

تاثیر بخور مرزنگوش (*Origanum vulgare*) در بهبود علائم بالینی رینوسینوزیت مزمن

محمد آذادبخت (Ph.D.)⁺ مهرانوش کوثریان (M.D.)^{***}
خدیجه ربیعی (M.D.)^{****}

سید عبدالله مدنی (M.D.)^{*} علیرضا خلیلیان (Ph.D.)^{****}

چکیده

سابقه و هدف: رینوسینوزیت مزمن (Chronic Rhinosinusitis) CRS یکی از شایع ترین علل مراجعه به درمانگاه های گوش و حلق و بینی (ENT) می باشد. درمان های رایج این بیماری شامل: شست و شوی بینی با نرمال سالین و یا استفاده از ضد احتقان، آنتی بیوتیک و جراحی می باشد. عود مکرر و نارضایتی از تاثیر درمان های رایج باعث شد تا مطالعه ای به منظور تعیین اثر بخور مرزنگوش (*Origanum vulgare*) در کاهش یا بهبود علائم بالینی بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن بالای پانزده سال مراجعه کننده به درمانگاه ENT بیمارستان بوعلی سینا ساری انجام گردد.

مواد و روش ها: این تحقیق به روش کار آزمایی بالینی تصادفی دوسو نا آگاه (Randomized double blind clinical trial) انجام گرفت. زمان مطالعه از اردیبهشت ماه لغایت دی ماه ۱۳۸۴ بود. گروه های شاهد و مورد از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه ENT که تشخیص قطعی CRS بر مبنای علائم بالینی و CT اسکن یا عمل FESS (Functional Endoscopy sinus surgery) بود انتخاب شدند. افراد شاهد شامل عده ای از بیماران بودند که به لحاظ سن، جنس و طول مدت بیماری مشابه با گروه مورد بودند و دارونما دریافت کردند. بیماران به طور اتفاقی در ۸ بلوک تقسیم شده و پس از توضیح شفاهی به بیماران و جلب رضایتمندی کتبی، پرسشنامه ای توسط پزشک به صورت سؤال در مورد علائم بالینی سردرد، سرفه، آبریزش بینی، احتقان بینی، درد سینوس ها، درد اطراف چشم، ترشح پشت حلق (PND)، کاهش حس بویایی و چرک در بینی، قبل از شروع مصرف دارو یا دارونما و همچنین پس از اتمام دوره درمان تکمیل گردید. گیاه مرزنگوش در تابستان همان سال از ارتفاعات کجور شهرستان نور تهیه شد و با روش خیساندن (maceration) عصاره گیری شد و عصاره براساس ماده موثر به روش امرسون (Emerson) استاندارد گردید و در شیشه های تیره رنگ و یکسان ریخته شد. دارونما نیز حاوی حامل و بدون عصاره در شیشه های مشابه تهیه گردید. پزشک و بیمار از نوع دارو و دارونما اطلاعی نداشتند. طریقه مصرف به صورت اضافه نمودن ۵ میلی لیتر از دارو یا دارو نما در ۲۵۰ میلی لیتر آب جوش و به صورت بخور (Inhalation) به مدت ۱۵ دقیقه هر ۸ ساعت آموزش داده شد و خواسته شد که تا دو هفته درمان را ادامه دهند. پی گیری بیماران به صورت دوبار تماس تلفنی انجام گرفت. معاینه دوم دوهفته پس از شروع درمان توسط متخصص گوش و حلق و بینی (ENT) و بدون اطلاع از این که بیماران در کدام گروه قرار دارند، انجام گرفت و تاثیر درمان در یک پرسشنامه معجزا ثبت شد و در مورد عوارض احتمالی از بیمار سوال گردید. هیچیک از داوطلبان در این دو هفته از داروی دیگری استفاده نکردند. یافته ها با آمار توصیفی و تحلیلی (χ^2 و T test) آنالیز شد.

