتقال الى مجرى الدم مسببة تسمم الدم بالمبيضات Candidal Septicemia (1979,Odds).

6-2 العقاقير المضادة للفطريات Antifungal Drug

صنفت المضادات الفطرية الى ثلاث مجموعات رئيسة هي مجموعة البولينات Polyenes group ومجموعة البـريميدينات Pyrimidines group ومجموعة الازولات Azoles group وفقاً لما ذكره Kwon –Chung وBennett (1992) و Dismukes (2000) .

1-6-2 مجموعة البولينات Polyenes group

تضمّ البولينات مجموعة كبيرة من المضادات الحيوية التي تنتجها بكتريا *Streptomyces* spp. ، وتكمـن فعاليـة البولينات من خلال اتحادهـا مع الستيرولات Steroles الموجـودة في الغشـاء الخلوي لخلايـا الفطـر مسببـة زيـادة نفاذيـة الغشـاء وارتشـاح ايونـات وانزيمـات الخليـة ممّا يسبـب مـوت الخليــة (Ghannoum:1997,White و Rice, 1999),تضمّ البولينات المركبات الآتية :-

1-1-6-2 النستاتين Nystatin

وهو اول مضـادات التي استخدمت في عـلاج الاصابـات الفطـرية وكـان يسمـى Fungicidin فـي بدايـة اكتشافـه ، تنتجه بكتريـا *Streptomyces noursei* (Odds, 1982 و Nolte ,1979) ، ويستعمل النستاتين في علاج الاصابات السطحية واصابات المهبل بالمبيضات الفطرية بوصفهِ علاجاً موضعياً بشكل مرهم او كريم او تحاميل(Pons واخرون , 1993 وSalvo , 1997) وليس لهذا المضاد

اثر في معالجة الامراض الفطرية الجهازية Systemic fungal disease لصعوبه امتصاصه من قبل القناة الهضمية (Brooks واخرون ,2001).

2-1-6-2 الامفوترسين - ب Amphotericin -B

من المضادات البولينية القاتلة للفطريات Fungicidal ، والذي تنتجه بكتريا *Streptomyces nodosus* ويستخدم في علاج الاصابات الجهازية Systemic Infection ، اما التاثير السمي للامفوترسين- ب فيحدث نتيجة ارتباطه مع Ergosterol الموجودة في الغشاء الخلوي للفطريات مما يسبب تغيرا في نفاذية الغشاء ونضوح الايونات ومن ثمّ موت الخلية ، وان الامفوترسين -ب يكون ضعيف الارتباط مع الكولستيرول Cholesterol الذي يعد المركب الرئيس في تكوين الاغشية الخلوية للبائن ويوضح هذا الارتباط يوضح سبب سميته ولا سيما عند استخدامه مدداً طويلة وبجرعات عالية (Brooks واخرون ,2001).

2-6-2 مجموعة البريميدينات Pyrimidines group

هذه المجموعة محدودة جداً تضم المضاد الفطري Flucytosin او يسمى ايضاً -5 (5FC) Fluorocytosine وهو من المضادات الفطرية الفمية المستخدمة لمعالجة الاصابات الجهازية الناتجة عن الخمائر الانتهازية Opportunistic yeasts وافضل استخدام للمضاد يكون عند استعماله مع Amphotericin -B للمعالجة (Bennett, 1977 و Kwon- Chung و Benntt, 1992و Francis وWalsh,1992).

إنّ آلية التأثير لهذا المضاد تحدث عند انتقال الدواء داخل خلايا الفطر بواسطة الانزيمات الناقلة Permases وتحوله داخل الخلايا الى 5- fluorouracil بفعل انزيم Cytosine deaminase ثمّ تحول المركب الاخير الى 5-fluorodeoxy uridylic acid monophosphate الذي يتداخل مع mRNAلتصنيع البروتين ، وان خلايا اللبائن لا تمتلك انزيم Cytosine deaminase وبذلك لا يتحول العقار الى صورته الفعالة السام (Brooks واخرون، 2001 : Polak وScholer,1975).

3-6-2 مجموعة الازولات Azoles group

تقسم الازولات المضادة للفطريات على مجموعتين رئيستين هما:

1-3-6-2 الاميدازولات Imidazole :

تشمل الكيتوكونازول Ketoconazole والكلوتريمازول Clotrimazole والتايكونازول Ticonazole.

2-3-6-2 التـــرايزولات Trizole:

تشمل الفيوكونازول Fuconazole والاتراكونازول Itraconazole.

تستخدم المشتقات التابعة لهذه المجموعة على نطاق واسع في علاج الاصابات الفطرية الموضعية والاصابات الجهازية(Kauffman وCarver,1997 و Hoesley وDismukes,1997) ، وتعمل هذه المضادات على الارتباط بالانزيم Cytochrome P450 وتثبيطة والذي يؤدي الى تثبيط عمل الانزيم المزيل لمجموعة المثيل من اللانوستيرول 14- α demethylation of lanosterol الذي يعد ضرورياً لعملية تحويل Lanosterol الى Ergosterol الجزء الأساس في بناء الغشاء الخلوي للفطر ممّا يسبب ضعف في بناء الغشاء الخلوي واحداث الثغور مسبباً ارتشاح المواد خارج الخلايا (Odds,1993) .

يستخدم Ketoconazole في علاج الاصابات المزمنة الناتجة عن الاعفان والخمائر مثل Chronic Mucocutaneous Candidiasis (Horsburghو Kirkpatrick , 1983) و Vulvovaginal Candidiasis وكذلك Dermatophytosis اما المضادFluconazol فيعد افضل عقار يمكنه الوصول الى الجهاز العصبي المركزي لذا يستخدم في علاج السحايا المتسببة عن خميرة *Candida* وخميرة *Cryptococcus* كذلك يستخدم في علاج تجرثم الدم بالكانديدا Candidemia (Brooks واخرون ,2001) .

7-2 النباتات الطبية Medical Plant

تعد دراسه خواص النباتات الطبية من الامور المهمة ضمن علم العقاقير Pharamacognosy و يقود هذا العلم الى دراسة مسار العديد من المضادات في الوقت الحاضر ذات المصادر الطبيعية مثل Aspirin(Thebuslic salicyat structure) المستخرجة من نبات الصفصاف willow (Salix)) و Opioids مخدر الافوسين) المستخرج من نبات الخشخاش *opium poppies* و حبوب منع الحمل(steroid structures) المتواجدة في البطاطا الحلوة البرية في المكسيك غيرها , من الضروري دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية والخواص الكيموحيوية والتضادية الحياتية وايضا الجزء النباتي المحتوي على المادة الفعالة (البذور ,الاوراق ,الجذور...الخ)(السعيد واخرون,Mills:2003 واخرون,2006),تقسم مكونات النباتات الطبيه الى جزئين هما:

1-7-2 مكونات غير فعالة :-

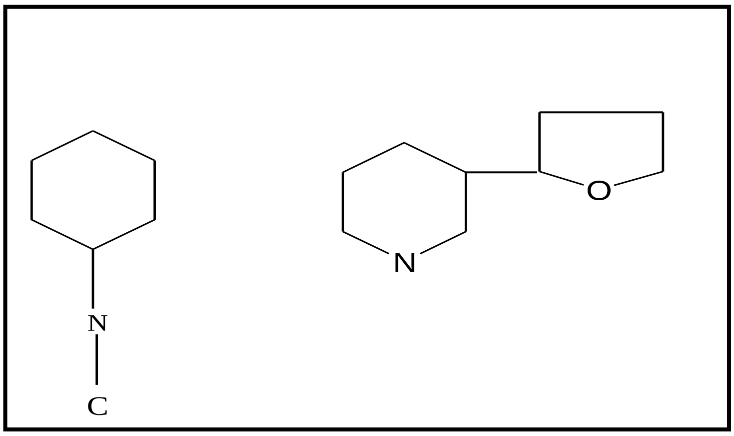
هي مواد ليس لها تأثير طبي مثل السليلوز ومعظم مكونات خلايا النبات .

2-7-2 مكونات فعالة :-

المواد ذات التأثير الطبي أو الفسيولوجي للنباتات ولها قيمة دوائية كبيرة ، وتتكون هذه المواد بوصفها نواتج ثانوية من عمليات الايض الأولي داخل النباتات المختلفة ,وقد قسمت هذه المواد أو المركبات على ثلاث مجاميع رئيسة وهي : المركبات القلويدية ، والفينولية ، والتربينية وكما يأتي :-

1-2-7-2 القلويدات Alkaloids

مركبات عضوية ذات تركيب قاعدي معقد يحتوي على عنصر النتروجين بشكل اساسي فضلا عن الكاربون و الهيدروجين وفي بعض الاحيان الاوكسجين كما في شكل(1), وهي ذات تأثير فسيولوجي في الكائن الحي, و ان وجدت بكميات ضئيلة في النبات (جبر , 2009) ، تعد القلويدات من نواتج الايض الثانوي للبروتينات إذ تشتق من الأحماض الامينية (Raffauf ,1996) ، وهي تكون بشكل بلورات متوازنة عديمة اللون والرائحة ، حساسة لدرجات الحرارة العالية ، وسامة ، والمذاق والقليل منها التي لا تحتوي على أوكسجين في تركيبها تكون سائلة في درجة حرارة الغرفة(Cowan ,1999), واهم هذه القلويدات لـ Berberine الشائع بين الفصيله القمريه Menispermaceae ولـ Conessine في الهند في لحاء Holarrhena phbescens(العائله الدفليه Apocynaceae)و Cryptoleois (العائله الصلاقيه Asclepiadceae) (السعيد واخرون ,2003) .,وللقلويدات فوائد مهمه للنباتات , اذ انها تحمي النباتات من الحشرات الضارة وتعتبر منظمات نمو للنباتات ومصدر للنتروجين المهم لنمو النبات وكذلك اتحادها من بعض المواد الضاره للتخلص منها , اما فوائدها للانسان , فهي ذات حدين ففي جرعات محدده تكون علاجا وبجرعات اكبرقد تكون سامه للانسان ,فائدتها العلاجيه تبدا بتسكين الآلام مثل Morphine وتنتهي بعلاج السرطان مثل Vincristine وهي مركبات لا تذوب في الماء اوانها تذوب بشكل جزئي لكنها تذوب في الكحول والكلوروفورم وتكون املاحا ذائبه في الماء عند تفاعلها مع الحوامض (جبر ,2009) .



الشكل(1)التركيب الحلقي العام للقلويدات Alkaloids

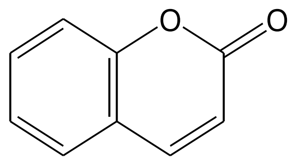
2-2-7-2 الفينولات phenols

وهي مركبات عطرية أروماتية تتكون من حلقة بنزين ترتبط بها واحدة أو أكثر من مجاميع الهيدروكسيل (OH) الجانبية ، ذائبة في الماء (1984,Harborne) ، عديمة اللون والرائحة ، حساسة لدرجات الحرارة العالية ، سامة ومرة المذاق . ويُعتقد أنّ موقع مجاميع الهيدروكسيل وعددها في الفينولات له علاقة بسميتها للأحياء المجهرية ، فمثلاً مركبات الكاتيكول (Catechol) والبايروكالول (Pyrogallol) هما فينولات سامة للأحياء المجهرية إذ يحوي المركب الأول على مجموعتي هيدروكسيل بينما يحوي المركب الثاني على ثلاثة مجاميع(1999,Cowan) ، وتعد الفلافونات (Flavonoids) من أكبر مجاميع المركبات الفينولية الطبيعية التي تحتوي على فينول أحادي الحلقة ، أما التانين (Tannin) واللكنين (Lignin) فهي متعددة الفينولات Poly phenolic (Harborne, 1984) ، أما الفينولات التي لا تحتوي أوكسجين فتوصف على أنها زيوت أساسية وتعرف كمضادات للأحياء المجهرية كالمركب أيوجينول (Eugenol) ويوجد في زيت القرنفل وكذلك زيت الثايمول (Thymol) الموجود في الزعتر *Thymus* الذي يحتوي على المركب Cafic acid وهو فعال ضد البكتريا (1979,Thomson) ، وتُعد المواد الفينولية منظمات للنمو ولعمل الأنزيمات في النبات ، كما تعد عوامل مقاومة طبيعية للنبات ضد الحشرات (المنصور ، 1995) , وتضم المواد التاليه :-

1-2-2-7-2 الكومارينات Coumarins

وهي أبسط أنواع المواد الفينولية التي تحتوي على 9 ذرات كربون كما في شكل(2)، ذات رائحة نفاذة وطعم مر ، تذوب في الكحول وتتواجد في نبات الينسون*Pimpinella anisum* والحلبة *Trigonella foenumgraceum* ويكون تركيبها مشابه التركيب فيتامين K لذلك تتداخل مع التلازن Cogulation Biosynthesisولكن فاعليتها تقل عند تناولها عن طريق الفم ، كما أنّ مركب Hydro-cinnamic acid

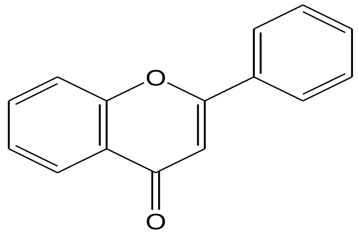
الموجود في الكومارينات له تأثيرات مثبطة لنمو الفطريات المرضيه (Mills, واخرون,2006) ، وقد بين أنّ مركبات الكومارينات السامـة تُطرح بأمان مع إدرار الإنسان (Weinmann, 1997) ، ولكن تم تحاشي استـعمـالـهـا إذ ظـهـر أنــهـا تـتـداخـل فـي مـفـعـولـهـا الطبي مـع عدد من المركبات الطبية الأخرى (Tyler واخرون ,1988) .



الشكل(2)التركيب العام للكومارينات Coumarins

2-2-2-7-2 الفلافونات Flavonoids

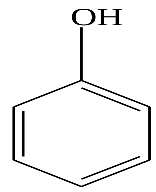
مركبات فينولية تحوي 15 ذرة كربون مع مجموعتي فينول مرتبطتين بثلاث ذرات كربون كما في شكل (3) ,توجد بصورة عامة في النباتات الزهرية تتركب بصوره رئسيه من حلقتين اورماتينتين مرتبطه بثلاث سلاسل كاربونيه(Mills واخرون ,2006) . وإنّ لهذه المركبات وخاصة الرتين (Rutin) والهسبردين (Hesperdin) أهمية كبيرة في تقوية الأوعية الدموية وتستخدم في علاج مختلف الحالات الناتجة عن النزف الشُعيري (Capillary bleeding) ، وتكمن أهميتها في تنشيط إفراز الأدرينالين (Adrenalin) ، ولبعضها أهمية فـي عـلاج أمراض البرد (الدرويش ، 1983) .



الشكل(3) التركيب العام للفلافونويدات Flavonoids

3-2-2-7-2 التانينات Tannins

هي مواد فينولية ذات وزن جزيئي عالٍ ,تمتلك تركيبا حلقيا يتكون من 6 ذرات كاربون كما في شكل (4) ، قادرة على ترسيب البروتين ومنع تحلله لذا تدخل في صناعة الجل وعملية الدباغة عن طريق اتحاد التانينات مع المواد البروتينية فتصبح غير قابلة للتحلل بفعل الانزيمات ، كما لها تأثير قابض عند اتحادها مع المواد البروتينية الحية لذا تستعمل في علاج الإسهال وتستعمل ايضاً في علاج الجروح السطحية والحروق, تسبب السرطان على المدى البعيد تترسب بواسطه المعادن مثل الرصاص و الكالسيوم و الحديد وتذوب في الماء والكحول والاسيتون ولا تذوب في الكلوروفورم . لها دور مضاد للفطريات والجراثيم ولانها تحتوي على الفينول تستطيع جذب الاوكسجين (جبر ,2009).



