

Invitro Investigation of Antifungal Effect of Sumac Methanolic Extract on *Candida albicans*

Maedeh Salehi^{1,2},
Azam Hadadi^{3,2},
Hamid Badali⁴,
Mahmood Moosazadeh⁵,
Zohreh Ezadi⁶,
Mehdi Aryana⁷,
Tahereh Molania^{2,8}

¹ Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, Dental Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Endodontics, Dental Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Medical Mycology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Dentist, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Dentistry Student, Student Research Committee, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

⁸ Associate Professor, Department of Oral Medicine, Dental Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 27, 2020 ; Accepted June 9, 2021)

Abstract

Background and purpose: Candidiasis is an opportunistic infection caused by *Candida* species which occurs following the host's immunological weakness. Restrictions in treatment of fungal diseases such as drug resistance and side-effects increased interest towards exploring new drugs, especially herbal medicines. The objective of this study was to compare the antifungal effects of methanolic extract of *Rhus Coriaria* and nystatin on *Candida albicans* strains.

Materials and methods: In this experimental-in vitro study, the antifungal effect of *Sumac* methanolic extract on *Candida alicens* strains was assessed by minimum inhibitory concentration (MIC) test and broth microdilution method. In addition, MIC was performed on these strains using nystatin.

Results: The methanolic extract of *Rhus Coriaria* did not show the ability to inhibit *Candida albicans* strains at 5 low concentrations. It exerted its inhibitory effect at least at 512 mg/L, while the effective range of nystatin was 0.016-0.125 mg/L. In addition, results of MIC, MIC₅₀, MIC₉₀, and G mean revealed lower values which indicated the higher inhibitory potency of this drug.

Conclusion: Methanolic extract of *sumac* exhibited inhibitory effect on *Candida albicans* at high concentrations and could be used in traditional medicine more broadly against *Candida albicans* yeast. However, the effect is weaker than that of nystatin.

Keywords: *Candida albicans*, methanolic extract, nystatin, *Sumac*

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(198): 175-181 (Persian).

* Corresponding Author: Tahereh Molania - Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: t_molania117@yahoo.com)

اثر ضدقارچی عصاره متانولی سماق بر کاندیدا آلبیکانس در محیط آزمایشگاهی

مأده صالحی^۱اعظم حدادی^۲حمید بدلی^۴محمود موسی زاده^۵زهره ایزدی^۶مهدی آریانا^۷طاهره ملانیا^۸

چکیده

سابقه و هدف: کاندیدایزیس عفونت فرصت طلب ناشی از گونه‌های کاندیدا است که با ضعف ایمنولوژیک میزبان رخ می‌دهد. محدودیت‌های موجود در درمان بیماری‌های قارچی مانند عوارض جانبی داروها و مقاومت دارویی باعث توجه محققان به داروهای گیاهی در درمان این بیماری‌ها شده است. هدف این مطالعه بررسی اثر ضدقارچی عصاره سماق بر روی کاندیدا آلبیکانس در محیط آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی، اثر ضد قارچی عصاره متانولی سماق بر روی سویه‌های کاندیدا آلبیکانس با تست MIC (minimum inhibitory concentration) و با روش broth microdilution صورت پذیرفت. همچنین MIC با استفاده از داروی نیستاتین نیز بر روی این سویه‌ها انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که عصاره متانولی سماق در غلظت‌های پایین توان مهار نمونه‌های کاندیدا آلبیکانس را ندارد و در حداقل غلظت ۵۱۲ میلی گرم بر لیتر می‌تواند اثر بازدارندگی خود را اعمال کند. در حالی که محدوده تاثیرگذاری داروی نیستاتین ۰/۰۱۶ تا ۰/۱۲۵ میلی گرم بر لیتر بود و همچنین نتایج MIC، MIC50، MIC90 و G mean در مورد داروی نیستاتین مقادیر کم‌تری را نشان داد که بیان‌کننده قدرت مهارکنندگی بالاتر این دارو می‌باشد.

استنتاج: عصاره متانولی گیاه سماق در غلظت‌های بالا، تاثیر بازدارندگی بر رشد کاندیدا آلبیکانس دارد و می‌تواند در طب سنتی علیه مخمر کاندیدا آلبیکانس کاربرد داشته باشد، ولی این اثر بازدارندگی در مقایسه با داروی نیستاتین ضعیف‌تر است.