یافته ها: مطالعه بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن انجام شد. گروه شاهد ۳۲ نفر شامل ۱۶ نفر زن (۵۰ درصد) و ۱۶ نفر مرد (۵۰ درصد) با میانگین سنی $41.8 \pm 36/56$ سال بود. گروه مورد ۳۲ نفر شامل ۱۶ نفر زن (۵۰ درصد) و ۱۶ نفر مرد (۵۰ درصد) با میانگین سنی $41.1 \pm 37/41$ بودند. مدت ابتلا به بیماری در گروه شاهد و مورد به ترتیب $1.5 \pm 0/5$ و $1.2 \pm 0/5$ سال بود. ۲۵ درصد افراد گروه شاهد و ۱۵/۶ درصد گروه مورد سابقه عمل جراحی سینوس داشتند. تاثیر مداخله به صورت کاهش علائم بالینی سردرد، احتقان بینی، درد سینوس، PND، درد دور چشم، وجود چرک در بینی ($P < 0/00$) و سرفه ($P < 0/01$) مشاهده گردید. ولی در مورد علائم کاهش حس بویایی و آبریزش از بینی تفاوت معنی دار نبود. در تمام موارد فوق عارضه ای گزارش نشد.

استنتاج: تحقیق نشان داد بخور مرزنگوش (*Origanum vulgare*) در کاهش بیشتر علائم بالینی رینوسینوزیت مزمن موثر می باشد و عارضه ای گزارش نشد.

واژه های کلیدی: رینوسینوزیت مزمن، مرزنگوش (*Origanum vulgare*)، درمان گیاهی

این تحقیق طی شماره ۲۹-۸۴ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.
* متخصص گوش و حلق و بینی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** متخصص فارماکولوژی، عضو هیأت علمی (استاد) مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** فوق تخصص غدد اطفال، عضو هیأت علمی (استاد) دانشگاه و مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** دکتری آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۷/۸ تاریخ تصویب: ۸۵/۱۰/۶

مقدمه

رینوسینوزیت مزمن (Chronic Rhinosinusitis) CRS (به معنای التهاب مخاط پوشاننده سینوس‌های بینی و اطراف آن می‌باشد. که بیش‌تر از دوازده هفته طول بکشد (۲،۱). علایم بالینی این بیماری شامل: درد یا فشار در صورت، احتقان یا احساس پری در صورت، گرفتگی بینی، ترشح پشت حلق، ترشح از بینی، کاهش یا فقدان حس بویایی، تب درنوع حاد، ترشح چرک از بینی، سردرد، تب درنوع غیر حاد، خستگی، درد دندان، سرفه، احساس فشار یا پری در گوش می‌باشد (۱). در صورت عدم درمان منجر به عوارض مهمی همچون: آبسه زیر ضریع استخوان (Sub periosteal)، آبسه کاسه چشم، سلولیت کاسه چشم و مننژیت می‌شود (۴،۳).

در یک بررسی در ایالات متحده آمریکا هزینه درمان دارویی این بیماری را ۲ میلیارد دلار در سال گزارش کرده‌اند (۲). جهت درمان این بیماری از درمان‌های دارویی و جراحی استفاده می‌شود که درمان دارویی شامل آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف بر اساس میکروارگانیزم‌های شایع به همراه داروهای ضد احتقان بینی و حل‌کننده مخاط (Mucolytics)، آنتی‌هیستامین‌ها و شست و شوی بینی با نرمال سالین می‌باشد (۵،۱ تا ۷). در صورت عدم درمان طبی یا ناموفق بودن آن یا تاخیر در درمان و ایجاد عوارض اقدام به جراحی می‌شود (۱). که آن هم مستلزم صرف هزینه بالا و تحمل عوارض جراحی می‌باشد (۸ تا ۱۳). به دلیل عودهای مکرر و نارضایتی بیماران از درمان‌های رایج، اخیراً توجه به درمان گیاهی برای این بیماران بیش‌تر شده است.