الشكل(4) التركيب العام للتانينات Tannins

3-7-2 التربينات Terpens

عبارة عن مركبات كيميائية حلقية تتكون من ارتباط عدد من وحدات ايزوبرينية isoprene structure (C5H8) ، والتركيب الكيميائي العام للتربينات هو (C10H16) (1999,Cowan)

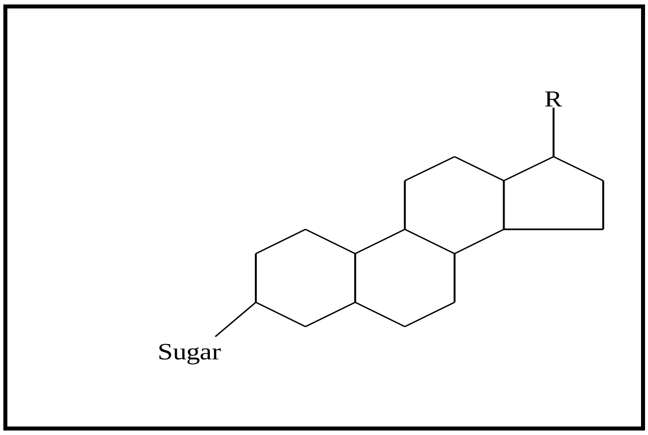
تمتلك معظم التربينات تركيباً حلقياً واحداً متصلاً بواحدة أو أكثر من المجاميع الفعالة (هيدروكسيل ، وكربونيل وغيرها) ,تنتج في النبات عبر مسلك حامض ألـ mevalonic (Dicke و2002,Poecke و1984, Harborn).

تذوب التربينات غالباً في الدهون وتوجد في سايتوبلازم الخلية النباتية ، وتتميز بطعمها الحاد غير المستساغ أحياناً ، وحافظة للأغذية ومضادة للجراثيم وتحفز الشهية وتسهل الهضم ومسكنة للآلام ومقوية(جبر ,2009 و Tylerواخرون ,1988), وتقسم التربينات على :-

1-3-7-2 الكلايكوسيدات Glycosides

مركبات تعطي عند تحللها بالماء مادة سكرية واحدة او اكثر فضلاً عن وجود مواد غير سكرية مرتبطة معها كما في الشكل (5), ولا تقل أهميتها عن القلويدات في فوائدها الطبية وتأثيراتها الفسيولوجية المختلفة , يعزا الاثر الفسيولوجي الى الجزء غيرالسكري Aglycon ويرتبط الجزءان

السكري و لا السكري باحد الروابط الاوكسيجنيه و الكبريتيه و النتروجينيه و الكربونيه , التي تساعد على انتشار المواد الغذائيه في النباتات عن طريق اتحادها مع السكر و تواجدها في النبات يعمل على ابطال سميه المواد بتحويلها الى كلايكوسيدات ومن أمثلة الكلايكوسيدات ديجيتوكسين Digitoxin الموجود في أوراق نبات إصبع العذراء *Digitalis purpurea* الذي ينظم ضربات القلب و يقوي عضلاته ، والهسبريدين Hesperidin المستخرج من قشور الحمضيات الذي يمنع انفجار الشعيرات الدموية ، وكلايكوسيد الروتين Rutin الذي يقوي جدار الأوعية الدموية الضعيفة ويمنع النزف الدموي إذْ يستخرج من نبات السذاب *Ruta graveolens* (جبر, 2009).



الشكل(5) التركيب العام للكلايكوسيدات Glycosides

2-7-3- 2 الصابونينات Saponins

مركبات معقدة تشبه الكلايكوسيدات في طبيعتها الكيميائية وتكون رغوة تشبه رغوة الصابون عند رجها ، تحتوي هذه المركبات على جزء غير سكري يدعى صابوجينين Sapogenin وان شجرة صابون كاليفورنيا (*Chlorogalum pomeridianum* California Soap Plant) التي تعطي مادة الامولونين amolonin هي من المصادر الرئيسة لأستخلاص الصابونينات تجارياً (الشماع ، 1989)عندما تاخذ عن طريق الفم فانها تكون امنه على الانسان اما عندما تحقن بالوريد فانها تعمل على تحطيم الغشاء الدهني اذلك يحدث تحلل للخلايا Hemolysis(Mills واخرون,2006).

2-7-3-3 الراتنجات Resins

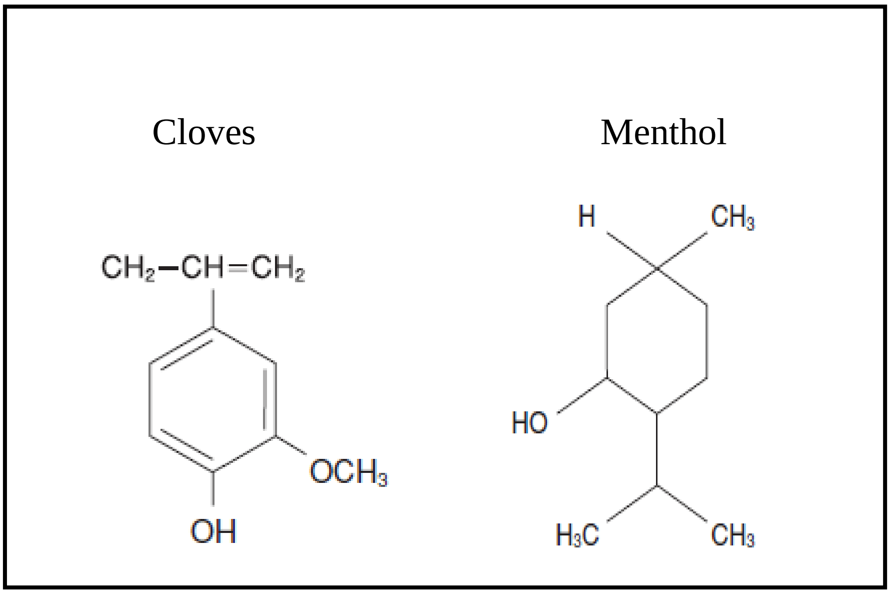
مواد ذات تركيب كيميائي معقد ناتجة من اكسدة مواد مختلفة من الزيوت الطيارة تذوب في الايثر والكحول وغيرها من المذيبات العضوية وعدم قابليتها على الذوبان في الماء ، كما تشكل الراتنجات نسبة عالية في نبات المستكي *Mastic lenticus* الذي ثبتت فاعليته المضادة للعديد من الأنواع البكتيرية

الممرضة (AL-Ani) تذوب وتنصهر بالتسخين تتركب من احماض راتنجيه وكحولات راتنجيه ومن أمثلتها راتنج أزهار القنب الذي يستخدم مسكناً للآلام وفي علاج الهستيريا والاضطرابات العصبية , واسترات راتنجيه ومن أهمّ فوائدها الطبية استخدامها مادة مطهرة قوية ومادة مسهلة و مدرر بولي و في صناعه اللاصقات الطبية (جبر ,2009) .

4-3-7-2 الزيوت الطيارة Volatile Oils

هي الزيوت التي تتبخر اوتتطاير عند تعرضها للهواء في درجات الحرارة الاعتيادية من دون تغير او تحلل في تركيبها الكيميائي وان رمزها الكيميائي هو (C_5H_6) كما في الشكل (6), وهذا ما يميزها عن الزيوت الثابتة Fixed oilsالتي تتحلل عند تعرضها للتسخين العالي , وتدعى الزيوت الطيارة ايضاً بالزيوت العطرية Aromatic oils لرائحتها العطرية الجميلة او تدعى بالزيوت الايثرية Ethereal oils لذوبانها في الايثر كما تدعى بالزيوت الاساسيةEssential oil (Mills واخرون,2006), تتميز الزيوت الطيارة بالألوان الفاتحة المائلة للاصفرار و كثافة أقلّ من كثافة الماء باستثناء الدارسين و القرنفل و قابليتها على الذوبان في المذيبات العضوية و عدم ذوبانها في الماء (الشماع ، 1989) تختلف كميات الزيت المستخلصة باختلاف النبات فقد تكون أثرية في بعضها ، وبنسب مئوية قد تصل إلى 5 % في بعضها الآخر (الشحات ، 2000) . وتنتشر الزيوت الطيارة في اكثر من الفي نبات تمثل ستين عائلة نباتيه تقريباً، فتكثر في العائلة الشفوية Labiatae والعائلة القرفية Lauraceae و العائلة الخيمية Umbelliferae و العائلة السذبية Rutaceae و العائلة المركبة Compositae و العائلة الاسية Myrtaceae و العائلة الصنوبرية Pinaceae (حسين ، 1981).

تتواجد الزيوت الطيارة في تراكيب مخصصة للافراز مثلا توجد في الشعيرات الغديه glandular hair كما في العائلة الشفوية او في غدد زيتية oil glands كما في العائلة السذبية او في قنوات زيتية oil vittae كما في العائلة الخيمية ، و تعد الزيوت الطيارة من أهمّ منتجات الايض الثانوي العضوي (الشحات ، 2000)



الشكل(6) التركيب الحلقي لبعض انواع الزيوت الطياره Volatile Oils

2-7-3-5 الزيوت الدهنية (الزيوت الأساسية) Essential oils

تمتاز بكونها لا تتبخر ولا تتطاير عند تعرضها للهواء ولا يمكن تقطيرها من دون أن تتحلل ، تتألف من الكليسيرين الذي يكون مرتبطاً مع حامض دهني غير مشبع ، وهي غير سامة للإنسان وتعد مادة غذائية وتحل محل الشحوم الحيوانية ومن أمثلتها زيت الزيتون وزيت الخروع الذي يستخدم مليناً في حالات الإمساك(Mills واخرون ,2006).

2-8 نباتات العائلة الشفوية Labiaceae (Lamiaceae)

تضم العائله الشفوية Labiaceae (Lamiaceae) حوالي 200 جنس و3200 نوع ,اعشاب اوشجيرات خفيضه undershrubsعطريه aromatic سنوية او حولية وهذه العائلة ممثلة جيدا في البحر المتوسط وفي بريطانيا , الإزهار ثنائية الجنس bisexual و ثنائية التجانس zygomorphic مرتبة بشكل اساور vertical lasters والتويج ذو شفتين bilabiate corella والاسديه stamensمختلفة زوجي الاسدية didynamous باستثناء إكليل الجبل *Rosmarinus* تمتلك باقي الأجناس أسلوبا جينيا أساسيا gynobasic . وتتضمن اجناس كثيرة منها النعناع Mentha(18نوعا و13نوعا هجينا hyprid) يعد مصدرلل menthol والزعتر thymus الذي يعد مصدر thymol . وتتضمن مكونات ألعائله بالاضافة إلى الزيوت ألطيارة , ثنائيات التيربينويد وثلاثياتها (diterpenoid, triterpenoids) والصوبنيات وقليل من قلويدات البيريدين والبيروليدين وهرمونات مكافحه للحشرات , وعديد الفينول والتانيات وغيرها(السعيد واخرون, 2003) .تتضمن الدراسة الحالية :-

2-8-1 نبات الزعتر thyme

2-8-1-1 الاسم العلمي *Thymus vulgaris*

الجنس	spiceas; *Thymus*
العائله: الشفويه	family; Labiatae(Lamiaceae) (Mint family)
تحت الرتبه :الفربينيات	suborder; Verbenineae
الرتبه :الانبوبيات	order; tubiflora
القسم: نباتات ثنائيات الفلقه	division ; Dicotyledons

2-8-1-2 الوصف العام لنبات الزعتر

نبات عشبي معمر عائد إلى العائلة الشفوية (Lamiaceae) يصل ارتفاعه مابين (20-40) سم كما موضح في شكل (7) ، سيقانه مربعة خشبية مغطاة بشعيرات بنية تتفرع عدة تفرعات عند القاعدة, إما الوراقه فتكون صغيرة جالسة مغطاة بشعيرات لها رائحة نفاذه وأزهاره زرقاء اللون توجد بشكل عناقيد, ويعدّ جنوب أوربا لاسيما ايطاليا واسبانيا والبرتغال وفرنسا الموطن الأصلي لنبات الزعتر كما ينمو برياً في الكثير من الدول العربية لاسيما شمال أفريقيا مثل ليبيا والمغرب والجزائر كذلك يكثر في سوريا ولبنان والأردن (حسين ، 1981).

الشكل(7)المظهر العام لنبات الزعتر Thymus

2-8-1-3 المكونات الفعالة لنبات الزعتر

استطاع العالم الأماني كاسبار نيومان في سنه (1719) لأول مره من فصل ألمادة ألفعالة في الزعتر واسماها كافور الزعتر (camphor of thyme) وفي سنه 1855اسماها العالم الفرنسي لاليماند باسم

الثايمول للthymol وهو الاسم الشائع حاليا .اشارت الدراسات الحديثه بان الزعتر يحتوي زيتا طياراً تصل نسبته مابين(1.2)% حجم /وزن وتمثل المركبات الفينولية نسبة لا تقل عن 0.5% معبر عنها بالثايمول Thymol والكارفاكرول Carvacrol ذات الفائدة الطبية، فضلاً عن المركبات الهايدروكاربونية الاحاديةالتربين Monoterpene مثلاً(الليمونين Limonene والتربينين Terpinene والسايمين P-Cymene والكاريوفيلين B-Caryophyllene) ومركبات كحولية احادية التربين مثل (اللينالول Linalool و 4 - تربينول Terpinene 4-ol) فضلاً عن مركبات أخرى مثل (1.8 سينيول 1.8- Cineol ، والبورنيول Borneol ، والفا- بيتا- بنين – α – β pinene والمرسين Myrcene ، والكامفين Camphene والفا- الثوجين α- thujene) (السعيد وآخرون, 2003) , و يحوي نبات الزعتر الراتنجات Resins والتانينات Tannins ومواداً صمغية (Kandil واخرون ,1994).

4-1-8-2 الاهمية الطبية لنبات الزعتر

احتل نبات الزعتر الأهمية الطبية والاقتصادية لاحتوائه على الكثير من المركبات الكيميائية المهمة ذات الاستخدامات الطبية الشائعة , يعرف العديد من السلالات ألكيميائيه chemical races مثلا أنماط الثيمول thymol والكارفاكرول carvacrol والفينولات بأنها المسؤوله بشكل كبير عن خواص الزعتر المطهر antiseptic والمضاد للسعالantitussive والطارد للبلغم expectorant , لثنائيات الفينيل biphenyls ألمسجله في عام 1989خواص مزيله للرائحةdeodorant (السعيد واخرون,2003) فقد أشار الزبيدي (1996) إلى إمكانية استخدامه لمعالجة التهاب المعدة المزمن والتهاب القصبات الحاد والسعال ألديكي والربو وسوء الهضم وحالات التبول الليلي عند الأطفال ، يدخل في الخلطات الطبية لمعالجة امراض البرد والزكام ويستخدم غسولاً للفم لمعالجة التهابات الفم والحنجرة واللثة (الراوي وجاكره فارتي ، 1988) ، كما يدخل زيت الزعتر في صناعة معاجين الأسنان بوصفهِ مادة مطهرة ومسكنة لآلام الأسنان ويستخدم أيضا في تخفيف آلام الروماتزم والمفاصل وعرق النسا وفي علاج بعض الإمراض الجلدية، ويستخدم لفتح الشهية وتسكين آلام المغص ومعالجة الإسهال ومسكناً في حالات الحيض والتشنجات (الحشات ، 2000).