واژه‌های کلیدی: کاندیدا آلبیکانس، عصاره متانولی، نیستاتین، سماق

مقدمه

کاندیدایزیس طیفی از بیماری‌های قارچی فرصت طلب است که در افراد مستعد، به شکل عفونت‌های سطحی ساده تا عفونت‌های سیستمیک ایجاد می‌شود (۱، ۲). کاندیدایزیس دهانی شایع‌ترین عفونت قارچی حفره

E-mail: t_molania117@yahoo.com

مؤلف مسئول: طاهره ملانیا- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات دندانپزشکی

۱. استادیار، گروه تشخیص بیماری‌های دهان و فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه اندودنتیکس، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، موسسه بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. دندانپزشک، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. دانشجوی دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۸. دانشیار، گروه تشخیص بیماری‌های دهان و فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۷/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۳/۱۹

دهان در انسان‌ها است. این ارگانسیم فلور طبیعی دهان انسان می‌باشد که در شرایط ضعف سیستم ایمنی توسط فاکتورهای موضعی و سیستمیک از حالت ساپروفیت (همزیست به بیماری‌زا (پارازیت) تغییر می‌کند (۳-۵). داروهای ضد قارچ متعددی مانند پلی‌ان‌ها (نیستاتین)، مشتقات آزول (کلوتریمازول) و کلرگزیدین برای درمان کاندیدیازیس دهانی به کار گرفته شده است. به هر حال این داروها علی‌رغم اثرات سودمند دارای اثرات جانبی و مضر نیز می‌باشند. مزه تلخ به دنبال مصرف قرص‌های نیستاتین، تظاهر واکنش‌های آلرژیک بعد از استفاده از کرم‌های نیستاتین و امکان ایجاد نارسایی آدرنال، نکروز کبد و تداخلات دارویی در تعدادی از مطالعات تأیید شده است (۶-۸). به این دلایل متخصصین به دنبال دستیابی به داروهای موثر و فاقد عوارض جانبی برای درمان این بیماری می‌باشند که در این راستا توجه ویژه‌ای به گیاهان دارویی و داروهای حاصل از آن‌ها شده است (۹).

Rhus coriaria که به فارسی سماق نامیده می‌شود، شامل ۲۵۰ گونه منحصر به فرد از گیاهان گلدار در خانواده *Anacardiaceae* می‌باشد که *Sumac* از رایج‌ترین نمونه‌های آن می‌باشد (۱۰). از دانه و میوه این گیاه اسیدهای چرب فلاونوئیدی و اجزای فراری استخراج کرده‌اند (۱۱) و همچنین در عصاره آبی برگ‌های خشک سماق تانن بالایی مشاهده شده است (۱۲). تانن ماده‌ای با طعم تلخ و اثر قابض است و زمانی که روی بافت‌های انسانی یا حیوانی قرار گیرد، موجب جمع شدن و تنگی این سلول‌ها می‌شود (۱۳).

سماق *tanner* در ایران و افغانستان به صورت ادویه خشک استفاده می‌شود و در مناطق دریای مدیترانه و شرق میانه به صورت گسترده به عنوان گیاه دارویی، مخصوصاً برای بهبود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴). اخیراً نیز برای عصاره اتانول/متانول سماق، خواص آنتی‌باکتریال علیه *Sordomonas* آئروژینوزا را بیان کردند (۱۵). در مطالعات دیگر نیز فعالیت‌های ضد

باکتریایی (۱۶-۱۸)، ضد قارچی (۱۹، ۲۰)، محافظت کبدی (۱۹)، آنتی‌اکسیدان و ضد التهابی (۲۱) و محافظت DNA (۲۲) را برای این گیاه بیان نموده‌اند. لذا با توجه به عوارض جانبی داروی نیستاتین و اثرات ضد قارچی گیاه سماق، جهت بررسی و مقایسه دوزهای مختلف عصاره سماق به منظور رسیدن به دوز اثربخش بر روی کاندیدا/آلیکانس که شایع‌ترین گونه کاندیدا و عامل انواع کاندیدیازیس می‌باشد، بر آن شدیم که اثرات این گیاه را بر روی کاندیدا/آلیکانس در محیط آزمایشگاهی بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی - آزمایشگاهی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1397.3460 بود. در این مطالعه اثرات ضد قارچی عصاره متانولی گیاه سماق بر روی ۲۰ ایزوله کاندیدا/آلیکانس که از قبل با روش استاندارد matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS) شناسایی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت (۲۴، ۲۳). میوه گیاه سماق از استان خراسان رضوی جمع‌آوری شد. مقدار ۲۵ گرم از گیاه پس از آسیاب کردن درون ظرف‌های عصاره‌گیری ریخته شد و به میزان ۴ برابر وزن گیاه، حلال متانول (۸۰ درصد) اضافه و عصاره‌گیری به روش خیساندن چند باره انجام گرفت (۴۸ ساعت و ۳ بار تکرار) و به مدت ۳ الی ۴ روز بر روی شیکر در دمای آزمایشگاهی نگهداری شد. عصاره حاصل با دستگاه روتاری در شرایط خلاء تغلیظ می‌شد و در نهایت با دستگاه فریز درایر کاملاً خشک و به صورت پودر تهیه شد (۱۶). تهیه کردن سوسپانسیون قارچ مخمری برای روش میکرودیولوشن (Microdilution)، انجام تست حساسیت دارویی میکرودیولوشن برات (Broth Microdilution) و کشت و بررسی قارچی داروی نیستاتین مطابق دستورالعمل CLSI و دستورالعمل M60 انجام شد (۲۵).