گیاه مرزنگوش (*Origanum vulgare*) از خانواده Lamiaceae می‌باشد. نام‌های دیگر آن، آویشن کوهی، مرزنگوش وحشی (*Wild marjoram*) می‌باشد (۱۴ تا ۱۷). این گیاه دارای ۱/ تا ۱ درصد اسانس بوده و حاوی

تیمول، کارواکرول، بتا بیزابولن و کاریوفیلین است. در گیاه علاوه بر اسانس، ترکیبات دیگر از جمله فلاونوئیدها (لوتولین، دیوسمین)، تانن و ویتامین وجود دارد. این گیاه دارای خواص ضد میکروبی و ضد قارچی می‌باشد که از پودر گیاه اسانس آن استفاده شده است (۱۸، ۱۹). ولی تا به حال به صورت بخور و در رینوسینوزیت مزمن مصرف نشده است. این مطالعه برای بررسی تاثیر بخور عصاره هیدروالکلی (۷۵ درجه) این گیاه برای درمان علایم بالینی مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن در مقایسه با گروه شاهد مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور (Randomized double blind clinical Trial) بر روی بیماران زن و مرد مبتلا به رینوسینوزیت مزمن بالای پانزده سال مراجعه کننده به درمانگاه گوش و حلق و بینی (ENT) بیمارستان بوعلی سینای ساری که با تشخیص رینوسینوزیت مزمن توسط متخصص ENT و روش CTscan یا FESS تایید شد، صورت گرفت. زمان مطالعه از اردیبهشت تا دی ماه ۱۳۸۴ به طول انجامید. بیماران پس از دریافت توضیحات راجع به طرح، امضاء فرم موافقت، بر اساس سن، جنس، و طول مدت بیماری در ۸ بلوک به صورت تصادفی تقسیم شدند. عواملی که منجر به خروج نمونه از مطالعه می‌شد عبارت بود از: وجود بیماری چشمی، وجود بیماری نقص ایمنی شناخته شده، علایم عفونی شامل ترشح چرکی پشت حلق و بینی.

گیاه مرزنگوش (*Origanum vulgare*) در اوایل تابستان همان سال از ارتفاعات کجور شهرستان نور

مصرف دارو ثبت گردید. هیچیک از داوطلبان در این دو هفته از داروی دیگری استفاده نکردند.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها، جمع‌آوری اطلاعات (پرسشنامه) بود. این پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک، علایم بیماری قبل از درمان، سن شروع بیماری، درمان‌های قبلی و تعداد دفعات درمان، و نهایتاً پرسش‌های مربوط به نتایج حاصل از درمان در تحقیق بوده است. این پرسشنامه با استفاده از هر سه روش مصاحبه، مشاوره و معاینه تکمیل شده است. تاثیر درمان با استفاده از سه روش مذکور و سوالات ازجمله آبریزش از بینی (دارد یا ندارد) بررسی شده است. خصوصیات پایه بیماران در شروع مطالعه با آزمون T برای متغیرهای کمی و آزمون χ^2 (کای دو) برای متغیرهای کیفی مورد مقایسه قرار گرفت. تاثیر درمانی بخور مرزنگوش بر روی علایم بالینی همچون سردرد، سرفه، احتقان بینی، ترشح پشت حلق، وجود چرک در بینی در پایان درمان با آزمون χ^2 (کای دو) با گروه شاهد مقایسه شد.

یافته ها

گیاه مرزنگوش مورد استفاده دارای ۰/۳۶ درصد تیمول بوده است.

در این مطالعه ۳۲ نفر در گروه شاهد و ۳۲ نفر در گروه مورد همکاری نمودند. خصوصیات پایه بیماران در هر دو گروه به لحاظ جنس، سن، زمان شروع بیماری، طول مدت بیماری، زمان شروع درمان، و سابقه جراحی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همه بیماران قبلاً چندین بار درمان دارویی شده‌اند. همان طور که ملاحظه می‌شود تفاوت‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند.