2-8-2 نبات النعناع Peppermint

2-8-2-1 الاسم العلمي *Mentha piperita*

الجنس:	spiceas ; *Mentha*
العائله: الشفويه	family; Labiatae(Lamiaceae) (Mint family)
تحت الرتبه :الفربينيات	suborder; Verbenineae
الرتبه :الانبوبيات	order; tubiflora
القسم: نباتات ثنائيات الفلقه	division; Dicotyledons

2-8-2-2 الوصف العام لنبات النعناع

عشبة معمره تزهر من حزيران إلى آب يعود إلى فصيلة الشفوية Lamiaceae ذات أصل غير معروف , يزرع بصورة وأسعة في أوربا وجنوب شرق أسيا وأمريكا الشمالية والجنوبية واستراليا ,يوجد في الغالب بريا ولا يستقر على هذا الحال, الأجزاء ألمستعملة نبات النعناع الأوراق ,يعد النعناع في المركز الأول بين النباتات التي يستخلص منها الزيت , نسبة إلى أهمية زيتة من بين الزيوت , وهو شفاف ،سائل اصفر إلى اللون الأخضر ,ومع مرور الوقت يتكثف الزيت ويتحول إلى اللون الأحمر . ويعد احد أنواعه النعناع البري*Nepeta Catatria* والنعناع الفلفلي أو البستاني *Mentha piperita* (هجين من النعناع المائي Water mint والنعناع السنبلي Spearmint)، ينمو النوع الأخير بريا في البلاد العربية بريا أو مزرعيا ، والجوهر الفعال هو زيت النعناع الذي يقطر من الأوراق والأغصان الرفيعة والرؤس المزهرة واهم المركبات التي يحويها المنثول Menthol, وقليل من الليمونين والصنوبريين واليوكاليبتول ، وحامض التانييك . والمركب الأخير هو المصدر الفعال القابض للنعناع , إما النعناع البري يحتوي على زيوت طياره وايريدويدات واحماض عفصيه . والزيوت ألطياره من أهم مكوناته الفاو بيتا والنيتبالامتون والستيروفلول والجبرانيول (السقا عيد,2007), يوضح الشكل (8) المظهر العام لنبات النعناع Peppermint.

الشكل(8) المظهر العام لنبات النعناع Peppermint

2-8-2-3 الاهميه الطبية للنعناع

اظهرت بعض الأبحاث إن إضافة زيت النعناع إلى الأقراص يكون لها تأثير فعال في معالجة الاضطرابات المعوية,يعد شاي النعناع البستاني علاجا تقليديا للمغص عند الأطفال وكذلك مهدئ للمعدة حيث يساعد في تهدئة تقلصات الأمعاء وينظم من عمل الجهاز الهضمي يساعد في إفراز العصارة الصفراوية من الصفراء ,يحتوي النعناع على قيمة غذائية متميزة فهو يجدد الدم ويمنع الغثيان, وأن شراب ماء النعناع مع السكر يكون قاطعا لأنواع الصداع وضعف البصر وإلام الرأس وينقي الصدر من البلغم ويستعمل مسكنا لالام الأسنان عند مضغ أوراقة الخضراء, و له مفعول مضاد للتشنج, و يمنع استخدامه في حالات الحميات وعند وجود الاستعداد للتقيئ لأنه يزيد من جفاف الفم والشعور بالعطش(السقا عيد ,2007) .

2-8-2-4 المكونات الفعالة في النعناع

يحتوي زيت النعناع على اسيتات المنثيل Menthyl acetate بنسبه4.5-10% ما لا يقل عن 44% منثول Memthol و 15-32% منثون Menthone, اذ كانت حدود بعض المركبات الفرديه الليمونين Limonene 1.0-5.0% , والسينيول Cinenole3.5-14.0%, والمنثون Menthine 14 -32%, والمنثوفوران Menthofuran1.0-9.0%والايزومنثون Isomenthone 1.5-10.0% و اسيتات المنثيل Menthyl acetate 2.8-10% و المنثول Memthol 30-55% و البوليغون Pulegone اكبر او يساوي 4% و الكارفون Carvone اكبر او يساوي 1% , وان المحتوى من السيتنول الى الليمونين تزيد عن2%.

يحتوي الجزء الأساسي من النعناع على عدد من مشتقات البيريدين مثل 2-acetyl-4-isopropenyl pyridine التي لها رائحه نعناعيه قويه (السعيد واخرون ,2003).

9-2 الفاعلية الحياتية للنباتات الطبية ضد *Candida spp*

تعد المواد الفعالة نواتج ثانوية تعمل كعوامل دفاعية أولية للنباتات ضد هجوم الأحياء المجهرية والحشرات وآكلات الأعشاب ، وأنّ بعض هذه المركبات تُنتج من أيض الحوامض ألأمينيه مثل المركبات الفينولية والقلويدات و أشباه السكريات مثل الكلايكوسيدات ، أما التربينات (Terpens) فإنها تُنتج من أيض السكريات(Mills واخرون,2006). وتعد مركبات الزيوت الطيارة (Volatile oils) والزيوت الأساسية (Essential oils) من أكثر المركبات المعروفة بفاعليتها المضادة للأحياء المجهرية وقد حَضت بالعديد من الدراسات.

دأب Himratul-Aznita واخرون (2011) على دراسة التركيز المثبط الادنى لمستخلصات نبات *Piper betal* بالكلوروفورم ضد انواع المبيضات الفموية , وجد ان قيمة التركيز المثبط الادنى (MIC)لـ *C.parapsiolosis C.tropicalis ,C.krusie, C.albicans* كانت 12.5مليغرام /مل وان التركيز القاتل الادنى (MFC) يصل الى 25مليغرام/مل .

وجد Correa –Royero واخرون (2010) ان قمة منحني التركيز المنصف القاتل للمضادات الفطريه والزييوت الاساسيه Essential oil والمستخلصات الكحولية الخام لنبات *Myrice cucllata* ضد *C.krusie* و *Aspergillus fumigates* كانت عند التركيز31.25 مايكروغرام/مل اما في *Lippia citriodora* فكانت عند التركيز 62.5 مايكروغرام /مل .

ولاحظ Pirbalati واخرون (2010) عند دراستهم فاعلية التضاديه للزيوت الاساسيه و المستخلصات الكحوليه اتجاه *C.albicans* ,وجد ان قيمة التركيز المثبط الادنى لنبات *Thymus* و لنبات *Myrtus communis* 10-0.039 مليغرام / مل .

وبين Omran واخرون (2009) فاعلية المستخلصات الزيتية لنباتات(*Thymus , Pennyroyal, Lemon*) تجاه *Candida spp* اذ اعطى المستخلص الزيتي لنبات *Thymus* فاعلية عاليه ضد انواع المبيضات اعلى من المستخلص الزيتي لنباتي (*Pennyroyal,Lemon*).

وذكر Nzeako واخرون (2008)عند دراستهم فاعلية المستخلص الزيتي Thyme , Clove ان التركيز المثبط الادنى للThyme اقل بكثير من التركيز المثبط الادنى لClove.

وبين الصادق (2006) بينت ان مزيج المستخلص الزيتي للنباتي الزعتر وحشيشه الليمون ذات فاعلية تثبيطية أقلّ مِنْ اُستخدام المستخلص الزيتي بصورة منفردة ضد انواع المبيضات .

استنتج الزبيدي(2005) بدراسة فاعلية التثبيطية لمستخلصات قلف نبات القرفة (الدارسين) *cinnamon* ضد بعض الأحياء المهجرية ومنها *Candida albicans* أن لمستخلص قلف الدارسين الزيتي فاعلية تثبيطية لخميرة *C. albicans* أفضل من بقية المستخلصات، بينما كان المستخلص المائي البارد لقلف نبات القرفة .

كما توصل الثويني و أخرون (2005) إلى نتائج جيدة عند استخدامهم بعض المستخلصات النباتية مثل المستخلص الزيتي لنبات حبة البركة *Nigella safira* , و مستخلص الثوم المائي ضد نمو خمائر *C. albicans* أذ وصل قطر التثبيط الى 14و 20 ملم على التوالي.

قام القيسي (2004) بدراسة تأثير مستخلصات نبات خناق الدجاج *Zygophyllum fabaago L.* الكحولية و المائية , و أظهرت فاعلية جيدة ضد نمو خميرة *Candida albicans* , وأظهر الزيت الطيار لنبات النارنج الاخضر Cirtrus aurntium L كذلك فاعلية عالية ضد خميرة *C. albicans* .

ولقد توصل تامبري Tampieri وآخرون (2004) عند دراستهم فاعلية 16 زيتاً طياراً مستخلصاً من نباتات مختلفة منها نبات البردقوش البري *Origanum vulgare* والريحان *Ocimum basilicum* والليمون الحامض *Citrus limon* في تثبيط خميرة *C. albicans* إلى إن التركيز المثبط الأدنى (MIC) للمركب الفعال المنقى السترال (Citral) 100 جزء بالمليون والليمونين (Lemonine) 1000 جزء بالمليون والجيرانيول (Geraniol) 100 جزء بالمليون واللينالول (Linalool) 500 جزء بالمليون ضد خميرة *C.albicans* .

و استخدم Liang واخرون(2003) زيتوت مجموعة من النباتات شملت زيت القرنفل *Dianthus caryophllus*، النعناع *Mentha piperita*، الدارسين *Cinnamum zeylanicum*، الهيل *Elettaria cardamomum* وجوز الطيب *Myristica fragrans*، مع نبضات كهربائية في تثبيط مجموعة من الأحياء المجهرية من بكتريا موجبة وسالبة لصبغة كرام وخمائر وأعفان ، و درس Hammer واخرون(2003) الفاعلية التثبيطية العالية للزيوت المستخرجة من نبات *Melaleuca alternifolia* والمعروف بزيت شجرة الشاي (Tea tree oil) إزاء البكتريا الممرضة والتي شملت *S.typhi* و *E.coli* و *Staph.aureus* وإزاء الفطريات الجلدية والتي شملت *Malassezia furfur* و *T.mentagrophytes* والخميرة *C.albicans* .

اكد Okemo واخرون (2001) أنّ للمستخلص الكحولي لاوراق نبات السبحبح *Azadirachta indica* فاعلية تثبيطية عالية ضد البكتريا *Staph.aureus* و *Ps.aeruginosa* والخميرة

C.albicams مقارنةً مع المستخلص المائي لاوراق نبات السبحبح إذ تعود الفاعلية التثبيطية للنبات لاحتوائة على الزيت الطيار (Neem oil) .

ولاحظ السامرائي(2000) أن لأوراق الأس *Myrtus communis* ، وبذور الحلبة *Trigonella foenumgracum L.* ، وبذور الكرفس *Apium graveolens L.*، وبذور حبة الحلوة *Foeniculum vulgare* L. ، ودرنات السعد *Cyperus rotundus L.* فاعلية ضد الاحياء المجهرية المعزولة عن المصابين بأخماج المجاري البولية .

و وجد Nascimento واخرون (2000) ان للزيت الطيار لنبات الزعتر *Thymus vulgaris* والقرنفل *Caryophyllus armaticus* والريحان *Ocimum basilicum* والرمان *Punica granatum* فاعلية تثبيطية لاربعة عشر نوعاً من الاحياء المجهرية الحساسة والمقاومة للمضادات الحياتية منها *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aeruginosa* و *Bacilius subtilis* و *Candida albicans* و *Proteus* spp. و *Klebsiella pneumoniae* و *Shigella* spp و *Salmonella choleraesus* , وكذلك قام بمزج المستخلص النباتي مع المضاد الحيوي المقاوم فمزج 20 مايكروغرام / مليلتر من مستخلص نبات الزعتر مع المضاد الحيوي Ampicillin لتثبيط بكتريا *K.pneumoniae* و *E.aerugenes* تعزا فاعلية التثبيطيه للمستخلص الزيتي لنبات الزعتر تعزا الى احتوائه على المركبات الفينوليه فماده carvacrol في الزيت تكون ذات فعاله تثبيطه قويه في منع نمو الفطريات عندما تستخدم بتركيز 250 جزء بالمليون بنسبه تثبيط 9%, 95% لكل من *pencillium digitatum , Botytis cinerea* .

أشار Ioset واخرون (2000) في سويسرا إلى فاعلية مستخلص جذور نبات البنبر *Cordia curassavica* إزاء الفطريات *Cladosporium cucumerinum* والخميرة *C.albicans* وذلك لاحتواء النبات على 4 من المركبات التي تدعى Naphthoquinones إضافة لفاعليته القاتلة ليرقات البعوض

و في استراليا أشار Hammer واخرون(1999) إلى فاعلية الزيوت الطيارة لـ 46 نباتاً محلياً إزاء مجموعة من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كَرام مثل *Staph.aureus* و *Ent.faecalis* و *E.coli* و *Acinetobacter baumanii* و *K.pneumoniae* و *Ps.aeruginosa* و *Aeromonas veronii* و الخميرة *C.albicans*.

وتمكن Apisariyakul واخرون (1995) من عزل 2 من المركبات الفعالة من نبات الكركم *Curcuma longa* وتشخيصها إذ أظهر المركب الأول Tumeric oil فاعلية تثبيطية عالية إزاء 50

عزلة من الفطريات الجلدية و6 عزلات من الخمائر وكذلك فاعليته في علاج خنازير غينيا التي تمت إصابتها بداء الفطار الجلدي ، كذلك اشار Gral و اخرون(1990) الى تأثير مستخلص جذور نبات الكرفس *Apium graveolens* على الجلد ،حيث يؤدي تناول جذور الكرفس من قبل عدد من الأشخاص إلى حروق حادة ناتجة عن تسمم الجلد وقد يُعزا السبب في ذلك إلى وجود عدد من المركبات Methoxsalen و Methoxy psoralen - 5 وMethoxy psoralen - 8 التي تم عزلها وتشخيصها بطريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة و التي أظهرت فاعلية تثبيطية عالية إزاء الفطريات الخيطية و الخميرة *C.albicans* .

كذلك وجد Twaij وجماعته (1988) أنّ المستخلص الكحولي لنبات الياس *Myrtus communis* أظهر فاعلية تثبيطية عالية إزاء البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كَرام وذلك لاحتوائه على المركبات الفينولية, و Kaempferol و Myicetin و Aglycon ومجموعة Myrtu commulones A & B و في العراق قام Jawad وجماعته في(1985) بعزل مركبات تربينية من نوع تربينات لاكتونية متعددة Sesquiterpens من 51 جنساً لنباتات عراقية مختلفة تعود للعائلة المركبة (Compositaceae) ، فقد أظهر 13 جنساً فقط من هذه النباتات فاعلية تثبيطية ضد الأنواع البكتيرية إذ أظهرت البكتريا الموجبة لصبغة كَرام حساسية أعلى من البكتريا السالبة لصبغة كَرام والتي اشتملت على *Staph.aureus* و *E.coli* كذلك أظهرت الخميرة *C.albicans* حساسية قليلة لهذه المركبات .