یافته ها و بحث

نتایج به دست آمده نشان داد در غلظت های ۴، ۸، ۱۶، ۳۲، ۶۴، ۱۲۸ و ۲۵۶ میلی گرم بر لیتر عصاره متانولی گیاه سماق، عدم رشد در ایزوله های کاندیدا آلیکانس دیده نمی شود و در نتیجه غلظت های بالاتر این عصاره مورد آزمایش قرار گرفت. همچنین در مورد داروی نیستاتین در غلظت های ۰/۰۰۲، ۰/۰۰۴ و ۰/۰۰۸ میلی گرم بر لیتر، در ایزوله های کاندیدا آلیکانس مهار رشد مشاهده نشد. محدوده تاثیر گذاری داروی نیستاتین در مهار رشد کاندیدا آلیکانس ۰/۰۱۶ تا ۰/۱۲۵ میلی گرم بر لیتر بود، در حالی که محدوده MIC (minimum inhibitory concentration) عصاره متانولی گیاه سماق ۵۱۲ تا ۲۰۴۸ میلی گرم بر لیتر بود. داروی نیستاتین در غلظت ۰/۰۶۳ میلی گرم بر لیتر باعث مهار رشد ۵۰ درصد از ایزوله های کاندیدا آلیکانس شد در حالی که نتایج نشان داد در مورد عصاره متانولی گیاه سماق MIC50 معادل ۱۰۲۴ میلی گرم بر لیتر می باشد. با توجه به مقادیر MIC و G mean ذکر شده در جدول شماره ۱، با وجود تاثیر گذاری عصاره سماق در مهار رشد کاندیدا آلیکانس، داروی نیستاتین دارای تاثیر گذاری بیش تری می باشد زیرا دارای مقادیر MIC و G mean کم تری است. به این معنا که داروی نیستاتین در غلظت های پایین تری نسبت به عصاره متانولی گیاه سماق قادر به مهار رشد بیش تر نمونه های کاندیدا آلیکانس می باشد (جدول شماره ۱).

با توجه به این که اثربخشی عصاره متانولی گیاه سماق در ممانعت از رشد ایزوله های کاندیدا آلیکانس در مقایسه با داروی نیستاتین در غلظت های بالاتری بود،

امکان مقایسه بین این دو ماده توسط آزمون های آماری و سطح معنی داری به دلیل عدم تشابه غلظت های مورد استفاده امکان پذیر نبود.

مطالعه ای توسط بهزادی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در جهت بررسی اثر مهاری عصاره آبی و الکلی گیاه سماق بر روی کاندیدا آلیکانس نشان داد که عصاره الکلی گیاه سماق بر خلاف عصاره آبی آن در غلظت های ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر اثر مهاری بر رشد کاندیدا آلیکانس داشت (۱۶). در مطالعه ما MIC عصاره متانولی گیاه سماق از ۵۱۲ تا ۲۰۴۸ میلی گرم بر میلی لیتر بوده است.

در مطالعه ای که توسط Rashid و همکاران در سال ۲۰۱۸ انجام شد، نتایج نشان داد که عصاره گیاه سماق در غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر رشد هایف های کولتوتریکوم آکوتانوم را کاهش می دهد و بنابراین دارای اثر ضد قارچی می باشد (۲۲).

