

Investigation of the Antifungal Effects of Carvacrol on Clinical Isolates of *Trichophyton Rubrum*

Davood Bahrami¹ (M.S.), Mahin Tavakoli^{2*} (Ph.D.), Bahram Ahmadi³ (Ph.D.)

1 Master of Science in Medical Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2 Assistant Professor, Department of Medical Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3 Associate Professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Abstract

Received: 8 Apr. 2025

Accepted: 30 Dec. 2025

Background and Aim: *Trichophyton rubrum* is among the most frequently detected species that cause dermatophyte infections, especially chronic infections, so it requires early diagnosis and appropriate antifungal treatment. Due to the increasing resistance of different species of dermatophytes to antifungals, the use of herbal compounds with antifungal properties can be used as adjuvant therapy or even an alternative therapy. Carvacrol has a wide range of biological activities, including antifungal, antiviral, antibacterial, insecticidal, and antioxidant properties. Accordingly, we aimed to determine the antifungal effect of carvacrol on 12 strains of *Trichophyton rubrum* in comparison to the antifungal drug terbinafine in vitro.

Materials and Methods: This investigation was conducted on *Trichophyton rubrum* isolates that had been previously identified morphologically and molecularly. The protocol used to perform in vitro susceptibility testing was the A38-M-CLSI standard using the Broth Microdilution method. The obtained results were analyzed using SPSS software, and the MIC₅₀, MIC₉₀, and GM of this compound against *Trichophyton rubrum* isolates were estimated compared to terbinafine.

Results: The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined using different concentrations of carvacrol (in the concentration range of 0.25 to 2 µg/mL) and terbinafine (in the concentration range of 0.0625 to 0.5 µg/mL). The MIC₅₀ and MIC₉₀ values for Carvacrol were determined to be 0.5 and 2 µg/mL, respectively. Whereas, the corresponding values for terbinafine were calculated at 0.0625 and 0.5 µg/mL. The GM values were 0.5 for carvacrol and 0.1 for terbinafine. Similar to terbinafine, the antifungal efficacy of the studied compound displayed significant differences against *Trichophyton rubrum* isolates (P-value<0.05).

Conclusion: Although the MIC values for carvacrol were higher than those for terbinafine in vitro, it demonstrated significant antifungal activity against *Trichophyton rubrum* isolates. Therefore, this natural compound seems to be a good option for adjuvant therapy along with antifungals in dermatophyte infections, although the realization of this matter requires further investigation on the combined effect of carvacrol and terbinafine, determining the toxicity of carvacrol, and also examining this compound in vivo.

Keywords: Carvacrol, *Trichophyton Rubrum*, Dermatophyte Infections, Terbinafine, Minimum Inhibitory Concentration

* Corresponding Author:

Tavakoli M

Email:

mahin_tavakoli@modares.ac.ir

بررسی اثرات ضدقارچی کارواکروول بر روی جدایه‌های بالینی ترایکوفایتون روبروم

داوود بهرامی^۱، مهین توکلی^{۲*}، بهرام احمدی^۳

چکیده

زمینه و هدف: ترایکوفایتون روبروم از جمله گونه‌های مهم قارچی ایجادکننده عفونت درماتوفیتی به‌ویژه عفونت درماتوفیتی مزمن است؛ بنابراین نیاز به تشخیص زودهنگام و درمان ضدقارچی مناسب دارد. با توجه به مقاومت‌های دارویی در حال افزایش گونه‌های مختلف درماتوفیت نسبت به داروهای ضدقارچی، استفاده از ترکیبات گیاهی با خواص ضدقارچی می‌تواند جهت درمان کمکی یا حتی درمان جایگزین برای داروهای ضدقارچی به‌کار رود. کارواکروول دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی از جمله خواص ضدقارچی، ضدویروسی، ضدباکتریایی، حشره‌کشی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. براین اساس، هدف از این مطالعه، تعیین اثر ضدقارچی کارواکروول بر روی ۱۲ سویه ترایکوفایتون روبروم در مقایسه با داروی ضدقارچی تربینافین در شرایط آزمایشگاهی بود. روش بررسی: این بررسی روی جدایه‌های بالینی روی جدایه‌های ترایکوفایتون روبروم که قبلاً از نظر مرفولوژی و مولکولی تعیین هویت شده بودند، انجام شد. پروتکل مورد استفاده جهت انجام تست حساسیت دارویی، استاندارد A38-M-CLSI2 به روش Microdilution Borth بود. نتایج به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS آنالیز شد و میزان MIC90 و MIC50 این دارو علیه جدایه‌های ترایکوفایتون روبروم محاسبه شد.