6- المصادر REFENECES

- البالاني ، ماجد رشيد (2003). تاثيرالمستخلصات النباتية الخام وقلويد الفازيسين (Vasicine) لنبات حلق السبع الشجيري*Adhatoda vasica L.* في بعض الجراثيم المرضية . رسالة ماجستير – كلية العلوم – جامعة بغداد .
- البناء ، يلدز محمد علي أمين (1998) ، تاثير الكافئين وبعض المستخلصات النباتيه على بعض الفطريات والبكتريا المرضية والتفعيل اللانوعي للبلاغم ، رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، الجامعة المستنصرية .
- الثويني ، أمنة نعمة ؛ زينة العاملي و ميثم السماك. (2005) . دراسة تاثير بعض المستخلصات النباتيه في علاج الأصابات الجلدية بخمائر *C.albicans* المعزولة من الحيوانات والاشخاص العاملين على تربيتها في الزجاج والحيوانات المختبرية . الممجلد 2 ، العدد 2 .
- الثويني، امنة نعمة (1987). التأثيرات المرضية والاستجابة المناعية لمبيضات *Candida albicans* و *Candida Krusei* في الفئران . رسالة ماجستير ،كلية الطب البيطري ، جامعة بغداد ، 120 صفحة .
- الحجامي (2004) , شيماء نغيمش مزعل , عزل وتشخيص المبيضات البيضاء *Candida albicans*من المهبل ودراسة عوامل ضراوتها وحساسيتها للمضادات الفطرية , رساله ماجستير , كلية التربية/ ابن الهيثم ،جامعة بغداد.
- الجنابي ، نضال محمد (2004). تأثير بعض المستخلصات النباتية كمضادات للأحياء المجهرية ومضادات أكسدة وتطبيقاتها في بعض الأنظمة الغذائية.أطروحة دكتوراه،كلية الزراعة- جامعة بغداد.
- الذهب ،أزهار عمران (1998). الفعالية التضادية لمستخلصات نباتية عراقية في بعض البكتريا الممرضة. رسالة ماجستير ، كلية العلوم، جامعة بابل.
- الراوي ، علي وجاكرة فارتي . 1988. النباتات الطبية في العراق . الطبعة الثانية. مكتبة اليقظة .بغداد.
- الراوي , خاشع ساطع (1984) : الإحصاء الحياتي ، جامعة الموصل ، مطبعة وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.
- الرجبو(2004) مها اكرم محمد علي , دراسه تاثير مستخلصات نبات الزعتر *Thymus spp* على بعض الفطريات , اطروحه دكتوراه , جامعه الموصل , كليه العلوم .

REFENECES المصادر

- الزبيدي ، زهير نجيب ؛ هدى عبدالكريم بابان و فارس كاظم فليح ، (1996) .دليل العلاج بالأعشاب الطبية العراقية .وزارة الصحة، منظمة الصحة العالمية. شركة اب للطباعة الفنية المحدودة.
- الزبيدي ، لبيب أحمد كاظم (2005) . الفعالية التثبيطية لمستخلصات قلف نبات القرفة(الدارسين) ضد بعض الأحياء الدقيقة لأستخدامها في حفظ اللحم المفروم . رسالة ماجستير ، معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الأحيائيه للدراسات العليا ، جامعة بغداد : 86 صفحة .
- الزهيري (2005) ,انعام فؤاد حسين , دراسة بعض الجوانب البايولوجية والكيميائية لنباتي القطب.*Tribulus terrestris* L.وحشيشة الافعى *Galium aparine* L. وتأثير مستخلصاتهما في نمو بعض مسببات أخماج المجاري البولية , رسالة ماجستير, كلية العلوم – الجامعة المستنصرية.
- السعيد ، منصور بن سليمان ، محمد بن عبد العزيز اليحيى ، محمد عصام حسن اغا ، عبد الناصر عمرين (2003) ، علم العقاقير ل تريز وايفانز ، دمشق.
- السامرائي، سؤدد عبد الاله محمد . (2000) . تاثير بعض المستخلصات على الجراثيم المعزولة من المصابين بألتهاب المجاري البولية والقناة الهظمية. رسالة ماجستير ، كلية العلوم – الجامعة المستنصرية .
- السماك ، ميثم احمد محمد 2001 . دراسة تأثير المستخلص الزيتي للحبة السوداء المحلية *Nigella Saliva linn* في نمو بعض الاحياء المجهرية المرضية والمعزولة من حالات مرضية سريرية . رسالة ماجستير في علوم فسلجة الادوية ، كلية الطب البيطري ، جامعة بغداد.
- الشيخلي ، محمد عبد الستار و فريال حسن عبد الجليل و حسن فياض العزاوي (1993) . الكيمياء الحياتية العملي . كلية العلوم – الجامعة المستنصرية .
- الشحات ، نصر ابو زيد . 1986.النباتات والاعشـاب الطبيـة .دار البحار . بيروت.
- الشحات ، نصر ابو زيد . 2000. الزيوت الطيارة . الدار العربية للنشر والتوزيع . الطبعه الاولى .
- الشماع ، علي عبد الحسين . 1989. العقاقير وكيمياء النباتات الطبية . وزارة التعليم العالي والبحث العلمي . بيت الحكمة . جامعة بغداد .
- -الصادق ,سرى مؤيد .2006 تاثير بعض المركبات الفعالة المستخلصة من حشيشه الليمون و الزعتر في في انواع المبيضات رسالة ماجستير /كليه العلوم جامعه بعداد.

- الظويهري (2007) , زهير حميد عبود, تأثير مستخلصات نباتات القرنفل والعفص والاهليلج في معالجة بعض أخماج البكتريا والفطريات الجلدية , رساله دكتوراه , مجلس كلية العلوم / الجامعة المستنصرية.
- العلي ، عمر موفق(2007).تأثير المستخلصات المائية الحارة والكحولية الباردة لثمرة التين *Ficus carica domestica* وقشرة الرمان *punica granatum* *على بعض* الأحياء المجهرية المعزولة من الجروح والحروق،رسالة ماجستير،كلية العلوم،الجامعة المستنصرية.
- القيسي ، استبرق عز الدين محمود (2004) . تاثير مستخلصات نبات خناق الدجاج *Zygophllum fabago L.* والزيت الطيار لقشور ثمار نبات النارنج *Citrus aurantium L.* الخضراء في نمو وفعالية بعض الأحياء المجهرية . رسالة ماجستير، كلية التربية / أبن الهيثم ، جامعة بغداد : 97 صفحة .
- المنظمة العربية للتنمية الزراعية (AO AO) (1988). النباتات الطبية والعطرية السامة في الوطن العربي . الخرطوم .
- حسين ، فوزي طه قطب (1981) النباتات الطبية ، زراعتها مكوناتها . دار المريخ للنشر ، الرياض .
- حمدان ، عامر حسين. (2006). تأثير مستخلصات بذور الخردل الأبيض تجاه بعض الأحياء المجهرية في حفظ بعض منتجات الألبان. رسالة ماجستير- كلية الزراعة – جامعة بغداد.
- حوار، سمية نعيمة (2002) . تأثير ليزر القدرة الواطئة (الهليوم- نيون) على حيوية خلايا خميرة المبيضات الـ*Candida albicans* المعزولة من حالات مرضية، رسالة ماجستير، كلية التربية ابن الهيثم ،جامعة بغداد،93 صفحة .
- رفعت ، محمد . 1988. قاموس التداوي بالاعشاب . دار البحار . بيروت .
- راضي ، فاضل عباس . 2002 . التحري عن الفطريات الانتهازية لدى مرضى داء السكري في محافظة بابل . رسالة ماجستير مقدمة الى كلية العلوم - جامعة بابل .103 صفحة.
- سعد الدين ، شروق محمد كاظم . (1986) . الأعشاب الطبية ، دار الشؤون الثقافية العامة للطباعه والنشر، بغداد – العراق .
- سعد ، شكري ابراهيم (1977) . نباتات العقاقير والتوابل . مكوناتها وفوائدها . دار الفكر العربي – بيروت .

REFENECES المصادر

- قطب ، حسين فوزي طه (1981).النباتات الطبية وزراعتها ومكوناتها . دار المريخ للنشر ، الرياض . منشورات جامعة اليرموك – الأردن .
- مجيد ، قيثار رشيد و الشطي ، صباح مالك حبيب و عبد الكريم ، علي حسين . (1998) , المحتوى الكيميائي للزعتر *Thymus vulagaris* وتأثير مستخلصه التثبيطي على بعض البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كًرام . مجلة البصرة للعلوم الزراعية . العدد (1) ، المجلد (11) . 41 – 50 .
- مجيد، هديل عبد اللطيف(2004) . دراسة تشخيصية ومناعية لانواع المبيضات *Candida* ssp. المسببة لالتهابات المهبل *Vaginitis*. رسالة ماجستير ،كلية العلوم للبنات ،جامعة بغداد ، 76صفحة .
- هيكل ، محمد السيد وعبد الله عبد الرزاق عمر . 1993. النباتات الطبية والعطرية. منشأة المعارف بالاسكندرية . مصر.
- Abu- Shanab , B. ; Adwan ,G. ; Abu-Safiya ,D. ;Jarrar,N. and Adwan , K. (2004). Antibacterial activities of some plant extracts untilized in popular medicine in Plastine . Turk. J. Biol., 28:99-102.
- Abu-Elteen , K. H., Elkarmi , A. Z. and Hamad , M. (2001) :Characterization of phenotype – based pathogenic determine of various *Candida albicans* strains in Jordan , Jpn. J. Infect . Dis., 54. 292-236 .
- Abu- Elteen , K. H. (2000): Effects of date extract on adhesion of Candida species to human buccal epithelial cells in vitro . J. Oral Pathol. Med., 29, 200-205 .
- Adeday , O. ; Aderson , W. ; Young , M. ; Sncickus , V. ; Patil, P. and Kolawole , D. (2001). Photochemistry and antibacterial activity of senna alota flower pharmuct . Biol. , 39:1-5.
- Ahmed,M. ; Nazil,S. & Anwar,M. (1989) . Studies on tannins from bark of *Pinus roxburghii* . J. Chem. Soc. Pakistan . 11 : 213 – 217 .

REFENECES المصادر

- Ahmad , I .; Mehmood , Z. and Mohammad , F. 1998. Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacology. 62 : 183-193.*
- Ajello, L.(1977).Medically important infections fungi. *Contrib. Microbiol. Immun. 3: 7-19.*
- Akpan , A. and Morjan , R. (2002): Oral Candidiasis : a review. Postgrad. Med. J., 78, 455-459 .
- AL-Abeid , H.M. ; K.H. Abu-Elteen ; A.Z. Elkarmi & M.A. Hamad. (2004). Isolation and Characterization of *Candida* spp. in Jordanian Cancer patients : prevalence , pathogenic determinants, and antifungal sensitivity . Jpn. J. Infect. Dis. , 57 : 279-284.
- Alexopoulos , C.J. ; C.W. Mims & M. Blackwell .(1996).Introductory Mycology .4 th ed . John Wiley & Sons ,Inc .New York.
- Al-Hamadani, A.H.A.(1997).Enzymic activity , purifcation of keratinase and proteinase and there roles in the. Pathogenicity and immunogenicity of clinical isolates of dermatophytes and yeast.Ph.D.thesis,College of Education ,Univ. Basrah .
- AL-Khazragi,S.M. (1991) . Biopharmacological study of *Artemisia herba alba* . M.Sc.thesis . Univ . Baghdad .
- Anitha,R. & Kannan,P. (2006) . Antifungal activity of *Clerodendrum inerme* L. and *Clerodendrum phlomidis* L. Turk.J. Biol. 30 : 139 – 142 .
- Apisariyakul,A. ; Vanttanakom,N. & Buddhasukh,D. (1995) . Antifungal of tumeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae) . J. of Ethnopharmacol . 49 : 163 – 169 .
- Arikan,S.; Dstrosky-Zeichner, L.; Losano- chiu ,M.;Peatznick,V.; Gordon,D.and Rex, J.H.(2002) .Invitro activity nystatin Compared with

those of liposomol nystatin of, amphotericin B and fluconazole against clinical *Candida* isolates.J.clin. Microbiol., 40(4):1406-1412 .

- Ateeq-ur-Rehman ,Abdul Mannan ,Sania Inayatullah ,M.Zaeem Akhtar ,Mazhar Qayyum ,and Bushra Mirza ,(2009); Biological evaluation of eild thyme(*thymus setpyllum*) , pharmaceutical Biology ,47(7):628-633.
- Avijgan ,Maijd , Massoud Hafizi ,Mehdi Saadat ,and Mohammad Ali Nilforoushzadeh ,(2006);Antimicrobiol Effect of Echinophora Platyoba s Extact against Candida albicans. Irainian Journal of Pharmaceutical Research ,4:285-289
- Bernard,T. (1997) . " Reactions in Solution " . An Applied Analytical Approach . John Wiley & Sons Ltd. England . 554 PP.
- Bennett , J.E. (1977) . Flucytosine. Ann. Intern. Med. ,86 : 319-322.
- Birdsall ,T.C. (1997) . Gastrointestinal Candidiasis: Fact or Fiction. Alternat. Med. Rev. , 2(5) : 346-352.
- Bongoh ; Moochang and Jun Hwang(2000). "Detection of antifungal activity in *portulaca oleracea* by asingle cell bioassay system "phytotherapy research, vol.14, Issue 5, 329-332.
- Booth,C.(1971).Method in Microbiology,Vol.4.Academic Press, London,New York.
- Brooks , G.F. ; J.S. Butel & S.A. Morse .(2001). Jawetz, Melnick and Adelberg's , Medical Microbiology . 22 ed . McGraw - Hill , New York.
- Bryan , M.G. ; L. Libow ; C. Vittorio ; R. Vinson ; J. Miller ; J.M. Gelfand & D.M. Elston.(2002).Candidiasis, Chronic Mucocutaneous. Med., p.1-11 .
- Campisi , G ; G. Pizzo ; M.E. Milici ; S. Mancuso & V. Margiotta. (2002). Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency

virus- infected subjects . Oral Surg. Oral Med. Oral pathol .oral Radoil .Endod ,93:281-286.

- Carpinella,M. ; Herrero,G. ; Alonso,R. & Palacios,S. (2000), Antifungal activity of *Melia azedarach* fruit extract . Fitoterapia . 70 (3) : 296 – 298 .
- Chaffin,W.L.;Ribot ,J.L.;Casanova ,M.and Gozalbo,D.(1998).Cell wall and secreted protien of *Candida albicans* :Identification, function and expression .Microbiol. Mol.Biol.Rev.62(1):130-180 .
- Chandler,F.W.;Kaplan ,W.and Ajello,L.(1980).The histopathology of Mycotic diseases.London . pp12-42 .
- Chandrasekaran M ,Venkatesalu V(2004); Antibacterial and antifungal activity of Syzgium jambulanum seed. Plant Physoil 91:105-108.
- Cletus P. Kurtzman , Jack W. Fell ,(1998): The Yeasts, A Taxonomic Study,Fourth edition . New York . Oxford .
- Collee, J. C., Fraser, A. G., Mamain, B. P. and Simmons, A. (1996). Mackie and McCartney. Practical Medical Microbiology. 14th ed. Churchill Livingstone Inc., USA.
- Correa-Royero, Julieth , Verónica Tangarife, Camilo Durán, Elena Stashenko, Ana Mesa-Arango ,(2010): In vitro antifungal activity and cytotoxic effect of essential oils and extracts of medicinal and aromatic plants against Candida krusei and Aspergillus fumigates . Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 20(5): 734-741, Out./Nov.
- Cowan,M. (1999) . Plant products as antimicrobial agents . Cli. Microbiol. Rev. 12 (4) : 564 – 582 .
- Cutler , J.E.(1991). Putative virulence factors of *Candida albicans.* Annu. Rev. Microbiol. , 45 : 187-218 .