تهیه شد. پس از تایید نام علمی گیاه، عصاره آن به روش خیساندن (maceration) تهیه گردید. جهت عصاره‌گیری، یک قسمت از پودر مرزنگوش با اندازه ذره ای مناسب با ده قسمت حلال (اتانل ۷۵ درجه) در یک ظرف شیشه ای سر پوشیده در محلی دور از نور و حرارت اتاق به مدت ۴ روز نگهداری و سپس صاف گردید. عصاره حاصل با دستگاه تبخیر کننده در خلا تغلیظ شده و عصاره ۱ به ۱ با الکل ۷۵ درجه تهیه گردید. جهت استاندارد کردن عصاره بر اساس میزان تیمول (Thymol) از روش امرسون (Emerson) استفاده شد. برای آماده‌سازی نمونه جهت استانداردسازی، عصاره پس از چندین مرحله آماده شده و محلول تازه کالیم هگزاسیانوفرات ۲ درصد به آن اضافه گردید و مراحل مختلف روش امرسون تکمیل شد. نهایتاً جذب محلول تهیه شده در طول موج ۴۵۵ نانومتر اندازه گردید (۲۰). به گروه مورد داروی تهیه شده از گیاه مرزنگوش به صورت بخور (inhaler) هیدروالکلی (۷۵ درجه)، همراه با دستورات شفاهی داده شد.

طرز تهیه و مصرف بخور به صورت اضافه کردن ۵ میلی لیتر از دارو در ۲۵۰ میلی لیتر آب جوش به صورت بخور به مدت ۱۵ دقیقه هر ۸ ساعت برای ۱۴ روز آموزش داده شد. به افراد شاهد شیشه‌ای مشابه با گروه مورد داده شد و جهت اجتناب از مقایسه بو و رنگ دو دارو (مورد و شاهد) ظروف پلمپ شده و تیره رنگ بود. دارونما حاوی کلیه مواد موجود در دارو به جز ماده موثر بود. با پی‌گیری در طول درمان (دو هفته) از ادامه مصرف دارو توسط داوطلبان اطمینان حاصل شد.

معاینه اول بیماران یک هفته بعد به وسیله اینترن پزشکی در حضور متخصص ENT و معاینه دوم دو هفته پس از شروع درمان توسط متخصص گوش و حلق و بینی و بدون اطلاع از این‌که بیماران در کدام گروه قرار دارند، انجام گرفت و تاثیر درمان و عوارض احتمالی

جدول شماره ۱: توزیع بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن دریافت کننده بخور مرزنگوش و شاهد بر حسب خصوصیات پایه، بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۴

متغیر	شاهد n=32	مورد n=32
جنس		
زن	۱۶(۵۰)	۱۶(۵۰)
مرد	۱۶(۵۰)	۱۶(۵۰)
سن ($\bar{X} \pm S.D$)	۳۶/۵۶ ± ۸/۵۱	۳۷/۴۱ ± ۱۰/۰۵
مدت ابتلا به بیماری ($\bar{X} \pm S.D$)	۵/۹۴ ± ۳/۷۲	۶/۲۲ ± ۳/۹۶
سن شروع بیماری ($\bar{X} \pm S.D$)	۳۰/۸۸ ± ۹/۱۲	۳۱/۲۲ ± ۹/۰۲
سن شروع درمان ($\bar{X} \pm S.D$)	۳۱/۳۴ ± ۸/۶۷	۳۲/۲۸ ± ۹/۳۳
سابقه جراحی	۸(۲۵٪)	۵(۱۵/۶٪)

تاثیر درمانی بخور مرزنگوش در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد قبل و بعد از مداخله طبق جدول شماره ۲ در مورد سردرد، احتقان بینی، درد سینوس، PND، درد دور چشم، وجود چرک در بینی ($P < 0.00$) و سرفه ($P < 0.01$) نشانگر تفاوت معنی داری می باشد ولی در مورد ایجاد تغییر در کاهش حس بویایی و آبریزش از بینی تفاوت معنی داری وجود ندارد.