یافته‌ها: حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC: Minimum Inhibitory Concentration) با استفاده از غلظت‌های مختلف کارواکروول (در محدوده غلظتی ۰/۲۵ تا ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و تربینافین (در محدوده غلظتی ۰/۰۶۲۵ تا ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تعیین شد. مقادیر MIC50 و MIC90 برای کارواکروول به ترتیب ۰/۵ و ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد. در حالی که مقادیر مربوطه برای تربینافین به ترتیب ۰/۰۶۲۵ و ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد. مقادیر GM برای کارواکروول ۰/۵ و برای تربینافین ۰/۱ است. مشابه تربینافین، فعالیت ضدقارچی ترکیب مورد مطالعه نیز در برابر جدایه‌های ترایکوفایتون روبروم تفاوت معنی‌داری داشت ($P\text{-value} < 0/05$).

نتیجه‌گیری: اگرچه MIC کارواکروول در محیط آزمایشگاهی (in vitro) بالاتر از تربینافین بود، اما فعالیت ضدقارچی قابل توجهی را در برابر جدایه‌های ترایکوفایتون روبروم از خود نشان داد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد این ترکیب طبیعی می‌تواند گزینه‌ی مناسبی جهت درمان کمکی همراه با داروهای ضدقارچی در عفونت‌های درماتوفیتی باشد، هرچند تحقق این امر نیاز به بررسی بیشتر روی اثر ترکیبی کارواکروول و تربینافین، تعیین سمیت کارواکروول و همچنین بررسی این ترکیب در محیط داخل بدن (in vitro) دارد. **واژه‌های کلیدی:** کارواکروول، ترایکوفایتون روبروم، عفونت‌های درماتوفیتی، تربینافین، حداقل غلظت مهاری

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱/۱۹
پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۰/۹

* نویسنده مسئول:
مهین توکلی؛

دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

Email:
mahin_tavakoli@modares.ac.ir

۱ کارشناس ارشد فارغ‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲ استادیار گروه فارغ‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳ دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

مقدمه

درماتوفیتوزیس یک بیماری واگیردار است که به طور شایع بافت کراتینه‌ی بدن انسان و حیوان شامل پوست، مو و ناخن را درگیر می‌کند (۱). درماتوفیت‌ها در حال حاضر به ۹ جنس مجزا تقسیم می‌شوند که از این میان ۴ جنس/پیدرموفایتون، میکروسپوروم، ترایکوفایتون و نانیزیا به عنوان عامل اصلی آلودگی‌های درماتوفیتی در ۲۰ تا ۲۵٪ جمعیت در سطح جهان معرفی شده‌اند (۲). از قرن بیستم، ترایکوفایتون روبروم به عنوان عامل اصلی عفونت درماتوفیتی در اروپا، آمریکای جنوبی، آسیا و آفریقا گزارش شده است (۳). تظاهرات بالینی عفونت‌های ناشی از ترایکوفایتون روبروم می‌تواند از عفونت‌های درماتوفیتی سطحی در میزبان سالم تا عفونت‌های مهاجم در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی متغیر باشد (۴). این گونه به عنوان یکی از رایج‌ترین درماتوفیت‌های جدا شده از عفونت‌های ناخن و پوست انسان در سراسر جهان می‌باشد (۵). از طرفی هم، عفونت‌های ناشی از آن تمایل زیادی به مزمن شدن و همچنین عود این بیماری به دنبال درمان ضدقارچی ناقص دارند که اغلب درمان آن‌ها را با چالش زیادی همراه می‌کند (۶). داروی استاندارد انتخابی برای درمان درماتوفیتوزیس، تربینافین است که مهارکننده‌ی آنزیم اسکوالن اپوکسیداز است (۷). اخیراً میزان ظهور درماتوفیت‌هایی که به دلیل جهش‌های نقطه‌ای در ژن اسکوالن اپوکسیداز به داروی تربینافین مقاوم شده‌اند، در حال افزایش و نگران‌کننده شده که تهدیدی برای سلامت عموم در جهان است (۸). بنابراین اولین قدم جهت مدیریت برای کاهش مقاومت ضدقارچی، کاهش استفاده‌ی بیش از حد از قارچ‌کش‌های شیمیایی و افزایش تقاضا برای