REFENECES المصادر

- De Bernardis , F. ; L. Agatensi ; I.K. Ross ; G.W. Emerson ; R. Lorenzini ; P.A. Sullivan & A. Cassone (1990) . Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in Vulvovaginal Candidiasis. J. Infect. Dis. , 161 : 1276- 1283 .
- DevkatteA N ,Zore G B ,Karuppayil SM,(2005), Potential of plant oil inhibition of Candida albicans growth ,FEMS Yeast Research ,5:867-73.
- Dicke, M. and Poecke, R.M.P. (2002) . Signaling in plant-insect interactions signal transduction in direct and indirect plant defence. In:Scheel, D. and Wasternack , C. (eds.). Plant signal transduction . Oxford Univ. Press , PP : 289-316 .
- Dismukes , W.E.(2000). Introduction to antifungal drugs . Clin. Infect. Dis. , 30 : 653-657 .
- El-Fallal, A. A., and El-kattan, M. H. (1997). Effect of plant extracts on the mycelial growth of some cultivated mushrooms. Egypt. J. Microbial. 32(1):41-48.
- El-kady, J.A. ; S.S. El-Maraghy & E.M. Mohamed .(1993). Antibacterial and antidermatophyte activity of some essential oils from spices . Qatar Univ. Sc. J. , 13(1) : 63-69.
- Emmons , C.W. ; C.H. Binford ; J.P. Utz & K.J. Kwon – Chung . (1977) . Medical Mycology . 3rd ed. Lea & Febiger , Philadelphia, USA .
- Emmons , C.W.; Binford , C.H. and UtZ , J.P.(1974). Candiasis. *In* Medical Mycology. Lea and Febiger ed. 2nd ed. Philadephia. Ch. 14: 167-182.
- Ener , B. & L.J. Douglas . (1992) . Correlation between cell - surface hydrophobicity of *Candida albicans* and adhesion to buccal epithelial cells . FEMS Microbiol. Lett. , 99 : 37-42. (cited by Senet , 1998).

- Erkose G,Erturan Z(2007) .Oral candida colonization of human immunodeficiency virus inficted subjects inTurkey and its relation with viral load and CD4 T-lymphocyte count . Mycoses 50:485-490.
- Fallon , K. ; K. Bausch ; J. Noonan ; E. Huguenel & P. Tamburini. (1997). Role of aspartic protease in disseminated *Candida albicans* Infection in mice . Infect. Immun. , 65(2) : 551-556.
- Felk , A. ; M. Kretschmar ; A. Albrecht ; M. Schaller ; S. Beinhauer ; T. Nichterlein ; D. Sanglard ; H.C. Korting ; W. Schafer & B. Hube. (2002). *Candida albicans* hyphal formation and expression of the Efg1- regulated proteinases Sap 4 to Sap 6 are required for the invasion of parenchymal organs. Infect. Immun. , 70(7) : 3689-3700.
- Fidel , P.L. ; J.A. Vazquez & J .D. Sobel (1999) . *Candida glabrata* : Review of epidemiology , Pathogensis and Clinical disease with camparison to *C.albicans* . Clin . Microbiol .Rev ., 12 (1) : 80 -96.
- Francis ,P. & T.J. Walsh (1992). Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients : new in sight in to safety, pharmacokinetics ,and antifungal therapy. Clin. Infect. Dis. , 15 : 1003-1018 .
- Gary , C. & K.Kevin . (2000). Adherence Mechanisms of *Candida albicans* . Brit. J. of Biomed. Sci. , P.1-4 .
- Gayon, P. R. (1972). Plant phenolics. Oliver and Boyd. Edinburgh, 254PP.
- Ghannoum , M.A. & L.B. Rice (1999). Antifungal agents : Mode of action , mechanisms of resistance , and correlation of these mechanisms with bacterial resistance . Clin. Microbiol. Rev. , 12(4) : 501-517.
- Godoy P ,Tiraboschi IN, Severo LC, etal.(2003) Species distribution and antifungal susceptibility profile of Candida spp. Bloodstream isolates

from Latin American Hospitals. Men Inst Oswaldo Cruz Riode Janeiro. 98: 401-5 .

- Granger , S.E. 1992. The aetiology and pathology of vaginal candidosis. *British J. Clin. Practicle, 46 (4).*
- Gravina ,Haylen Gonzalez ,Evelyn Gonzalez de Moran .Olga Zambrano,Maran Lozano Chourio, Sofia Rodriguez de Valero , Sandra Robertis , Luz Mesa ,(2007), "Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer Identification of candida spp ", Med Oral Patol Oral Cir Bucal.
- Gral,N. ; Beani,J. ; Bannot,D. ; Mariotte,A. ; Reymond,J. & mblard,P. (1993) . Plasma levels of esoralens after celery ingestion . Ann. Dermatol . Venercol . 120 (9) : 599 – 603 .
- Hammer,K.A. ; Carson,C.F. & Riley,T.V. (2003) . Antifungal ctivity of componets of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil . J. App. Microbiol . 86 : 446 – 452 .
- Hammer,K.A. ; Carson,C.F. & Riley,T.V. (1999) . Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts . J. App. Microbiol . 86 : 985 – 990 .
- Hannula , J. (2000). Clonal types of oral yeasts in relation to age health and geography .Academic Dissertation , Instituente of Dentistry, Department of Periodontology , University of Helsinki , Finland . PP . 1 - 57.
- Harborn, J. B. (1984). Phytochemical Methods, Champon and Hall London. (2nd). NewYork.
- Hazen , K.C. ; B.J. Plotkin & D.M. Klima . 1986 . Influence of growth conditions on cell surface hydrophobicity of *Candida albicans* and *Candida glabrata* . Infect . Immun. , 54 : 269-271.

- Himratul-Aznita W.H.*, Mohd-Al-Faisal N. and Fathilah A.R. (2011): Determination of the percentage inhibition of diameter growth (PIDG) of *Piper betle* crude aqueous extract against oral *Candida* species, Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(6), pp. 878-884
- Hoesley , C. & W.E. Dismukes (1997) . Overview of Oral azole drugs as systemic antifungal therapy . Semin. Resp. Crit. Care. Med. , 18: 301-309.
- Hostetter , M.K. ; J. S. Lorenz ; L. Preus & K.E. Kendrick (1990) . The iC3b receptor on *Candida albicans* : subcellular localization and modulation of receptor expression by glucose . J. Infect. Dis. , 161 : 761 - 768 .
- Ibrahim , A.S. ; F. Mirbod ; S.G. Filler ; B. Yoshiko ; G. Cole ;Y. Kitajima ; J. Edwards Jr ; Y. Nosawa & M.A. Ghannoum . 1995 . Evidence implicating phospholipase as a virulence Factor of *Candida albicans* . Infect. Immun. ,63 : 1993-1998.
- Ioset,J. ; Marston,A. ; Gupta,M. & Hostettman,K. (2000) . Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica* . Phytochemistry . 53 (5) : 7 – 613 .
- Ingroff, A.E.;White,T.and pfaller,M.A.(1999).Antifungal agents and Susceptibility tests .In:Murray,P.R. ;Baron, E.J.;pfaller, M.A.; Tenover, F.C. and Yolken, R.H. (Eds.). Manual of clinical Microbiology. Washington.p919-1773.
- Jaffer, H. J., Mahmood, M. J., Jawad, A. M., Naj, A., and Al-Naib, A. (1983). Phytochemical and biological screening of some Iraqi plants. Fi-toterapia Lix 299.
- Jawad,A.I. ; Dhahir,A.B. & Hussain,A.M. (1985) . Lactones xtracted

from Iraqi composite . Part 1 . J. of Basrah Sci. Res. 16 (1) : 5 – 18 .

- Kandil , O. ; N.M. Radwan ; A.B. Hassan ; A.M.M. Amer ; H.A. El-Banna & W.M.M. Amer . 1994 . Extracts and fractions of *Thymus capitatus* exhibit antimicrobial activities . J. Ethopharmacol . , 44 : 19-24 .
- Kang, S.p.; Kab, C.K.; Adams, D.J.; Johng, T. N. and young , K. P. (1999). Differential inhibitory effect of protoberberiens on sterol and chitin biosynthesis in *candida albicans* . J. Antimicrob. Chemother., 43:667-674
- Kauffman , C.A. & P.L. Carver . 1997 . Use of azole for systemic antifungal therapy . Advan. Pharmacol. , 39 : 143-189.
- Klotz,S.A.(1992).Fungal adherence to the vascular compartment :acritical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis. Clin. Infect.Dis.,14:340-347 .
- Knoblock,K. ; Wies,N. & Wig,H. (1986) . Mechanism of antimicrobial activity of essential oil . Planta . Med. 52 – 55 .
- Konemon ,E.W. ; G.D. Roberts & S.E. Wright . 1979 . Practical Laboratory Mycology . 2nd ed . Williams & Wilkins Company , Baltimore .
- Kwon- Chung , K.J . & J. E. Bennett . 1992 . Medical Mycology . Lea & Febiger , Philadelphia , London .
- Liang,C. and Mittal,(2003).In activation of microorganisms in apple cider using spice powders , extracts and oils as antimicrobials with and without low-energy pulsed electric field.I.Food Agric.and Envir.,1(2).

- Lipperheide ,V. ; J.Bikandi ; J.F. Garcia–Fernandez ; G.Quindos & J.Pontn . 2002 . Colony Varation in *Candida glabrata* isolates from patients with vaginitis. Rev. Iberoam. Micol. , 19 : 161-164 .
- Lodder, J.(1974).The yeasts:Ataxonomic study .2nd ed., method for detection of phospholipas activity of *Candida albicans* Saubouraudia .,20:7-14 .
- Lodder , J. 1970 . The yeast . Atoxonomic study .second revised and enlarged edition . North Holland Publishing Company . Amsterdam . London. PP. 3213 .
- Maza J L , Elguezabal N ,Prado C Ellacuria J .Soler I,Ponton J.(2002).Candida albicans adherence to resin-composite restorative dental material :Influence of whole human saliva . Oral Sirg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.94:589-92.
- Mc-Courtie, J.and Doglas,L.J.(1984).Relation ship between cell Surface Composition adherence and virulence of *Candida albicans* .Infect.Immun.,45:6-12 .
- Melo , N.R.; H. Taguchi ; J. Jorge ; R.J. Pedro ; O.P. Almeida ; K. Fukushima ; K. Nishimura & M. Miyaji . 2004 . Oral *Candida* flora from Brazilian human immunodeficiency virus -infected patients in the high active antiretroviral therapy era. Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. Rio. De. Janeiro. , 99(4) : 425-431 .
- Metcalf, J.A.;Gallin,J.I.;Nanseef ,P. W .M.and Root,R.K. (1986). Laboratory menual of Neutrophil function.Raven Press, New York.84 -90 .
- Meyer , S.A.; Payre , R.W. and Yarrow , D. 1992. *Candida* Berkout. *In* : Kurtzaman , C.P. and Fell, J.W. (Ed.). The yeast , A taxonomic study. 4th ed., Amsterdam, Elsevier Science Publishers.

REFENECES المصادر

- Meyer,E. & Walther,A. (1988) . Methods for the estimation of protein , lipid , carbohydrate and chitin in fresh water invertebrates . J. Arch. Hydroboil . 13 : 161 – 177.
- Mills Edward , Jean-Jacques Duguoa, Dan Perri , GideonKoren (2006) . Herbal Medicines in Pregnancy and Lactation .An Evidence-Based Approach ,London and NewYork.
- Milne , L.J.R. 1996 . Fungi in : Mackie and MacCartney Practical Medical Microbiology . Collee , J.G ; A.G. Fraser ; B.P.Marmion & A. Simmons . (eds). 14th ed . Churchill Livingstone , London .
- Mimica Dukie ,N ., Bozin ,B ., Sokovic , M.,Mihailovic ,B and Matavulj , M. (2003) , Antimicrobial and antioxidant activities of three *Mentha species* essential oils *Planta Medica* ,69(5): 413-419.
- Mirhendi ,H .Makimura ,K .Khoramizadeh M,Yamaguchi H,(2006), A one enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important Candida species .Jpn J Med Mycol ;47:225-9.
- Mitova, M. IV. ;Anchev, M. E. ; Handjieva, N. V. and Popov, S. S. (2002). Irridoid patterns in *Galium L.* and Some phylogenetic consideration. Z – Naturforsch. 57c, 226 – 234.
- Myrvik , Q.N. & R.S.Welser . 1988 . Fundamentals of Medica Bacteriology and Mycology . 2nd ed . Lea & Febiger , Philadelphia . PP 534-555.
- Nascimento,G. ; Locatelli,J. ; Freitas,P. & Silva,G. (2000) . Antibacterial activity of plant extract and phytochemicals on antibiotic resistant bacteria . Brazil J. Microbiol. 31 : 247 – 256 .
- Nolte , W.A. 1982 .Oral Microbiology with basic Microbiology and Immunology . 4th ed . C.V .Mosby Company . St . Louis ,London .

- Norajit K.; Laohakunjit N. and Kerdchoechuen O. (2007). Antibacterial effect of five zingiberaceae oils.Molecules, 12(8) :2047-2060.
- Nzeako, B.C.and Bushra AL. Lawati (2008) ;Comparative studies of antimycotic potential of thymus and clove oil extracts with antifungal antibiotic on *Candida albicans* ,African Journal of Biotechnology Vol.7(11),pp.1612-1619,3.
- Odds , F.C. 1993 . Resistance to azole derivative antifungal . J. Antimicrob. Chemother. ,31 : 463-471 . (Abstract).
- Odds , F.C. 1979 . *Candida* and Candidosis . Leicester University press . London . PP.381 .
- Odds ,F.C.(1982). Morphogenesis in *Candida albicans*. (cRc). Critical Reviews in microbiology.,12:45-93 .
- Odds , F.C. 1988 .*Candida* and Candidiosis . 2nd ed. London : Bailliere Tindall. pp. 68-29.
- Ollia , P. ; M. Niemela ; M. Uhari & M. Larmas . 1997 . Risk factors for colonization of salivary *Lactobacilli* and *Candida* in children . Acta. Odontol. Scand. , 55 : 9-13.
- Okemo,P. ; Mwatha,W. ; Ghhabra,S. & Fabry,W. (2001) . The kinetics of *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae) extracts on *Staphylococcus aureus* , *Escherichia coli* , *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* African J. of Sci. and Tech. 2 (2) : 113 – 118 .
- Omran, Saeid Mahdavi, Seddighe Esmailzadeh (2009) : Comparison of anti-*Candida* activity of thyme, pennyroyal, and lemon essential oils versus antifungal drugs against *Candida* species , Jundishapur Journal of Microbiology , 2(2): 53-60.