در مطالعه ای دیگر که توسط de Rodriguez و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام شد، خواص ضدقارچی سماق به اثبات رسید و نتایج نشان داد که *Rhus muelleri* می تواند بر قارچ فوزاریوم اکسیسپوروم اثر مهاری داشته باشد (۲۶).

همچنین نتایج مطالعه Onkar و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد که عصاره متانولی دانه های سماق می تواند علیه قارچ های آسپرژیلوس، کاندیدا آلیکانس و پنسیلیوم سیترونیوم در غلظت های ۱۰، ۵۰ و ۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر اثر مهاری داشته باشد که این ویژگی به علت حضور عوامل فنولی فراوان در گیاه سماق می باشد (۲۷).

جدول شماره ۱: حساسیت دارویی ضد قارچی ۲۰ گونه کاندیدا آلیکانس بر علیه سماق و نیستاتین

Antifungal agent	Number	MIC (mg/L)												
		G mean	MIC90	MIC50	MIC range	۴	۸	۱۶	۳۲	۶۴	۱۲۸	۲۵۶	۵۱۲	۱۰۲۴
Sumac	n=۲۰	۱۰۶۰	۱۰۲۴	۱۰۲۴	۵۱۲-۲۰۴۸								۳	۱۳
Nystatin	n=۲۰	۰/۰۴۴	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۰/۰۱۶-۰/۱۲۵	۰/۰۰۲	۰/۰۰۴	۰/۰۰۸	۰/۰۱۶	۰/۰۳۱	۰/۰۶۳	۰/۱۲۵	۰/۲۵	۰/۵
									۱	۸	۱۰	۱		

مقاومت‌های دارویی روز افزون این قارچ و بنابراین افزایش دوز مصرفی داروهای متداول و به دنبال آن افزایش عوارض جانبی اثر داروها، موجب شده است تا امروزه بیش‌ترین توجه به عواملی با پایه طبیعی مانند گیاهان دارویی با عوارض جانبی بسیار کم‌تر معطوف شود (۲۸). در مطالعات بیان شده است که عصاره سماق دارای آنتوسیانین و ترکیبات فنلی است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و فعالیت ضد میکروبی سماق نیز به همین ترکیب نسبت داده شده است (۲۹). در مطالعه دیگری عنوان شده است که در اسانس سماق مهم‌ترین جزء دارای خاصیت ضد میکروبی احتمالاً ماده کاریوفیلین می‌باشد که با دارابودن میزان بالایی در ترکیب اسانس، می‌تواند

خواص ضد میکروبی آن را به خوبی توجیه کند (۳۰). نتایج مطالعه حاضر نشان داد عصاره متانولی گیاه سماق در غلظت‌های بالا تأثیر بازدارندگی بر رشد *کاندیدا آلبیکانس* دارد و می‌تواند در طب سنتی علیه مخمر *کاندیدا آلبیکانس* کاربرد داشته باشد، ولی این اثر بازدارندگی در مقایسه با داروی نیستاتین ضعیف‌تر است، لذا با توجه به عوارض جانبی و مقاومت داروهای ضد قارچ استفاده از داروهای گیاهی همراه با داروهای شیمیایی ضد قارچ با دوز کم‌تر جهت درمان ضایعات قارچی دهان می‌تواند مورد توجه قرار گرفته و لازم است تا مطالعات بیش‌تر و کارآزمایی بالینی در این رابطه صورت پذیرد.

References

1. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20(1): 115-125.
2. Adwan G, Abu-Shanab B, Adwan K. Antibacterial activities of some plant extracts alone and in combination with different antimicrobials against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Asian Pac J Trop Dis* 2010; 3(4): 266-269.
3. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2001; 9(7): 327-335.
4. Higgs JM, Wells R. Chronic mucocutaneous candidiasis: associated abnormalities of iron metabolism. *Br J Dermatol* 1972; 86(S8): 88-102.
5. Martínez JP, Luisa Gil M, López-Ribot JL, LaJean Chaffin W. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(1): 121-141.
6. Hilal Y, Engelhardt U. Characterisation of white tea-Comparison to green and black tea. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 2007; 2(4): 414-421.
7. Chinsebu KC. Plants and other natural products used in the management of oral infections and improvement of oral health. *Acta Trop* 2016; 154: 6-18.
8. Mollashahi NF, Bokaeian M, Mollashahi LF, Afrougheh A. Antifungal efficacy of green tea extract against *Candida albicans* biofilm on tooth substrate. *J Dent (Tehran)* 2015; 12(8): 592.
9. Hay R, Waterman PG. Volatile oil crops; their biology, biochemistry, and production. New Jersey: Wiley; 2000.
10. Christenhusz MJ, Byng JW. The number of known plants species in the world and its annual increase. *Phytotaxa* 2016; 261(3): 201-217.
11. Rayne S. Chemical Profiles of Essential Oils and Non-Polar Extractables from Sumac (*Rhus* spp.) *Nature* 2011:75-85.
12. Zalacain A, Prodanov M, Carmona M, Alonso GL. Optimisation of extraction and