بحث

تحقیق نشان داد بخور عصاره هیدروالکلی (۷۵ درجه) گیاه مرزنگوش در کاهش بیش تر علائم بالینی

رینوسینوزیت مزمن موثر بوده است. ترکیبات فنلی موجود در گیاه مرزنگوش شامل تیمول و کارواکرول دارای خاصیت آنتی اکسیدان (۲۱)، ضد باکتری، ضد قارچ (۱۹، ۱۸)، ضد عفونی (۱۶) و ضد انگل (۲۲) است و علیه باکتری های اشرشیاکولی، کلبسیلا نمونیا، سودوموناس آئروژینوزا، سراسیا مارسه سنس، استافیلوکوک اورئوس، آنتروکوک فکالیز (۲۳)، پروتئوس و لگاریس، باسیلوس سوبتیلیس، آسپرژیلوس نیجر، میکروکوک کلوئتوس، کاندیدا آلیکانس گزارش شده است (۲۳، ۱۹). از این گیاه برای درمان برونشیت، آسم، اسهال، سرفه سردرد عصبی، اسپاسم عضلات، روماتیسم و درد دندان استفاده شده است (۱۶، ۱۷). تیمول یک عامل ضد باکتری و ضد قارچ است که ضریب فنلی آن حدود ۵۰ است و در فرآورده های موضعی ضد میکروب و بی حس کننده به عنوان دهان شویه استفاده می شود و مقدار مصرف آن به عنوان دارو ۰/۵ در صد به صورت موضعی و ۱ درصد به صورت واژینال است (۲۴). لوتئولین این گیاه با عامل کارسینوژن Trp-p-2 موجود در سالمونلاتیفی مقابله می کند (۲۵) و اثر ضد سرطانی نیز برای آن بیان کرده اند (۲۶). تیمول از راه خوراکی نسبت به فنل کمتر سمی است ولی با این وجود برای مخاط معده محرک

جدول شماره ۲: تاثیر بخور عصاره گیاه مرزنگوش در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن در مقایسه با گروه شاهد مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۸۴

P	شاهد ۳۲		مورد ۳۲		علایم بالینی
	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۰۰	۱۸ (۵۶/۳)	۱۸ (۵۶/۳)	۲ (۶/۳)	۲۲ (۶۸/۸)	سردرد
۰/۰۰	۱۳ (۴۰/۶)	۲۱ (۶۵/۶)	۴ (۱۲/۵)	۲۰ (۶۲/۵)	احتقان بینی
۰/۰۰	۲۳ (۷۱/۹)	۲۳ (۷۱/۹)	۲ (۶/۳)	۱۶ (۵۰)	درد سینوس
۰/۰۰	۳۰ (۹۳/۸)	۳۰ (۹۳/۸)	۵ (۱۵/۶)	۲۹ (۹۰/۶)	P.N.D
۰/۰۰	۵ (۱۵/۶)	۵ (۱۵/۶)	۱ (۳/۱)	۱۱ (۳۴/۴)	درد دور چشم
۰/۰۰	۱۲ (۳۷/۵)	۱۲ (۳۷/۵)	۱ (۳/۱)	۱۱ (۳۴/۴)	وجود چرک در بینی
۰/۰۱	۵ (۱۵/۶)	۹ (۲۸/۱)	۰	۱۰ (۳۱/۳)	سرفه
NS	۲ (۶/۲)	۱۰ (۳۱/۳)	۰	۶ (۱۸/۸)	آبریزش بینی
NS	۶ (۱۸/۸)	۶ (۱۸/۸)	۸ (۲۵)	۸ (۲۵)	کاهش حس بویایی