- Parekh,J. & Chanda,S. (2007) . *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants . Turk. J. Biol . 31 : 53 – 58 .
- Parekh,J and Chanda,S.(2006).In vitro antimicrobial activities of extract of *Launaea procumbens* Rox b.(labiateae),*Vitis vinifera L.*(Cryperaceae).A African Journal of Biomedical Research, 9:89-93.
- PfallerMA ,Diekema DJ,Rinaldi MG ,Barner R,Hu B,Veselov AV, et al (2005).RESULT FROM THE Aremis Disk Global Antifungial Surveillance Study: a6.5 –year analysis of susceptibilities of Candida and ather yeast species to flucanazole and voriconazole by standardized disk testing .J Clin Microbiol ,Des:43(12):5848-59.
- Pirbaliti ,Abdollah Ghasemi, Parvin Jahanbazi, Shekoofeh Enteshari ,Fatemeh Malekpoor,and Behzab Hamedi (2010):Antimicrobiol activity of some medical plants , Arch, Biol,Sci ., Belgrade, 62(3), 633-642.
- Polak , A. & H. Scholer . 1975 . Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistane . Chemother. , 21 : 113- 130
- Pons , V. ; D. Greenspan & M. Debruin . 1993 . Therapy for Oropharyngeal Candidiasis in HIV infected patients : a randomized , prospective multicenter study group . J. Acaqu. Immun. Defici. Syndro. , 6 : 1311-1316 .
- Price , M.F.; Wilkinson , I .D. and Gentry , L .O.(1982). Plate method for detection of phospholipas activity of *Candida albicans* Saubouraudia .,20:7-14 .
- Raffauf, R.F. (1996) . Plant alkaloids : a guide to their discovery and distribution. Haworth Press, Inc. , NewYork , London . 279 pp.
- Refai , M.; Gobba , A.H. and Rieh , H. 1969. Monograph on yeast diagnosis , disease and treatment. *Egypt. Vet. Med. J. XVI : 255-316.*

- Rex , J.H. ; T.J. Walsh ; J.D. Sobel ; S.G. Filler ; P.G. Pappas ; W.E. Dismukes & J. E. Edwards. 2000 . Practice guid lines for the treatment of Candidiasis . Clin. Infect. Dis. , 30 : 662 -678.
- Rose, A. H. and Harisson , J. S. (1969). The yeast: Biology of Yeast ., 1,Academic press, London .
- Saadalla,R.A. (1980) . Biochemistry practical , Manual. College of medicine,Basrah.
- Sakharkar,P.R. & Pati,A.T. (1998) . Antifungal activity of *Cassia alata* . Hamdard Medicus . 41 : 1 – 20 .
- Saporiti AM ,Gomez D, Levalle S,et al(2001).Vaginal candidiasis :etiology and sensitivity profile to antifunal agents in clinical use .Rev Argent Microbiol, 33:217-22.
- Satana, Dilek , Gonca Erkose Genc and Zayre Erturan,(2010), "The antifungial susceptibilities of oral candida spp isolates from HIV-infacted patents ", African Journal of Microbiology Research , Vol.4(6),pp466-470.
- Santos , L.C.D. ; G.F. Castro ; L.P.R. Souza & R.H.S.Oliveira . 2001 . Oral manifestation related to immunosuppression degree in HIV- positive children . Braz. Dent. J. , 12 (12) : 135-138.
- Salvo , A.D. 1997 . Yeasts and Dimorphic Fungi in : Microbiology and infectious disease . Virella , G. (ed) . Williams & wilkins , London .p.347-348 .
- Senet , J.M. 1998 . *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity . Internatl Microbiol , 1 : 117 -122.
- Shadomy,S.;Ingroff, E. and Cartwright ,R.Y. (1985). Laoratory studies with antifungal agenst : Suseptibility test and bioassays In:Manual of

clinical microbiology.Lennette, E.H.; Balows , A.; Hausler ,W.J. and shadomy ,H.J. (eds)Am. Soci .Microbiol. 4th ed.ch.104 .

- Shihata,I.M. (1951) . A pharmacological study of *Anagallis arvensis* M. D. Vet. Thesis. Cairo University .
- Shtayeh , M.S.A. and Abu-Ghdeib , S.I. (1999). Antifungal activity of plant extract against dermatophytes . J.Mycoses., 42:665-672.
- Sobel , J.D. 1988 . Pathogenesis and epidemiology of Vulvovaginal Candidiasis . Ann . N.Y. Acad . Sc. , 544 : 547-557. (Abstract).
- Soll , D.R. 1992 . High- frequency switching in *Candida albicans* . Clin. Microbiol. Rev. , 5 : 183-203 .
- Tampieri , M.P. Galuppi ; F. Macchioni ; M.S. Carelle ; L. Falcioni ; P.L. Cioni & I . Morelli . 2004 . The Inhibition of *Candida albicans* by selected essential oils and their major components . Mycopathologia . , 55 : 1-7 .
- Tegos, G.; Stermilz, F. R.; Lomovskaya, O. and Lewis, K.(2002). Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. Antimicrob. Agent chemother., 46(10):3133-3141
- Thomson,W.A. (1979) . Medicines from the earth . McGraw-Hill book Co. Maiden head , United kingdom .
- Tosh , F.D.& L.J. Douglas . 1992 . Characterization of a fucoside - binding adhesion of *Candida albicans* . Infect. Immun. , 60 : 4734-4739.
- Tyler,V.E. ; Brady,L.R. & Robert,J.E. (1988) . Pharmacognosy . 9th . ed. Lea and Febiger . Philadelphia.
- Twaij,H. ; Sayed Ali,H. & AL-Zohayir,A.M. (1988) . Pharmacological, Phytochemical and antimicrobial studies on *Myrtus communis* . J. Bio. Sci. Res. 19 (1) : 29 – 39 .

- Van denBossche, H.;Willemsens,G and Cools,W.(1978). Janssen pharmacentica, preclinical Research Report R 41400/20, August .
- VanDerwatt, J. P. (1970). Criteria and method used in classification In: J. Lodder (ed). The yeast A taxonomic study. Second revised and enlarged edition North Hell and Publishing company. Amsterdam London. pp3213.
- Vazquez , J.A. & J.D. Sobel . 2000 . Mucosal Candidiasis. Infect. Dis. Clin. N. Amer. , 16 : 793-820.
- Vazquez , J.A.& J.D. Sobel . 1995 . Fungal infection in diabetes . Infect. Dis. Clin . N. Amer ., 9(1) : 97 . 116 .
- Weeb , B.C. ; C.J. Thomas ; M.D.P. Willcox ; D.W.S. Harty & K. W. Knox . 1998 . *Candida* associated denture stomatitis. Aetiology and management : A review part2-oral disease caused by *Candida* species. Aust. Dent. J. ,43 (3) :160-166.
- Weinmann,I. (1997) . History of the development and applications of coumarin and coumarin – related compounds in : coumarins , Biology application and mode of action , Ed by : Okenndy,R. ; Thornes,R.D. ; John Wiley and sons , Inc. New York .
- White , T.C. 1997 .Antifungal drug resistance in *Candida albicans* .ASM News , 63 : 427-433 .(cited by Hannula , 2000).
- Wood , J.P.(2001). *Candida albicans* and other species and Candidiasis .MMI 410,3/27/01,Electornic version (Internet) [http://www. Amedo .com/medicine/infd /jbacter.htm] .
- Xin – guo, H. and Ursella, M. (1994). Antifungal compounds from *Solanum nigrescens,* J. Ethnopharm; 43:173 – 177.

6- المصادر REFENECES

- البالاذ

ي ، رشيد(2003). تاثير ماجد المستخلصات النباتية الخام وقلويد الفازيسين (Vasicine) لنبات حلق السبع الشجيري*Adhatoda vasica L.* في بعض الجراثيم المرضية . رسالة ماجستير – كلية العلوم – جامعة بغداد .

- البناء

، يلدز محمد علي أمين (1998) ، تاثير الكافئين وبعض المستخلصات النباتيه على بعض الفطريات والبكتريا المرضية والتفعيل اللانوعي للبلاغم ، رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، الجامعة المستنصرية .

- الثويذ

ي ، أمنة نعمة ؛ زينة العاملي و ميثم السماك. (2005) . دراسة تاثير بعض المستخلصات النباتيه في علاج الأصابات الجلدية بخمائر *C.albicans* المعزولة من الحيوانات والاشخاص العاملين على تربيتها في الزجاج والحيوانات المختبرية . الممجلد 2 ، العدد 2 .

- الثويني، امنة نعمة (1987). التأثيرات المرضية والاستجابة المناعية لمبيضات *Candida albicans* و *Candida Krusei* في الفئران . رسالة ماجستير ،كلية الطب البيطري ، جامعة بغداد ، 120 صفحة .

- الجناب

ي ، نضال محمد (2004). تأثير بعض المستخلصات النباتية كمضادات للأحياء المجهرية ومضادات أكسدة وتطبيقاتها في بعض الأنظمة الغذائية.أطروحة دكتوراه،كلية الزراعة-جامعة بغداد.

- الرجب

و(2004) مها اكرم محمد علي , دراسه تاثير مستخلصات نبات الزعتر *Thymus spp* على بعض الفطريات , اطروحه دكتوراه , جامعه الموصل , كليه العلوم .

- الزبيد

ي ، زهير نجيب ؛ هدى عبدالكريم بابان و فارس كاظم فليح ، (1996) .دليل العلاج

بالأعشاب الطبية العراقية .وزارة الصحة، منظمة الصحة العالمية. شركة اب للطباعة الفنية المحدودة.

- الزبيد
ي ، لبيب أحمد كاظم (2005) . الفعالية التثبيطية لمستخلصات قلف نبات القرفة (الدارسين) ضد بعض الأحياء الدقيقة لأستخدامها في حفظ اللحم المفروم . رسالة ماجستير ، معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الأحيائيه للدراسات العليا ، جامعة بغداد : 86 صفحة .
- الزهيري (2005) ,انعام فؤاد حسين , دراسة بعض الجوانب البايولوجية والكيميائية لنباتي القطب.*Tribulus terrestris* L.وحشيشة الافعى .*Galium aparine* L وتأثير مستخلصاتهما في نمو بعض مسببات أخماج المجاري البولية , رسالة ماجستير, كلية العلوم – الجامعة المستنصرية.
- الحجامي (2004) , شيماء نغيمش مزعل , عزل وتشخيص المبيضات البيضاء *Candida albicans*من المهبل ودراسة عوامل ضراوتها وحساسيتها للمضادات الفطرية , رساله ماجستير , كلية التربية/ ابن الهيثم ،جامعة بغداد.
- السام
رائي، سؤدد عبد الاله محمد . (2000) . تاثير بعض المستخلصات على الجراثيم المعزولة من المصابين بألتهاب المجاري البولية والقناة الهظمية. رسالة ماجستير ، كلية العلوم – الجامعة المستنصرية .
- السماك ، ميثم احمد محمد 2001 . دراسة تأثير المستخلص الزيتي للحبة السوداء المحلية *Nigella Saliva linn* في نمو بعض الاحياء المجهرية المرضية والمعزولة من حالات مرضية سريرية . رسالة ماجستير في علوم فسلجة الادوية ، كلية الطب البيطري ، جامعة بغداد.
- الشيخ
لي ، محمد عبد الستار و فريال حسن عبد الجليل و حسن فياض العزاوي (1993) . الكيمياء الحياتية العملي . كلية العلوم – الجامعة المستنصرية .
- -
الصادق ,سرى مؤيد .2006 تاثير بعض المركبات الفعالة المستخلصة من حشيشه الليمون و الزعتر في في انواع المبيضات رسالة ماجستير /كليه العلوم جامعه بعداد.

- الظويهري (2007) , زهير حميد عبود, تأثير مستخلصات نباتات القرنفل والعفص والاهليلج في معالجة بعض أخماج البكتريا والفطريات الجلدية , رساله دكتوراه , مجلس كلية العلوم / الجامعة المستنصرية.
- القيسد
ي ، استبرق عز الدين محمود (2004) . تاثير مستخلصات نبات خناق الدجاج *Zygophllum fabago L.* والزيت الطيار لقشور ثمار نبات النارنج *Citrus aurantium L.* الخضراء في نمو وفعالية بعض الأحياء المجهرية . رسالة ماجستير، كلية التربية / أبن الهيثم ، جامعة بغداد : 97 صفحة .
- المنظ
مة العربية للتنمية الزراعية (AO AO) (1988). النباتات الطبية والعطرية السامة في الوطن العربي . الخرطوم .
- الراو
ي ، علي وجاكرة فارتي . 1988. النباتات الطبية في العراق . الطبعة الثانية. مكتبة اليقظة .بغداد.
- الذهب ،أزهار عمران (1998). الفعالية التضادية لمستخلصات نباتية عراقية في بعض البكتريا الممرضة. رسالة ماجستير ، كلية العلوم، جامعة بابل.
- الشحا
ت ، نصر ابو زيد . 1986.النباتات والاعشاب الطبية .دار البحار . بيروت.
- الشحات ، نصر ابو زيد . 2000. الزيوت الطيارة . الدار العربية للنشر والتوزيع . الطبعه الاولى .
- الشما
ع ، علي عبد الحسين . 1989. العقاقير وكيمياء النباتات الطبية . وزارة التعليم العالي والبحث العلمي . بيت الحكمة . جامعة بغداد .

- العلي
، عمر موفق(2007).تأثير المستخلصات المائية الحارة والكحولية الباردة لثمرة التين *Ficus carica domestica* وقشرة الرمان *punica granatum* *على بعض* الأحياء المجهرية المعزولة من الجروح والحروق،رسالة ماجستير،كلية العلوم،الجامعة المستنصرية.
- حسين
، فوزي طه قطب (1981) النباتات الطبية ، زراعتها مكوناتها . دار المريخ للنشر ، الرياض .
- حمدان ، عامر حسين. (2006). تأثير مستخلصات بذور الخردل الأبيض تجاه بعض الأحياء المجهرية في حفظ بعض منتجات الألبان. رسالة ماجستير- كلية الزراعة – جامعة بغداد.
- حوار،
سمية نعيمة (2002) . تأثير ليزر القدرة الواطئة (الهليوم- نيون) على حيوية خلايا خميرة المبيضات الـ*Candida albicans* المعزولة من حالات مرضية، رسالة ماجستير، كلية التربية ابن الهيثم ،جامعة بغداد،93 صفحة .
- رفعت
، محمد . 1988. قاموس التداوي بالاعشاب . دار البحار . بيروت .
- راضـ
ي ، فاضل عباس . 2002 . التحري عن الفطريات الانتهازية لدى مرضى داء السكري في محافظة بابل . رسالة ماجستير مقدمة الى كلية العلوم - جامعة بابل .103 صفحة.
- سعد
الدين ، شروق محمد كاظم . (1986) . الأعشاب الطبية ، دار الشؤون الثقافية العامة للطباعه والنشر، بغداد – العراق .
- سعد ، شكري ابراهيم (1977) . نباتات العقاقير والتوابل . مكوناتها وفوائدها . دار الفكر العربي – بيروت .
- قطب ، حسين فوزي طه (1981).النباتات الطبية وزراعتها ومكوناتها . دار المريخ للنشر ، الرياض . منشورات جامعة اليرموك – الأردن .

REFENECES المصادر

- مجيد ، قيثار رشيد و الشطي ، صباح مالك حبيب و عبد الكريم ، علي حسين . (1998) , المحتوى الكيميائي للزعتر *Thymus vulagaris* وتأثير مستخلصه التثبيطي على بعض البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كًرام . مجلة البصرة للعلوم الزراعية . العدد (1) ، المجلد (11) . 41 – 50 .
- مجيد، هديل عبد اللطيف(2004) . دراسة تشخيصية ومناعية لانواع المبيضات *Candida* ssp. المسببة لالتهابات المهبل *Vaginitis*. رسالة ماجستير ،كلية العلوم للبنات ،جامعة بغداد ، 76صفحة .
- هيكل ، محمد السيد وعبد الله عبد الرزاق عمر . 1993. النباتات الطبية والعطرية. منشأة المعارف بالاسكندرية . مصر.
- Abu - Shanab , B. ; Adwan ,G. ; Abu-Safiya ,D. ;Jarrar,N. and Adwan , K. (2004). Antibacterial activities of some plant extracts untilized in popular medicine in Plastine . Turk. J. Biol., 28:99-102.
- Abu-Elteen , K. H., Elkarmi , A. Z. and Hamad , M. (2001) :Characterization of phenotype – based pathogenic determine of various *Candida albicans* strains in Jordan , Jpn. J. Infect . Dis., 54. 292-236 .
- Abu- Elteen , K. H. (2000): Effects of date extract on adhesion of Candida species to human buccal epithelial cells in vitro . J. Oral Pathol. Med., 29, 200-205 .
- Ade day , O. ; Aderson , W. ; Young , M. ; Sncickus , V. ; Patil, P. and Kolawole , D. (2001). Photochemistry and antibacterial activity of senna alota flower pharmuct . Biol. , 39:1-5.