عصاره‌های طبیعی گیاهی می‌باشد. گیاهان دارویی منبع خوبی از مولکول‌های جدید با فعالیت ضدقارچی هستند که خواص دارویی این گیاهان به متابولیت‌های ثانویه آن‌ها مانند اسانس‌ها، فلاونوئیدها و پلیفنل‌ها نسبت داده می‌شود (۹ و ۱۰). اسانس‌ها و مشتقات آن‌ها دارای خواص دارویی متعددی مانند فعالیت‌های ضد باکتریایی، آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی و ضدقارچی هستند (۱۱). کارواکرول یک ترکیب معطر از روغن‌های گیاهی و ترکیب اصلی روغن اسانسی به دست آمده از آویشن است که اخیراً در مطالعات به دلیل خواص ضدقارچی آن مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲). در این جا، هدف، بررسی اثر غلظت‌های کارواکرول در شرایط آزمایشگاهی بر روی سویه استاندارد ترایکوفایتون روبروم (CBS 130925) و جدایه‌های بالینی ترایکوفایتون روبروم در مقایسه با تربینافین بود. از آنجایی که تربینافین به عنوان داروی خط اول در بسیاری از عفونت‌های درماتوفیتی و استاندارد طلایی است؛ بنابراین برای مقایسه در این مطالعه انتخاب شد.

روش بررسی

• جدایه‌های قارچی

۱۲ جدایه بالینی ترایکوفایتون روبروم مورد استفاده در این مطالعه، قبلاً از تراشه‌های پوست و ناخن پای بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس، با کسب رضایت‌نامه اخلاقی کتبی، طی مدت یک سال از ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۱ جمع‌آوری شده بودند. سپس این جدایه‌ها با روش مرفولوژیک مانند آزمایش مستقیم و کشت شناسایی شده و با روش توالی‌یابی با استفاده از ژن کالمودولین تأیید شده بودند (۱۳) (جدول ۱).

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی ۱۲ جدایه ترایکوفایتون روبروم در افراد مبتلا به درماتوفیتوزیس

شماره بیمار	جنس / سن (سال)	محل آناتومیک ضایعه	آزمایش مستقیم	کشت	تعیین توالی PCR بر اساس ژن کالمودولین
۱	زن / ۳۸	کف پا	منفی	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۲	مرد / ۸۴	بین انگشتان پا و ناخن پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۳	زن / ۲۵	ساق پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۴	مرد / ۳۴	بین انگشتان پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۵	مرد / ۴۶	کف پا و بین انگشتان پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۶	زن / ۶۳	بین انگشتان پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۷	مرد / ۵۵	بین انگشتان پا و ناخن پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۸	زن / ۲۴	کشاله ران	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۹	مرد / ۴۴	کف پا و بین انگشتان پا	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۱۰	زن / ۶۳	سینه	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۱۱	زن / ۴۷	انگشت پا	منفی	مثبت	ترایکوفایتون روبروم
۱۲	مرد / ۶۵	کف پا و کشاله ران	مثبت	مثبت	ترایکوفایتون روبروم