در این تحقیق نشان داده شده که بخور گیاه مرزنگوش باعث از بین رفتن علائم بالینی سردرد، سرفه، احتقان بینی، درد سینوس، ترشح پشت حلق، درد دور چشم و وجود چرک در بینی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن مراجعه کننده به درمانگاه بوعلی سینای ساری شده است و با توجه به آن که این مطالعه درجایی صورت نگرفته و عارضه‌ای نیز به همراه نداشته است، پیشنهاد می‌شود به علت اثرات این گیاه و تاثیر درمانی آن در کاهش علائم بالینی بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن، مطالعات بالینی تکمیلی جهت به کارگیری آن در کنار درمان‌های رایج جهت کنترل علائم این بیماری انجام شود. تاثیری که بخور گیاه مرزنگوش داشت احتمالاً به دلیل خواص ضد میکروبی و ضد فارچی فوق الذکر است. عدم تاثیر بخور دارونما در گروه شاهد موید این نکته است که اجزای شیمیایی فعالی در عصاره مرزنگوش وجود دارد.

است و جذب چربی‌ها و الکل‌ها را افزایش می‌دهد (۲۷). ابوعلی سینا کاربرد گیاه مرزنگوش را در از بین بردن سپیدی‌های ناشی از برش تیغ حجامت، لکه‌های سیاه خونی پوست و زیر چشم، درد و تورم مفاصل، بیش‌تر انواع سردردها، درد گوش، آسیت (استسقا) و نیش کزدم بیان نموده است (۲۸). محصولات دارویی آن شامل Candismic, Papahade, Broncolson, Herbetom BB DG-103 می‌باشد (۳۱،۳۰،۲۹) ولی تا به حال به صورت بخور و همچنین در رینوسینوزیت مزمن مصرف نشده است در یک مطالعه باکتری *Ralstonia solanacearum* را از گیاهان گوجه فرنگی، سیب زمینی، موز و چای جدا کرده‌اند. تیمول موجود در اسانس گیاه مرزنگوش را یک آنتی‌باکتریال قوی در مقابل این باکتری ذکر نموده‌اند. در مطالعه‌ای در دانشگاه فلوریدا-آمریکا اثر ضد باکتری اسانس مرزنگوش را در کاهش این باکتری در محیط آزمایشگاه و گوجه فرنگی ثابت کرده‌اند (۳۳،۳۲).

فهرست منابع

1. Krous JH. Rhinosinusitis and allergy in: Krous JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. *Allergy and immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002; 17: 221-3.
2. National center for health statistics. Vital and health statistics current estimates from national health interview surgery. 190. Washington DC. Department of healt and human services. 1994.
3. Choi SS, Grundfast KM. Complications in sinus disease in: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. *Diseases of the sinuses diagnosis and management*. London: B.C. Decker Inc 2001; 14: 169-70.
4. Pickard BH. The complication of sinusitis in: Kerr AG, Groves J. *Scott-browns otolaryngology*. 15nd ed. London: Butter worths. 1988; 12: 203-11.
5. Ivker RS. Sinusitis in: Kohatsu W. *Complementary and alternative medicine secrets*. Philadephia: Hanley and Belfus, Inc. 2002; 44: 290-7.
6. Clerico DM. Medical treatment of chronic sinus disease in: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. *Diseases of the sinuses diagnosis and management*. London: B.C. Decker Inc. 2001; 13: 155-67.
7. Nuutinen J, Holopainen E, Haaketela T. Balanced physiologic saline in the