- Ahmed,M. ; Nazil,S. & Anwar,M. (1989) . Studies on tannins from bark of *Pinus roxburghii* . J. Chem. Soc. Pakistan . 11 : 213 – 217 .
- Ahmad , I .; Mehmood , Z. and Mohammad , F. 1998. Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacology. 62 : 183-193.*
- Ajello, L.(1977).Medically important infections fungi. *Contrib. Microbiol. Immun. 3: 7-19.*
- Akpan , A. and Morjan , R. (2002): Oral Candidiasis : a review. Postgrad. Med. J., 78, 455-459 .
- AL-Abeid , H.M. ; K.H. Abu-Elteen ; A.Z. Elkarmi & M.A. Hamad. (2004). Isolation and Characterization of *Candida* spp. in Jordanian Cancer patients : prevalence , pathogenic determinants, and antifungal sensitivity . Jpn. J. Infect. Dis. , 57 : 279-284.
- Alexopoulos , C.J. ; C.W. Mims & M. Blackwell .(1996).Introductory Mycology .4 th ed . John Wiley & Sons ,Inc .New York.
- Al-Hamadani, A.H.A.(1997).Enzymic activity , purifcation of keratinase and proteinase and there roles in the. Pathogenicity and immunogenicity of clinical isolates of dermatophytes and yeast.Ph.D.thesis,College of Education ,Univ. Basrah .

- AL-Khazragi,S.M. (1991) . Biopharmacological study of *Artemisia herba alba* . M.Sc.thesis . Univ . Baghdad .
- Anitha,R. & Kannan,P. (2006) . Antifungal activity of *Clerodendrum inerme* L. and *Clerodendrum phlomidis* L. Turk.J. Biol. 30 : 139 – 142 .
- Apis ariyakul,A. ; Vanttanakom,N. & Buddhasukh,D. (1995) . Antifungal of tumeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae) . J. of Ethnopharmacol . 49 : 163 – 169 .
- Arikan,S.; Dstrosky-Zeichner, L.; Losano- chiu ,M.;Peatznick,V.; Gordon,D.and Rex, J.H.(2002) .Invitro activity nystatin Compared with those of liposomol nystatin of, amphotericin B and fluconazole against clinical *Candida* isolates.J.clin. Microbiol., 40(4):1406-1412 .
- Atee q-ur-Rehman ,Abdul Mannan ,Sania Inayatullah ,M.Zaeem Akhtar ,Mazhar Qayyum ,and Bushra Mirza ,(2009); Biological evaluation of eild thyme(*thymus setpyllum*) , pharmaceutical Biology ,47(7):628-633.
- Avij gan ,Maijd , Massoud Hafizi ,Mehdi Saadat ,and Mohammad Ali Nilforoushzadeh ,(2006);Antimicrobiol Effect of Echinophora Platyoba s Extact against Candida albicans. Irainian Journal of Pharmaceutical Research ,4:285-289

- Bernard,T. (1997) . " Reactions in Solution " . An Applied Analytical Approach . John Wiley & Sons Ltd. England . 554 PP.
- Bennett , J.E. (1977) . Flucytosine. Ann. Intern. Med. ,86 : 319-322.
- Birdsall ,T.C. (1997) . Gastrointestinal Candidiasis: Fact or Fiction. Alternat. Med. Rev. , 2(5) : 346-352.
- Bongoh ; Moochang and Jun Hwang(2000). "Detection of antifungal activity in *portulaca oleracea* by asingle cell bioassay system "phytotherapy research, vol.14, Issue 5, 329-332.
- Booth,C.(1971).Method in Microbiology,Vol.4.Academic Press, London,New York.
- Brooks , G.F. ; J.S. Butel & S.A. Morse .(2001). Jawetz, Melnick and Adelberg's , Medical Microbiology . 22 ed . McGraw - Hill , New York.
- Bryan , M.G. ; L. Libow ; C. Vittorio ; R. Vinson ; J. Miller ; J.M. Gelfand & D.M. Elston.(2002).Candidiasis, Chronic Mucocutaneous. Med., p.1-11 .
- Campisi , G ; G. Pizzo ; M.E. Milici ; S. Mancuso & V. Margiotta. (2002). Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus- infected subjects . Oral Surg. Oral Med. Oral pathol .oral Radoil .Endod ,93:281-286.

REFENECES المصادر

- Carpinella,M. ; Herrero,G. ; Alonso,R. & Palacios,S. (2000), Antifungal activity of *Melia azedarach* fruit extract . Fitoterapia . 70 (3) : 296 – 298 .
- Chaffin,W.L.;Ribot ,J.L.;Casanova ,M.and Gozalbo,D.(1998).Cell wall and secreted protien of *Candida albicans* :Identification, function and expression .Microbiol. Mol.Biol.Rev.62(1):130-180 .
- Cha ndler,F.W.;Kaplan ,W.and Ajello,L.(1980).The histopathology of Mycotic diseases.London . pp12-42 .
- Cha ndrasekaran M ,Venkatesalu V(2004); Antibacterial and antifungal activity of Syzgium jambulanum seed. Plant Physoil 91:105-108.
- Clet us P. Kurtzman , Jack W. Fell ,(1998): The Yeasts, A Taxonomic Study,Fourth edition . New York . Oxford .
- Collee, J. C., Fraser, A. G., Mamain, B. P. and Simmons, A. (1996). Mackie and McCartney. Practical Medical Microbiology. 14th ed. Churchill Livingstone Inc., USA.
- Correa-Royero, Julieth , Verónica Tangarife, Camilo Durán, Elena Stashenko, Ana Mesa-Arango ,(2010): In vitro antifungal activity and cytotoxic effect of essential oils and extracts of medicinal and aromatic plants against Candida krusei and Aspergillus fumigates . Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 20(5): 734-741, Out./Nov.

- Cowan,M. (1999) . Plant products as antimicrobial agents . Cli. Microbiol. Rev. 12 (4) : 564 – 582 .
- Cutler , J.E.(1991). Putative virulence factors of *Candida albicans.* Annu. Rev. Microbiol. , 45 : 187-218 .
- De Bernardis , F. ; L. Agatensi ; I.K. Ross ; G.W. Emerson ; R. Lorenzini ; P.A. Sullivan & A. Cassone (1990) . Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in Vulvovaginal Candidiasis. J. Infect. Dis. , 161 : 1276- 1283 .
- DevkatteA N ,Zore G B ,Karuppayil SM,(2005), Potential of plant oil inhibition of Candida albicans growth ,FEMS Yeast Research ,5:867-73.
- Dicke, M. and Poecke, R.M.P. (2002) . Signaling in plant-insect interactions signal transduction in direct and indirect plant defence. In:Scheel, D. and Wasternack , C. (eds.). Plant signal transduction . Oxford Univ. Press , PP : 289-316 .
- Dismukes , W.E.(2000). Introduction to antifungal drugs . Clin. Infect. Dis. , 30 : 653-657 .
- El-Fallal, A. A., and El-kattan, M. H. (1997). Effect of plant extracts on the mycelial growth of some cultivated mushrooms. Egypt. J. Microbial. 32(1):41-48.

- El-kady, J.A. ; S.S. El-Maraghy & E.M. Mohamed .(1993). Antibacterial and antidermatophyte activity of some essential oils from spices . Qatar Univ. Sc. J. , 13(1) : 63-69.
- Emmons , C.W. ; C.H. Binford ; J.P. Utz & K.J. Kwon – Chung . (1977) . Medical Mycology . 3rd ed. Lea & Febiger , Philadelphia, USA .
- Emmons , C.W.; Binford , C.H. and UtZ , J.P.(1974). Candiasis. *In* Medical Mycology. Lea and Febiger ed. 2nd ed. Philadephia. Ch. 14: 167-182.
- Ener , B. & L.J. Douglas . (1992) . Correlation between cell - surface hydrophobicity of *Candida albicans* and adhesion to buccal epithelial cells . FEMS Microbiol. Lett. , 99 : 37-42. (cited by Senet , 1998).
- Erkose G,Erturan Z(2007) .Oral candida colonization of human immunodeficiency virus inficted subjects inTurkey and its relation with viral load and CD4 T-lymphocyte count . Mycoses 50:485-490.
- Fallon , K. ; K. Bausch ; J. Noonan ; E. Huguenel & P. Tamburini. (1997). Role of aspartic protease in disseminated *Candida albicans* Infection in mice . Infect. Immun. , 65(2) : 551-556.
- Felk , A. ; M. Kretschmar ; A. Albrecht ; M. Schaller ; S. Beinhauer ; T. Nichterlein ; D. Sanglard ; H.C. Korting ; W. Schafer & B. Hube.

(2002). *Candida albicans* hyphal formation and expression of the Efg1- regulated proteinases Sap 4 to Sap 6 are required for the invasion of parenchymal organs. Infect. Immun. , 70(7) : 3689-3700.

- Fidel , P.L. ; J.A. Vazquez & J .D. Sobel (1999) . *Candida glabrata* : Review of epidemiology , Pathogensis and Clinical disease with camparison to *C.albicans* . Clin . Microbiol .Rev ., 12 (1) : 80 -96.
- Francis ,P. & T.J. Walsh (1992). Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients : new in sight in to safety, pharmacokinetics ,and antifungal therapy. Clin. Infect. Dis. , 15 : 1003-1018 .
- Gary , C. & K.Kevin . (2000). Adherence Mechanisms of *Candida albicans* . Brit. J. of Biomed. Sci. , P.1-4 .
- Gayon, P. R. (1972). Plant phenolics. Oliver and Boyd. Edinburgh, 254PP.
- Ghannoum , M.A. & L.B. Rice (1999). Antifungal agents : Mode of action , mechanisms of resistance , and correlation of these mechanisms with bacterial resistance . Clin. Microbiol. Rev. , 12(4) : 501-517.
- Godoy P ,Tiraboschi IN, Severo LC, etal.(2003) Species distribution and antifungal susceptibility profile of Candida spp. Bloodstream isolates

from Latin American Hospitals. Men Inst Oswaldo Cruz Riode Janeiro. 98: 401-5 .

- Granger , S.E. 1992. The aetiology and pathology of vaginal candidosis. *British J. Clin. Practicle, 46 (4).*
- Gravina ,Haylen Gonzalez ,Evelyn Gonzalez de Moran .Olga Zambrano,Maran Lozano Chourio, Sofia Rodriguez de Valero , Sandra Robertis , Luz Mesa ,(2007), "Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer Identification of candida spp ", Med Oral Patol Oral Cir Bucal.
- Gral ,N. ; Beani,J. ; Bannot,D. ; Mariotte,A. ; Reymond,J. & mblard,P. (1993) . Plasma levels of esoralens after celery ingestion . Ann. Dermatol . Venercol . 120 (9) : 599 – 603 .
- Hammer,K.A. ; Carson,C.F. & Riley,T.V. (2003) . Antifungal ctivity of componets of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil . J. App. Microbiol . 86 : 446 – 452 .
- Hammer,K.A. ; Carson,C.F. & Riley,T.V. (1999) . Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts . J. App. Microbiol . 86 : 985 – 990 .
- Hannula , J. (2000). Clonal types of oral yeasts in relation to age health and geography .Academic Dissertation , Instituente of Dentistry,

Department of Periodontology , University of Helsinki , Finland . PP . 1 - 57.

- Harborn, J. B. (1984). Phytochemical Methods, Champon and Hall London. (2nd). NewYork.
- Hazen , K.C. ; B.J. Plotkin & D.M. Klima . 1986 . Influence of growth conditions on cell surface hydrophobicity of *Candida albicans* and *Candida glabrata* . Infect . Immun. , 54 : 269-271.
- Himratul-Aznita W.H.*, Mohd-Al-Faisal N. and Fathilah A.R. (2011): Determination of the percentage inhibition of diameter growth (PIDG) of *Piper betle* crude aqueous extract against oral *Candida* species, Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(6), pp. 878-884
- Hoesley , C. & W.E. Dismukes (1997) . Overview of Oral azole drugs as systemic antifungal therapy . Semin. Resp. Crit. Care. Med. , 18: 301-309.
- Hostetter , M.K. ; J. S. Lorenz ; L. Preus & K.E. Kendrick (1990) . The iC3b receptor on *Candida albicans* : subcellular localization and modulation of receptor expression by glucose . J. Infect. Dis. , 161 : 761 - 768 .
- Ibrahim , A.S. ; F. Mirbod ; S.G. Filler ; B. Yoshiko ; G. Cole ;Y. Kitajima ; J. Edwards Jr ; Y. Nosawa & M.A. Ghannoum . 1995 . Evidence

implicating phospholipase as a virulence Factor of *Candida albicans* . Infect. Immun. ,63 : 1993-1998.

- Ioset ,J. ; Marston,A. ; Gupta,M. & Hostettman,K. (2000) . Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica* . Phytochemistry . 53 (5) : 7 – 613 .
- Ingroff, A.E.;White,T.and pfaller,M.A.(1999).Antifungal agents and Susceptibility tests .In:Murray,P.R. ;Baron, E.J.;pfaller, M.A.; Tenover, F.C. and Yolken, R.H. (Eds.). Manual of clinical Microbiology. Washington.p919-1773.
- Jaffer, H. J., Mahmood, M. J., Jawad, A. M., Naj, A., and Al-Naib, A. (1983). Phytochemical and biological screening of some Iraqi plants. Fi- toterapia Lix 299.
- Jawad,A.I. ; Dhahir,A.B. & Hussain,A.M. (1985) . Lactones xtracted from Iraqi composite . Part 1 . J. of Basrah Sci. Res. 16 (1) : 5 – 18 .
- Kandil , O. ; N.M. Radwan ; A.B. Hassan ; A.M.M. Amer ; H.A. El-Banna & W.M.M. Amer . 1994 . Extracts and fractions of *Thymus capitatus* exhibit antimicrobial activities . J. Ethopharmacol . , 44 : 19-24 .
- Kang, S.p.; Kab, C.K.; Adams, D.J.; Johng, T. N. and young , K. P. (1999). Differential inhibitory effect of protoberberiens on sterol and chitin biosynthesis in *candida albicans* . J. Antimicrob. Chemother., 43:667-674

- Kauffman , C.A. & P.L. Carver . 1997 . Use of azole for systemic antifungal therapy . Advan. Pharmacol. , 39 : 143-189.
- Klotz,S.A.(1992).Fungal adherence to the vascular compartment :acritical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis. Clin. Infect.Dis.,14:340-347 .
- Knoblock,K. ; Wies,N. & Wig,H. (1986) . Mechanism of antimicrobial activity of essential oil . Planta . Med. 52 – 55 .
- Konemon ,E.W. ; G.D. Roberts & S.E. Wright . 1979 . Practical Laboratory Mycology . 2nd ed . Williams & Wilkins Company , Baltimore .
- Kwon- Chung , K.J . & J. E. Bennett . 1992 . Medical Mycology . Lea & Febiger , Philadelphia , London .
- Liang,C. and Mittal,(2003).In activation of microorganisms in apple cider using spice powders , extracts and oils as antimicrobials with and without low-energy pulsed electric field.I.Food Agric.and Envir.,1(2).
- Lipperheide ,V. ; J.Bikandi ; J.F. Garcia–Fernandez ; G.Quindos & J.Pontn . 2002 . Colony Varation in *Candida glabrata* isolates from patients with vaginitis. Rev. Iberoam. Micol. , 19 : 161-164 .