به همه چاهک‌ها در هر میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای به جز کنترل منفی اضافه شدند. همچنین، داروی تربینافین نیز در محیط RPMI-1640 رقیق شد تا غلظت نهایی ۱۶-۰/۰۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دست آید. این میکروپلیت‌ها در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴-۳ روز انکوبه شدند و MIC ها به صورت چشمی تعیین شدند. دانسیته نوری چاهک‌ها در ۵۳۰ نانومتر با استفاده از یک اسپکتروفتومتر روبشیمتری UV-UV 1601 PC (شیمادزو، ژاپن) تعیین شد. در نهایت، حداقل غلظت بازدارنده (MIC) برای کارواکرول و تربینافین (کمترین غلظت محصول مورد آزمایش که مانع رشد ۱۰۰٪ قارچ‌ها می‌شود) ارزیابی شد. MIC50 و MIC90 نیز به عنوان MIC هایی که به ترتیب ۵۰ درصد و ۹۰ درصد رشد جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* را مهار می‌کنند، نیز محاسبه شدند. میانگین هندسی MIC (Geometric Mean/GM) برای تربینافین و کارواکرول و تفاوت بین مقادیر میانگین با استفاده از نرم‌افزار SPSS تعیین شد. آزمایش حساسیت ضدقارچی برای کارواکرول و تربینافین دوبرار تکرار شدند.

• روش تجزیه و تحلیل آمار

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS شد و با آمارهای توصیفی و آزمون ANOVA مشخص شد. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirno انجام شد و شرط همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون Leven's Test انجام شد و این شرط برقرار نبود ($P < 0/05$). بنابراین از آزمون غیرپارامتریک معادل آن آزمون Kruskal-Walis (Cross-Validation) استفاده شد. $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مقادیر به دست آمده از حداقل غلظت مهاري MIC، MIC50، MIC90 و Geomeric mean (GM) مربوط به کارواکرول و تربینافین در برابر جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* گردید (جدول ۲).

در این مطالعه، تست حساسیت ضدقارچی روی این ۱۲ جدایه بالینی *ترایکوفایتون روبروم* به همراه سویه استاندارد *ترایکوفایتون روبروم* به شماره CBS 130925 انجام شد که در مجموع سیزده جدایه مورد آزمایش قرار گرفتند. این جدایه‌ها در آب مقطر در دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. از نمونه‌های داخل آب مقطر برداشته و کشت روی محیط قارچ‌شناسی پتیتو دکستروز آگار (Potato Dextrose Agar) انجام شد و بدین ترتیب شناسایی این گونه قارچی مجدداً با روش مرفولوژیک تأیید شدند.

• حساسیت ضد قارچی در محیط آزمایشگاهی (In vitro)

کارواکرول ۹۸٪ (CAS: 495-75-2) (سوشیان، چین) و پودر تربینافین (سیگما آلدریج، ایالات متحده آمریکا) خریداری شدند. کارواکرول استوک ($10^{-6} \times 5/23$ میکروگرم بر میلی‌لیتر) با حل کردن این ترکیب در دی‌متیل سولفو کسید (DMSO) ۹۹٪ از شرکت مرک آلمان تهیه شد. پودر داروی تربینافین نیز در یک میلی‌لیتر دی‌متیل سولفو کسید استریل ساخته شد. حساسیت ضدقارچی هر جدایه در برابر کارواکرول و تربینافین با استفاده از روش میکرودیپلوشن بر اساس پروتکل M38-A2 مطابق با استانداردهای آزمایشگاهی بالینی (Clinical & Laboratory Standards Institute or CLSI) تعیین شد (۱۴). ابتدا، ۱۰۰ میکرولیتر از محیط RPMI-1640 (سیگما آلدریج، ایالات متحده آمریکا) و ۰/۱۶۵ مولار 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid یا MOPS (سیگما آلدریج، ایالات متحده آمریکا) با $PH=7$ در هر چاهک از میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای ریخته شد. سپس کارواکرول به چاهک اول اضافه شد و به صورت سریالی از چاهک دوم تا دهم رقیق شد و در نتیجه محدوده‌ی غلظتی بین ۱۶-۰/۰۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دست آمد. چاهک دوازدهم (کنترل مثبت) حاوی سوسپانسیون جدایه *ترایکوفایتون روبروم* و محیط کشت RPMI-1640 بدون دارو بود. چاهک یازدهم (کنترل منفی) حاوی محیط بدون سوسپانسیون بود. پس از آن، مقادیر ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون هر جدایه ($10^2 \times 3-1$ CFU/ml)