- treatment of chronic sinusitis. *Rhinology*. 1986; 24: 265-9.
8. Rudert H. Complication of endonasal surgery of the paranasal sinuses: incidence and strategies for prevention, *Laryngorhinootologie*. 1997; 76: 200-15.
9. May M, Levine HL, Mester SJ. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients- incidence and prevention. *Laryngoscope*. 1994; 104: 1080-3.
10. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery and follow -up of 250 patients. *Laryngoscope*. 1990; 100: 79-84.
11. Wackym PA, Rice DH, Schaefer SD. Minimally invasive surgery of the head, neck and cranial base. Philadelphia. 2002; 29: 327-34.
12. Rice DH, Schaefer SD. *Endoscopic paranasal sinus surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 14: 281-94.
13. Hosemann WG, Weber RK, Keerl RE, Lund VJ. *Minimally invasive endonasal sinus surgery*. New York. 2000; 7: 84-96.
14. کمیته تدوین فارماکوپه گیاهی ایران: فارکاکوپه گیاهی ایران، وزارت بهداشت و درمان، ۱۳۸۱، صفحه ۷۳۳.
15. Bown D. *Encyclopedia of herbs and their uses*. london:Dorling Kindersley.1995;319.
16. Bremness L. Herbs. London: Dorling Kindersley. 1994; 197.
17. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients*. 2nd ed. New York: John wiley. 1996; 398-9.
18. Stile J, Sparks W, Ronzio R. The inhibition of Candida albicans by Oregano. *J. Appl. Nutr*. 1995; 47: 96-102.
19. Biondi D, Cianic P, Geraci C. Antimicrobial activity and chemical composition of essential oil from Sicilian aromatic plants. 1995; 8: 551-7.
20. Hartke K, Mutschler E. DAB-9-Kommentar. Frankfort: Govi-vert. 1982; 2 Bd: 913.
21. Lagouri V, Boskou D. Nutrient antioxidants in Oregano. *J. Food Sci. Nutr*. 1996; 47: 493-7.
22. Force M, Sparks W, Ronzio R. Inhibition of enteric parasites by emulsified oil of Oregano in vivo, *Phytomedicin*. 2000; 14(3): 213-14.
23. Hammer K, Carson C, Riley T. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extract. APP microbial. 1999; 86(6): 985-90.
24. Remington, Remingtons *pharmaceutical sciences Gennaro AR*. 18th ed. Easton pennsy- Ivania, MACK Publishing Co. 1990; 1173.
25. Samegima K, Kanazawa K, Ashida H, Danno G. Leuteolin a strong antimutagen against dietary carcinogen Trp-p-2 in peppermint,sage and thyme. *J. Agri. Food Chem*. 1995; 43(2): 410-4.

26. Milic B, Milic N. Protective effects of spice plants on mutagenesis. *Phytother Res.* 1998; 12(1): 53-60.
27. Martindal. *The extra pharmacopocia.* Reynolds, J.E.F. London, The pharmaceutical press. 1982; 691-2.
28. شرفکندی (هه ژار)، عبدالرحمن، ترجمه قانون در طب شیخ الرئيس ابوعلی سینا. ۱۳۶۲، جلد دوم، انتشارات صدا و سیمای جمهوری اسلامی ایران (سروش). ص ۲-۲۲۱.
29. It ballast JJ, Bachelor LI. *Medicinal plants in Asturias and the cantabrain cornic.* Gijn: Trea Edition. 1997; 110-1.
30. Trease GE, Evans WCH. *Pharmacognosy.* Mexico DF: Inter- American- MacGraw-Hill. 1991; 230
31. www.hipernatural.com/en/pltoleganohtml.
32. Pradhanage PM, Momel MT, Olson SM, Jones JB. Effects of plant essential oils on *Ralstonia solanacearum* population density and bacterial wilt incidence in tomato. 2003; 423-7.
33. Momol MT, Momol EA, Dankers WA, Olson SM, Simmons JA, Rich JR. Evaluation of selected plant essential oils for suppression of *Ralstonia solanacearum* and *Meloido- gyne arenaria* on tomato. *Phytopathology.* 1999; 89: Suppl. 554.

Archive of SID