REFENECES المصادر

- Lodder, J.(1974).The yeasts:Ataxonomic study .2nd ed., method for detection of phospholipas activity of *Candida albicans* Saubouraudia .,20:7-14 .
- Lodder , J. 1970 . The yeast . Atoxonomic study .second revised and enlarged edition . North Holland Publishing Company . Amsterdam . London. PP. 3213 .
- Maza J L , Elguezabal N ,Prado C Ellacuria J .Soler I,Ponton J.(2002).Candida albicans adherence to resin-composite restorative dental material :Influence of whole human saliva . Oral Sirg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.94:589-92.
- Mc-Courtie, J.and Doglas,L.J.(1984).Relation ship between cell Surface Composition adherence and virulence of *Candida albicans* .Infect.Immun.,45:6-12 .
- Melo , N.R.; H. Taguchi ; J. Jorge ; R.J. Pedro ; O.P. Almeida ; K. Fukushima ; K. Nishimura & M. Miyaji . 2004 . Oral *Candida* flora from Brazilian human immunodeficiency virus -infected patients in the high active antiretroviral therapy era. Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. Rio. De. Janeiro. , 99(4) : 425-431 .
- Metcalf, J.A.;Gallin,J.I.;Nanseef ,P. W .M.and Root,R.K. (1986). Laboratory menual of Neutrophil function.Raven Press, New York.84 -90 .

- Meyer , S.A.; Payre , R.W. and Yarrow , D. 1992. *Candida* Berkout. *In* : Kurtzaman , C.P. and Fell, J.W. (Ed.). The yeast , A taxonomic study. 4^{th} ed., Amsterdam, Elsevier Science Publishers.
- Meyer,E. & Walther,A. (1988) . Methods for the estimation of protein , lipid , carbohydrate and chitin in fresh water invertebrates . J. Arch. Hydroboil . 13 : 161 – 177.
- Mills Edward , Jean-Jacques Duguoa, Dan Perri , GideonKoren (2006) . Herbal Medicines in Pregnancy and Lactation .An Evidence-Based Approach ,London and NewYork.
- Milne , L.J.R. 1996 . Fungi in : Mackie and MacCartney Practical Medical Microbiology . Collee , J.G ; A.G. Fraser ; B.P.Marmion & A. Simmons . (eds). 14^{th} ed . Churchill Livingstone , London .
- Mimica Dukie ,N ., Bozin ,B ., Sokovic , M.,Mihailovic ,B and Matavulj , M. (2003) , Antimicrobial and antioxidant activities of three *Mentha species* essential oils *Planta Medica* ,69(5): 413-419.
- Mirhendi ,H .Makimura ,K .Khoramizadeh M,Yamaguchi H,(2006), A one enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important Candida species .Jpn J Med Mycol ;47:225-9.
- Mitova, M. IV. ;Anchev, M. E. ; Handjieva, N. V. and Popov, S. S. (2002).

Irridoid patterns in *Galium L*. and Some phylogenetic consideration. Z – Naturforsch. 57c, 226 – 234.

- Myr vik , Q.N. & R.S.Welser . 1988 . Fundamentals of Medica Bacteriology and Mycology . 2nd ed . Lea & Febiger , Philadelphia . PP 534-555.
- Nasc imento,G. ; Locatelli,J. ; Freitas,P. & Silva,G. (2000) . Antibacterial activity of plant extract and phytochemicals on antibiotic resistant bacteria . Brazil J. Microbiol. 31 : 247 – 256 .
- Nolt e , W.A. 1982 .Oral Microbiology with basic Microbiology and Immunology . 4th ed . C.V .Mosby Company . St . Louis ,London .
- Norajit K.; Laohakunjit N. and Kerdchoechuen O. (2007). Antibacterial effect of five zingiberaceae oils.Molecules, 12(8) :2047-2060.
- Nzeako, B.C.and Bushra AL. Lawati (2008) ;Comparative studies of antimycotic potential of thymus and clove oil extracts with antifungal antibiotic on *Candida albicans* ,African Journal of Biotechnology Vol.7(11),pp.1612-1619,3.
- Odd s , F.C. 1993 . Resistance to azole derivative antifungal . J. Antimicrob. Chemother. ,31 : 463-471 . (Abstract).

- Odds , F.C. 1979 . *Candida* and Candidosis . Leicester University press . London . PP.381 .
- Odds ,F.C.(1982). Morphogenesis in *Candida albicans*. (cRc). Critical Reviews in microbiology.,12:45-93 .
- Odds , F.C. 1988 .*Candida* and Candidiosis . 2nd ed. London : Bailliere Tindall. pp. 68-29.
- Ollia , P. ; M. Niemela ; M. Uhari & M. Larmas . 1997 . Risk factors for colonization of salivary *Lactobacilli* and *Candida* in children . Acta. Odontol. Scand. , 55 : 9-13.
- Okemo,P. ; Mwatha,W. ; Ghhabra,S. & Fabry,W. (2001) . The kinetics of *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae) extracts on *Staphylococcus aureus* , *Escherichia coli* , *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* African J. of Sci. and Tech. 2 (2) : 113 – 118 .
- Omran, Saeid Mahdavi, Seddighe Esmailzadeh (2009) : Comparison of anti-*Candida* activity of thyme, pennyroyal, and lemon essential oils versus antifungal drugs against *Candida* species , Jundishapur Journal of Microbiology , 2(2): 53-60.
- Parekh,J. & Chanda,S. (2007) . *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants . Turk. J. Biol . 31 : 53 – 58 .

- Parekh,J and Chanda,S.(2006).In vitro antimicrobial activities of extract of *Launaea procumbens* Rox b.(labiateae),*Vitis vinifera L.*(Cryperaceae).A African Journal of Biomedical Research, 9:89-93.
- Pfall erMA ,Diekema DJ,Rinaldi MG ,Barner R,Hu B,Veselov AV, et al (2005).RESULT FROM THE Aremis Disk Global Antifungial Surveillance Study: a6.5 –year analysis of susceptibilities of Candida and ather yeast species to flucanazole and voriconazole by standardized disk testing .J Clin Microbiol ,Des:43(12):5848-59.
- Pirb aliti ,Abdollah Ghasemi, Parvin Jahanbazi, Shekoofeh Enteshari ,Fatemeh Malekpoor,and Behzab Hamedi (2010):Antimicrobiol activity of some medical plants , Arch, Biol,Sci ., Belgrade, 62(3), 633-642.
- Pola k , A. & H. Scholer . 1975 . Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistane . Chemother. , 21 : 113- 130
- Pons , V. ; D. Greenspan & M. Debruin . 1993 . Therapy for Oropharyngeal Candidiasis in HIV infected patients : a randomized , prospective multicenter study group . J. Acaqu. Immun. Defici. Syndro. , 6 : 1311-1316 .
- Price , M.F.; Wilkinson , I .D. and Gentry , L .O.(1982). Plate method for detection of phospholipas activity of *Candida albicans* Saubouraudia .,20:7-14 .

- Raffauf, R.F. (1996) . Plant alkaloids : a guide to their discovery and distribution. Haworth Press, Inc. , NewYork , London . 279 pp.
- Refai , M.; Gobba , A.H. and Rieh , H. 1969. Monograph on yeast diagnosis , disease and treatment. *Egypt. Vet. Med. J. XVI : 255-316.*
- Rex , J.H. ; T.J. Walsh ; J.D. Sobel ; S.G. Filler ; P.G. Pappas ; W.E. Dismukes & J. E. Edwards. 2000 . Practice guid lines for the treatment of Candidiasis . Clin. Infect. Dis. , 30 : 662 -678.
- Rose , A. H. and Harisson , J. S. (1969). The yeast: Biology of Yeast ., 1,Academic press, London .
- Saadalla,R.A. (1980) . Biochemistry practical , Manual. College of medicine,Basrah.
- Sakharkar,P.R. & Pati,A.T. (1998) . Antifungal activity of *Cassia alata* . Hamdard Medicus . 41 : 1 – 20 .
- Saporiti AM ,Gomez D, Levalle S,et al(2001).Vaginal candidiasis :etiology and sensitivity profile to antifunal agents in clinical use .Rev Argent Microbiol, 33:217-22.
- Satana, Dilek , Gonca Erkose Genc and Zayre Erturan,(2010), "The antifungial susceptibilities of oral candida spp isolates from HIV-

infacted patents ", African Journal of Microbiology Research , Vol.4(6),pp466-470.

- Sant os , L.C.D. ; G.F. Castro ; L.P.R. Souza & R.H.S.Oliveira . 2001 . Oral manifestation related to immunosuppression degree in HIV- positive children . Braz. Dent. J. , 12 (12) : 135-138.
- Salv o , A.D. 1997 . Yeasts and Dimorphic Fungi in : Microbiology and infectious disease . Virella , G. (ed) . Williams & wilkins , London .p.347-348 .
- Senet , J.M. 1998 . *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity . Internatl Microbiol , 1 : 117 -122.
- Shad omy,S.;Ingroff, E. and Cartwright ,R.Y. (1985). Laoratory studies with antifungal agenst : Suseptibility test and bioassays In:Manual of clinical microbiology.Lennette, E.H.; Balows , A.; Hausler ,W.J. and shadomy ,H.J. (eds)Am. Soci .Microbiol. 4th ed.ch.104 .
- Shihata,I.M. (1951) . A pharmacological study of *Anagallis arvensis* M. D. Vet. Thesis. Cairo University .
- Shta yeh , M.S.A. and Abu-Ghdeib , S.I. (1999). Antifungal activity of plant extract against dermatophytes . J.Mycoses., 42:665-672.
- Sobe l , J.D. 1988 . Pathogenesis and epidemiology of Vulvovaginal Candidiasis . Ann . N.Y. Acad . Sc. , 544 : 547-557. (Abstract).

- Soll , D.R. 1992 . High- frequency switching in *Candida albicans* . Clin. Microbiol. Rev. , 5 : 183-203 .
- Tampieri , M.P. Galuppi ; F. Macchioni ; M.S. Carelle ; L. Falcioni ; P.L. Cioni & I . Morelli . 2004 . The Inhibition of *Candida albicans* by selected essential oils and their major components . Mycopathologia . , 55 : 1-7 .
- Tegos, G.; Stermilz, F. R.; Lomovskaya, O. and Lewis, K.(2002). Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. Antimicrob. Agent chemother., 46(10):3133-3141
- Thomson,W.A. (1979) . Medicines from the earth . McGraw-Hill book Co. Maiden head , United kingdom .
- Tosh , F.D.& L.J. Douglas . 1992 . Characterization of a fucoside - binding adhesion of *Candida albicans* . Infect. Immun. , 60 : 4734-4739.
- Tyler,V.E. ; Brady,L.R. & Robert,J.E. (1988) . Pharmacognosy . 9th . ed. Lea and Febiger . Philadelphia.
- Twaij,H. ; Sayed Ali,H. & AL-Zohayir,A.M. (1988) . Pharmacological, Phytochemical and antimicrobial studies on *Myrtus communis* . J. Bio. Sci. Res. 19 (1) : 29 – 39 .

REFENECES المصادر

- Van denBossche, H.;Willemsens,G and Cools,W.(1978). Janssen pharmacentica, preclinical Research Report R 41400/20, August .
- VanDerwatt, J. P. (1970). Criteria and method used in classification In: J. Lodder (ed). The yeast A taxonomic study. Second revised and enlarged edition North Hell and Publishing company. Amsterdam London. pp3213.
- Vaz quez , J.A. & J.D. Sobel . 2000 . Mucosal Candidiasis. Infect. Dis. Clin. N. Amer. , 16 : 793-820.
- Vaz quez , J.A.& J.D. Sobel . 1995 . Fungal infection in diabetes . Infect. Dis. Clin . N. Amer ., 9(1) : 97 . 116 .
- Wee b , B.C. ; C.J. Thomas ; M.D.P. Willcox ; D.W.S. Harty & K. W. Knox . 1998 . *Candida* associated denture stomatitis. Aetiology and management : A review part2-oral disease caused by *Candida* species. Aust. Dent. J. ,43 (3) :160-166.
- Wei nmann,I. (1997) . History of the development and applications of coumarin and coumarin – related compounds in : coumarins , Biology application and mode of action , Ed by : Okenndy,R. ; Thornes,R.D. ; John Wiley and sons , Inc. New York .
- Whit e , T.C. 1997 .Antifungal drug resistance in *Candida albicans* .ASM News , 63 : 427-433 .(cited by Hannula , 2000).

- Woo d , J.P.(2001). *Candida albicans* and other species and Candidiasis .MMI 410,3/27/01,Electornic version (Internet) [http://www. Amedo .com/medicine/infd /jbacter.htm] .
- Xin – guo, H. and Ursella, M. (1994). Antifungal compounds from *Solanum nigrescens*, J. Ethnopharm; 43:173 – 177.

REPUUBLIC OF IRAQ
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION
AND SCIENTIFIC RESEARCH
UNIVERSITY OF DIYALA
AL-RAZI COLLEGE OF EDUCATION
BIOLOGY DEPARTMENT

Evaluation Efficiency Of *Thymus vulgaris* And *Mantha pipertia* Plant Extract And Antibiotic Against Of *Candida spp* Isolated For Humam In Diyala Province

A THESIS
SUBMITTED TO UNIVERSITY OF DIYALA - AL-RAZI COLLEGE OF
EDUCATION IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN BIOLOGY / BATONY

BY
Ibtahal Qasim Mohammad
BACHELOR OF BIOLOGY – MICROBIOLOGY
2008-2009

Supervised by

Dr. Hadi Alwan Mohammad Al-Saidi

Dr. Nagem Abdala Jumaa Al-Zubadi

1432هـ **2011 م**

Abstracts

Making search in laboratory high education of college Al -Razi education in Diyala Unv..Take 97 sample from Batules hospital , General Baquba hospital and health center in Kanan ,from 13-June -2010 To 3-Feb -2011 ,from mouth , skin, nails , and high infection vaginal (HIV).sensitivity direct test campier with culture media SDAC 58.82 % . This study have showed anti activity for extract plants *thymus vulgaris* and *Mentha piperita* and antifungal Flucanazole , Ketacanazole and Nystatin against *Candida* spp , the studying appearance 75 sample for Candidiasis of *C.albicans, C. tropicalis , C.glabrata* and *C. krusei* were 69.3% ,13.3% , 10.7% and 6.7% respectively .

C.albicans had higher virulence factors than Non –albicans , that the average of activity adhence with epithelial cells ratio for *C.albicans* was 17.5% and *C. tropicalis , C.glabrata* and *C. krusei* were 10% , 7.6 % and 4% respectively, the average activity Phospholipase for *C.albicans* was 0.33 and *C. tropicalis , C.glabrata* and *C. krusei* were 0.29 , 0.26 and 0.19 respectively.

The average minimal Inhibition concentration (MIC) for Flucanazole , Ketacanazole and Nystatin were 12.5-25 µg/ml , and The average minimal Fungicidal Concentration (MFC) was 50 µg/ml for *Candida spp* .

Al coholic extracts (Ethnole70%) for thyme and peppermint plants gave batter activity than acetone extracts and water extracts , *C. krusei* gave batter sensitivity than *C.glabrata* and *C.albicans* , while *C. tropicalis* appearance resistances for acurt extracts plant , the concentration 20 mg /ml in water extracts of peppermint plant explanted minimal Inhibition ratio was 55.95 % with diameter colony growth

18.5mm for *C. krusei* , the highest Inhibition ratio was 100% with diameter colony growth 0.0mm in concentration 100 mg /ml in al coholic extracts of Candida spp ,and acetone extracts of *C. krusei* for thyme plant , also al coholic extracts of *C. tropicalis* and *C.glabrata and* acetone extracts of *C.glabrata* for peppermint plant , and the concentration 80 mg /ml in al coholic extracts of *C.glabrata* and *C. krusei* for thyme plant .

The equal activity of Nystatin 2 mg /ml , when concentration100 mg/ml in al coholic extracts of *Candida spp* for thyme and peppermint plants , also the concentration 80 mg /ml in al coholic extracts of *C.albicans* and *C. krusei* and *C.glabrata* for thyme plant , also the concentration 100 mg/ml in acetone extracts of *C. krusei* and *C.albicans* for thyme plant , also *C.glabrata* for peppermint plants , thyme plant had higher antiactivity than peppermint plants .