جدول ۲: توزیع ممدوده‌ی MIC، مقادیر MIC50، MIC90 و GM کارواکرول و تربینافین بر روی دوازده جدایه *ترایکوفایتون روبروم*

ردیف	شماره نمونه	MIC کارواکرول	MIC تربینافین
۱	۱۳۹۳	۲	۰/۵
۲	۲۰۷۷	۰/۵	۰/۱۲۵
۳	۴۵۲۱	۰/۵	۰/۰۶۲۵
۴	۲۱۹۱	۰/۲۵	۰/۰۶۲۵
۵	R۶۹۷	۰/۵	۰/۰۶۲۵

۰/۰۶۲۵	۰/۲۵	۴۳۴۷	۶
۰/۱۲۵	۲	۲۳۶۲	۷
۰/۲۵	۱	۲۰۳۲	۸
۰/۱۲۵	۰/۲۵	۲۸۸۷	۹
۰/۵	۰/۵	۲۱۷۰	۱۰
۰/۰۶۲۵	۰/۵	۳۰۴	۱۱
۰/۲۵	۰/۲۵	۱۴۴۹	۱۲
۰/۰۶۲۵	۰/۵	۳۱۸۵	۱۳
۰/۵ - ۰/۰۶۲۵	۰/۲ - ۲۵	MIC	
۰/۱	۰/۵	GM	
۰/۰۶۲۵	۰/۵	MIC50	
۰/۵	۲	MIC90	

MIC، کمترین غلظت دارو که ۱۰۰٪ مهار رشد را در مقایسه با رشد چاهک کنترل نشان داد؛
 Geometric Mean (GM)، MIC50 و MIC90 به عنوان MIC دارو که به ترتیب قادر به
 مهار ۵۰٪ و ۹۰٪ از جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* مورد ارزیابی باشند.

کارواکروکل در برابر قارچ‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. با این حال، مطالعات قبلی اثرات کارواکروکل را در محیط آزمایشگاهی (*in vitro*) به‌عنوان یک عامل ضدقارچی قوی بر روی فعالیت آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی، فاکتورهای ویروالانس، تشکیل بیوفیلم، نفوذپذیری غشا، محتوای ارگوسترول، پراکسیداسیون لیپیدی، پمپ‌های افلاکس، سنتز سیتوکین و مایکوتوکسین‌ها نشان داده‌اند (۱۷ و ۱۰). یک مطالعه‌ای اخیراً اثر کارواکروکل را از طریق فرایند تدخین و به شکل مایع روی آلودگی اسپریژیلوسفلاووس دانه‌های گندم بررسی کرد و نشان داد که کمترین غلظت مهاری آن روی این گونه قارچی به ترتیب ۰/۰۷۱ و ۰/۰۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (۱۸). در واقع، تیمار کارواکروکل باعث تغییر شکل مورفولوژیکی قارچ اسپریژیلوس فلاووس شد و افزایش نشت الکترولیت ناشی از آن نشان‌دهنده‌ی آسیب به غشای پلاسمایی بود (۱۷). هرچند کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، تجمع گونه‌های اکسیژن فعال و آسیب DNA، و همچنین فعال شدن ژن‌هایی که مرتبط با تخریب اسیدهای چرب، اتوفاژی، پراکسی‌زوم‌ها، چرخه‌ی اسید تری‌کربوکسیلیک، فسفوریلاسیون اکسیداتیو و تکثیر DNA در میسلیموم این گونه قارچی بودند و استرس اکسیداتیو نیز نشان داده شد (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز مقادیر MIC ترکیب کارواکروکل مورد آزمایش در برابر جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* ۲-۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. در حالی که در مطالعاتی که روی گونه‌های کانیدیدا آلیکنس و غیرآلیکنس انجام شده است، مقادیر بالاتری از MIC مورد نیاز می‌باشد تا کارواکروکل، اثر