- identification of gallotannins from sumac leaves. *Biosyst Eng* 2003; 84(2): 211-216.
13. Torkaman J, Seyam S. Measurement of Tannin in Treebarks of Oak, Beech, Alder, Horn beam and Black Walnut. *Journal of Medicinal Plants* 2009; 4(29): 58-63.
 14. Kantarcioglu AS, Kiraz N, Aydin A. Microbiota-gut-brain axis: yeast species isolated from stool samples of children with suspected or diagnosed autism spectrum disorders and in vitro susceptibility against nystatin and fluconazole. *Mycopathologia* 2016; 181(1-2): 1-7.
 15. SJ H, MA Z. In-vitro susceptibility of *Aspergillus* species isolated from cutaneous and visceral lesions to antifungal agents. *Tehran Univ Med J* 2011; 69(2): 83-91.
 16. Behzadi Rad A, Salehi sirjani M, Madani M. In vitro inhibitory effects of *Rhus Coriaria* aqueous and alcoholic extracts on *Candida Albicans*. *Complementary Medicine Journal (cmja)* 2015; 5(1): 1105-1112.
 17. Fothergill AW. Antifungal susceptibility testing: clinical laboratory and standards institute (CLSI) methods, in *Interactions of yeasts, moulds, and antifungal agents*. Humana Press 2012; 65-74.
 18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303-1310.
 19. Nasrolahi Z, Yadegari M, Moazeni S. Antifungal effect green tea polyphenols (*Camellia sinensis*) on *Candida albicans*. *J Med Sci* 2009; 12(3): 71-77.
 20. Khorram Z, Hakimaneh S, Naeini A, Rafieinezhad R, M Salari A, Shayegh SS. The Antifungal Effects of Two Herbal Essences in Comparison with Nystatin on the *Candida* Strains Isolated from the Edentulous Patients. *J Contemp Dent Pract* 2019; 20(6): 716-719.
 21. Bakhtiari S, Jafari S, Taheri JB, Jafarzadeh Kashi TS, Namazi Z, Iman M, et al. The Effects of Cinnamaldehyde (Cinnamon Derivatives) and Nystatin on *Candida Albicans* and *Candida Glabrata*. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(7): 1067-1070.
 22. Rashid TS, Awla HK, Sijam K. Antifungal effects of *Rhus coriaria* L. fruit extracts against tomato anthracnose caused by *Colletotrichum acutatum*. *Ind Crops Prod* 2018; 113: 391-397.
 23. Ahangarkani F, Shokohi T, Rezai MS, Ilkit M, Mahmoodi Nesheli H, Karami H, et al. Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: a multicentre study in Iran. *Mycoses* 2020; 63(4): 382-394.
 24. Aslani N, Janbabaei G, Abastabar M, Meis JF, Babaeian M, Khodavaissy S, et al. Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 24.
 25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standard for antifungale susceptibility testing of yeasts. 1st ed. Wayne: CLSI; 2017.
 26. de Rodríguez DJ, Trejo-González FA, Rodríguez-García R, Díaz-Jimenez MLV, Sáenz-Galindo A, Hernández-Castillo F D, et al. Antifungal activity in vitro of *Rhus muelleri* against *Fusarium oxysporum* f. sp. *Lycopersici*. *Ind Crops Prod* 2015; 75: 150-158.
 27. Onkar S, Mohammed A, Nida A, Ali M. New antifungal aromatic compounds from the seeds of *Rhus coriaria* L. *Int Res J Pharm* 2011; 2(1): 188-194.

28. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. Clin Infect Dis 2008; 46(1): 120-128.
29. Kosar M, Bozan B, Temeli F, Baser KH. Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts. Food Chem 2007; 103(3): 952-959.
30. Zomorodian K, Saharkhiz MJ, Rahimi MJ, Bandegi1 A, Shekarkhar G, Bandegani A, et al. Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils from three ecotypes of *Zataria multiflora*. Pharmacogn Mag 2011; 7(25): 53-59.