کارواکروکل و تربینافین هر دو به‌تنهایی در غلظتی بین ۱۶-۰/۰۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر آزمایش گردید. با توجه به نتایج به‌دست آمده، کارواکروکل رشد این جدایه‌ها را با MIC در محدوده ۲-۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر مهار کرد؛ درحالی‌که مقدار MIC تربینافین برای همان جدایه‌ها در محدوده‌ی ۰/۵-۰/۰۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. کارواکروکل و تربینافین ۱۰۰٪ رشد *ترایکوفایتون روبروم* را در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد پس از ۴-۳ روز مهار کردند. علاوه بر این، مقادیر MIC 90 و MIC 50 این جدایه‌ها به ترتیب ۰/۵ و ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای کارواکروکل و ۰/۰۶۲۵ و ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای تربینافین بود. از نظر آماری، بین میانگین MIC های تربینافین و کارواکروکل در برابر جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$). با توجه به نتایج به‌دست آمده در آزمون Kruskal-Walis ($P\text{-value} < 0/05$) معنی‌دار است و با احتمال ۹۵٪ ترکیب گیاهی کارواکروکل معنادار است.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که ترکیب شیمیایی کارواکروکل در محیط آزمایشگاهی (*in vitro*) دارای فعالیت ضدقارچی بر روی جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* است. بررسی ترکیبات غنی از کارواکروکل، چه به‌تنهایی و چه به‌صورت ترکیب با داروهای ضدقارچی دارای اثرات مهاری مؤثری علیه بسیاری از گونه‌های قارچی بودند (۱۵). تا به امروز، مکانیسم ضدقارچی اثر

MIC به دست آمده برای ترینافین (۰/۵-۰/۰۶۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر) بالاتر بود که نشان می دهد که ترینافین همچنان عنوان یک گزینه‌ی درمانی مناسب در عفونت‌های درماتوفیتی می باشد. اما نکته‌ی مهم این است که عوارض جانبی داروی ترینافین بالاست و همچنین مسئله‌ی مهم، مقاومت دارویی گونه‌های درماتوفیت نسبت به آن است که امروزه درمان ضدقارچی را با چالش روبه‌رو کرده است (۲۲ و ۲۱).

نتیجه گیری

اگرچه MIC کارواکول در محیط آزمایشگاهی (in vitro) بالاتر از ترینافین بود، اما فعالیت ضدقارچی قابل توجهی را در برابر جدایه‌های *ترایکوفایتون روبروم* از خود نشان داد. بنابراین به نظر می رسد که این ترکیب طبیعی می تواند گزینه‌ی مناسبی جهت درمان کمکی همراه با داروهای ضدقارچی در عفونت‌های درماتوفیتی باشد؛ هرچند تحقق این امر نیاز به بررسی بیشتر روی اثر ترکیبی کارواکول و ترینافین، تعیین سمیت کارواکول، و همچنین بررسی این ترکیب در محیط داخل بدن (in vivo) دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره کارشناسی ارشد رشته‌ی قارچ‌شناسی با عنوان «تعیین فعالیت ضدقارچی کارواکول روی *ترایکوفایتون روبروم* در محیط آزمایشگاهی (in vitro) و مطالعه اثر احتمالی آن روی بیان ژن *Lys M* در این درماتوفیت با استفاده از روش Real Time-PCR» در دانشکده‌ی علوم پزشکی تربیت مدرس به انجام رسیده است و دارای کد اخلاق به شماره IR.MODARES.REC.1401.213 مورخ ۱۴۰۱/۱۱/۱۶ می باشد. همچنین نویسندگان از همکاری دکتر علی رضایی مته‌کلانی از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز بابت در اختیار گذاشتن نمونه استاندارد در این تحقیق قدردانی می کنند.

References

1. Gupta AK, Wang T, Susmita, Talukder M & Bakotic WL. Global dermatophyte infections linked to human and animal health: A scoping review. *Microorganisms* 2025; 13(3): 1-25.
2. De-Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182(1-2): 5-31.
3. Lee WJ, Kim SL, Jang YH, Lee SJ, Kim DW, Bang YJ, et al. Increasing prevalence of *trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years. *Journal of Korean Medical Science* 2015; 30(5): 639-43.

ضدقارچی خود را روی این گونه‌ها اعمال کند (۱۶).

محدوده‌ی MIC کارواکولی که در مطالعه‌ی حاضر در محیط آزمایشگاهی (in vitro) بررسی گردید، بین ۰/۲۵-۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود که با اختلاف ناچیزی تقریباً در محدوده رنج داروی ترینافین بود. در نتیجه این امر می تواند نشان‌دهنده‌ی این مهم باشد که این جدایه‌ها را می توان با غلظت‌های بالاتر این ترکیب نیز بررسی نمود یا حتی می توان اثر این دارو را در ترکیب با داروی ترینافین تعیین کرد. چه بسا احتمال دارد که در غلظت‌های انتخابی بالاتر کارواکول یا در استفاده‌ی ترکیبی این ترکیب با ترینافین، بتوان میزان حساسیت این جدایه‌ها را نسبت به این ترکیب افزایش داد؛ به طوری که در مطالعه‌ی که فعالیت ضدقارچی ترکیبی کارواکول با داروهای ضدقارچی روی جدایه‌های کاندیدا اوریس مورد بررسی قرار گرفته بود؛ نتایج نشان داد که ترکیب کارواکول با میانگین MIC برابر با ۱۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر با فلوکونازول، آمفوتریسین B، نیستاتین و کاسپوفونزین به ترتیب اثرات سینرژیک و افزایشی به میزان ۶۸٪، ۶۴٪، ۹۶٪ و ۲۸٪ دارد (۱۹). در مطالعه‌ی Shaban و همکاران، اثر کارواکول روی گونه‌های مختلف قارچی مخمری و رشته‌ای انجام شد که در بین آن‌ها مقادیر MIC برای درماتوفیت‌ها که شامل پنج گونه‌ی *ترایکوفایتون روبروم*، *ترایکوفایتون منتاگروفیتس*، *ترایکوفایتون فلوکوزوم*، میکروسپورومکانیس و میکروسپورومجیبستوم بودند، به ترتیب در چهار گونه‌ی اول ۰/۰۸ و در گونه‌ی آخر ۰/۱۶-۰/۰۸ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد (۱۸). به علاوه در همین مطالعه، مقادیر MIC در اسپرژیلوسفومیگاتوس و نیجر ۰/۱۶ میکروگرم بر میلی لیتر و در اسپرژیلوسفلاووس ۰/۳۲ میکروگرم بر میلی لیتر ارزیابی شد (۲۰). از طرفی هم، برخلاف مقادیر MIC به دست آمده برای گونه‌های کاندیدا آلبیکنس و غیر آلبیکنس در مطالعه‌ی قبلی، در این مطالعه مقادیر MIC بین ۰/۱۶-۰/۰۸ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد (۱۹ و ۱۵). در مجموع نتایج پژوهش حاضر نیز مقادیر MIC را ۰/۲۵-۲ میکروگرم بر میلی لیتر نشان داد که در مقایسه با مقادیر

4. Jacob TR, Peres NTA, Persinoti GF, Silva LG, Mazucato M, Rossi A, et al. Rpb2 is a reliable reference gene for quantitative gene expression analysis in the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Medical Mycology* 2012; 50(4): 368-77.
5. Kar B, Patel P & Free SJ. *Trichophyton rubrum* LysM proteins bind to fungal cell wall chitin and to the N-linked oligosaccharides present on human skin glycoproteins. *Plos One* 2019; 14(4): 1-19.
6. Sacheli R & Hayette MP. Antifungal resistance in dermatophytes: Genetic considerations, clinical presentations, and alternative therapies. *Journal of Fungi* 2021; 7(11): 1-23.
7. Canete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, Sanders CJ, Ferrer D, Garcia V, et al. Terbinafine-resistant dermatophytes and the presence of *Trichophyton indotineae* in North America. *Journal of Clinical Microbiology* 2023; 61(8): 1-8.
8. Astvad KMT, Hare RK, Jorgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK & Arendrup MC. Increasing terbinafine resistance in Danish *Trichophyton* isolates 2020–2019. *Journal of Fungi* 2022; 8(2): 1-12.
9. El-Bondkly EAM, Al-Shammari B, El-Gendy MMAA, Alsafari IA, El-Bondkly AAMA, El-Shenawy FS, et al. Phytochemical screening, antifungal, and anticancer activities of medicinal plants *Thymelaea hirsuta*, *Urginea maritima*, and *Plantago albicans*. *BioMed Research International* 2022; 2022(9544915): 1-22.
10. Leiva-Mora M, Bustillos D, Arteaga C, Hidalgo K, Guevara-Freire D, Lopez-Hernandez O, et al. Antifungal mechanisms of plant essential oils: A comprehensive literature review for biofungicide development. *Agriculture* 2025; 15(21): 1-21.
11. Bouyahya A, Dakka N, Lagrouh F, Jebrane A & Bakri Y. Anti-dermatophytes activity of *Origanum compactum* essential oil at three developmental stages. *Phytotherapie* 2019; 17(4): 201-5.
12. Gholami-Ahangaran M, Ahmadi-Dastgerdi A, Azizi S, Basiratpour A, Zokaei M & Derakhshan M. Thymol and carvacrol supplementation in poultry health and performance. *Veterinary Medicine and Science* 2022; 8(1): 267–88.
13. Ahmadi B, Mirhendi H, Shidfar MR, Nouripour-Sisakht S, Jalalizand N, Geramishoar M, et al. A comparative study on morphological versus molecular identification of dermatophyte isolates. *Journal of Medical Mycology* 2015; 25(1): 29-35.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi, approved standard. M38-A2 2008; 28(16): 1-35.
15. Li K, Guo J, Liang R, Wang X, Chen Q, Wang J, et al. A review on antifungal activity of plant essential oils. *Phytotherapy Research* 2025; 39(8): 3736-61.
16. Kumar D, Ansari A, Kumar N & Saumitro M. Carvacrol: A potent anti-*Candida* bioactive molecule. *Webology* 2021; 18(1): 1647-52.
17. Abd-Rashed A, Rathi DNG, Ahmad-Nasir NAH & Abd-Rahman AZ. Antifungal properties of essential oils and their compounds for application in skin fungal infections: Conventional and nonconventional approaches. *Molecules* 2021; 26(4): 1-44.
18. Duan WY, Zhu XM, Zhang SB, Lv YY, Zhai HC, Wei S, et al. Antifungal effects of carvacrol, the main volatile compound in *Origanum vulgare* L. essential oil, against *Aspergillus flavus* in postharvest wheat. *International Journal of Food Microbiology* 2024; 410(1): 110514.
19. Shaban S, Patel M & Ahmad A. Improved efficacy of antifungal drugs in combination with monoterpene phenols against *Candida auris*. *Scientific Reports* 2020; 10(1162): 1-8.
20. Pinto E, Pina-Vaz C, Salgueiro L, Goncalves MJ, Costa-De-Oliveira S, Cavaleiro C, et al. Antifungal activity of the essential oil of *Thymus pulegioides* on *Candida*, *Aspergillus*, and dermatophyte species. *Journal of Medical Microbiology* 2006; 55(Pt 10): 1367-73.

21. Gupta AK, Susmita, Nguyen HC, Liddy A, Economopoulos V, Wang T. Terbinafine resistance in *trichophyton rubrum* and *trichophyton indotineae*: A literature review. *Antibiotics* 2025; 14(5): 1-18.
22. Gupta AK, Polla-Ravi S, Talukder M & Mann A. Effectiveness and safety of oral terbinafine for dermatophyte distal subungual onychomycosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2024; 25(1): 15-23.