

کتاب روغن درخت چای و خواص پزشکی  
مترجم : دکتر فرشاد اکبرنژاد  
مدیر بخش علمی شرکت داروسازی دکتر جهانگیر



*Melaleuca leucadendra* (L.) L.

کتاب خواص روغن درخت چای

مروری جامع بر خواص ضد میکروبی و سایر خواص پزشکی روغن درخت چای  
نویسنده: انجمن میکروب شناسی ایالات متحده

ترجمه و ویرایش: دکتر فرشاد اکبرنژاد، مدیر بخش علمی شرکت داروسازی بهداشتی دکتر جهانگیر

۳	*مقدمه.....
۳	* ترکیبات و شیمی.....
۳	جدول ۱-ترکیبات روغن درخت چای یا <i>Melaleuca alternifolia</i> .....
۴	جدول ۲-خواص ترکیبات روغن درخت چای.....
۴	* منشاء و اصطلاحات تخصصی.....
۵	* تولید تجاری.....
۶	*استخراج روغن.....
۶	*فعالیت ضد میکروبی در محیط آزمایشگاه.....
۷	* فعالیت ضد باکتریایی.....
۸	جدول ۳- حساسیت باکتریهای مورد آزمایش در برابر روغن درخت چای یا <i>M . alternifolia</i> .....
۸	* مکانیسم فعالیت ضد باکتریایی.....
۱۰	* فعالیت ضد قارچی.....
۱۰	* مکانیسم عمل فعالیت ضد قارچی.....
۱۱	*فعالیت ضد ویروسی.....
۱۱	* فعالیت ضد تک یاخته ای.....
۱۲	اجرای ضد باکتریایی روغن درخت چای.....
۱۲	* مقاومت به روغن درخت چای.....
۱۳	* عملکرد کلینیکی.....
۱۸	* فعالیت ضد التهابی.....
۱۸	* ایمنی و سمیت.....
۱۹	* سمیت خوراکی.....
۱۹	* مسمومیت پوستی.....
۱۹	نکات فرمولاسیون محصول.....
۲۰	بحث و نتیجه گیری.....
۲۰	منابع:.....

این مقاله جامع ترین منبع موجود در باره روغن درخت چای از ابتدای استفاده آن در پزشکی تا کنون می باشد. با توجه به اینکه محبوبیت طب مکمل در دهه های اخیر در حال افزایش بوده است، تلاش برای تأیید استفاده ترکیبات گیاهی در موارد درمانی مفروض باعث افزایش تحقیقات در محیط آزمایشگاه و برخی موارد در محیط بدن شده است. یکی از این فرآورده های گیاهی روغن درخت چای است که یک روغن ضروری فرار است که عمدتاً از درخت بومی استرالیا *Melaleuca alternifolia* استخراج می شود. روغن درخت چای به طور گسترده ای به خاطر خواص ضد میکروبی آن که مربوط به ماده موثر آن است در از فرمولاسیون بسیاری از ترکیبات موضعی برای درمان عفونت های پوستی مورد استفاده قرار می گیرد. این درخت به طور گسترده ای در استرالیا، اروپا و آمریکا شمالی وجود دارد و در بازار به عنوان دارویی برای بیماریهای مزمن مختلف عرضه می شود.

## \* ترکیبات و شیمی

روغن درخت چای شامل هیدروکربنهای ترپن است که عمدتاً مونوترپن، سزکویی ترپن، و سایر الکل های مربوطه است. ترپن ها هیدروکربنهایی معطر و فرار هستند که عمدتاً به عنوان پلی مرهای ایزوترپن با فرمول  $C_{10}H_{16}$  در نظر گرفته می شود. گزارشات اولیه بر روی ترکیبات روغن درخت چای در مقالات شماره ۱۲ (۶۵)، ۲۱ (۳)، ۴۸ (۱۴۲) ذکر شده است. در مقاله مرجع توسط *brophy* و همکاران (۲۵) بیش از ۸۰۰ نمونه روغن درخت چای باروش کروماتوگرافی گاز و اسپکتروفتومتری حجمی کروماتوگرافی گاز مورد مطالعه قرار دادند که تقریباً ۱۰۰ ترکیب و میزان غلظت آنها را در این مقاله گزارش کردند (جدول ۱). چگالی نسبی روغن درخت چای حدود ۰/۸۸۵ و ۰/۹۰۶ است که تنها مقدار ناچیزی در آب محلول است و در حلال های غیر قطبی قابل حل است. برخی از خواص فیزیکی و شیمیایی اجزای روغن درخت چای در جدول ۲ ذکر شده است. با توجه به تغییرات هر بیج نسبت به بیج دیگر روغن درخت چای، برای روغن درخت چای استاندارد های بین المللی بر اساس روغن نوع *terpinen-4ol* - *Melaleuca* تعریف شده است که بر اساس آن حداقل ۱۴ ترکیب باید در روغن وجود داشته باشد (جدول ۱) (۸۹).

جدول ۱- ترکیبات روغن درخت چای یا *Melaleuca alternifolia*

Component	Composition (%)	
	ISO 4730 range <sup>a</sup>	Typical composition <sup>b</sup>
Terpinen-4-ol	≥30 <sup>c</sup>	40.1
γ-Terpinene	10-28	23.0
α-Terpinene	5-13	10.4
1,8-Cineole	≤15 <sup>d</sup>	5.1
Terpinolene	1.5-5	3.1
p-Cymene	0.5-12	2.9
α-Pinene	1-6	2.6
α-Terpineol	1.5-8	2.4
Aromadendrene	Trace-7	1.5
δ-Cadinene	Trace-8	1.3
Limonene	0.5-4	1.0
Sabinene	Trace-3.5	0.2
Globulol	Trace-3	0.2
Viridiflorol	Trace-1.5	0.1

<sup>a</sup> IOS 4730, International Organization for Standardization standard no. 4730 (from reference 89).

<sup>b</sup> From reference 25.

<sup>c</sup> No upper limit is set, although 48% has been proposed.

<sup>d</sup> No lower limit is set.

نکته قابل توجه این است که این استاندارد نمی تواند گونه های *Melaleuca* را که منشأ روغن درخت چای هستند، مشخص کند. با وجود این، معیارهای فیزیکی و شیمیایی برای تعیین نوع شیمیایی مورد نظر قرار داده شده است. شش واریته یا کموتیپ ۴ از *Melaleuca alternifolia* شناخته شده است که هر کدام از روغن تولیدی آنها ترکیبات شیمیایی متمایز دارند. اینها شامل یک کموتیپ *terpinen-4-ol*، یک کموتیپ *terpinolene* و چهار کموتیپ *cineole* ۸ و ۱ هستند. به طور مثال میزان کموتیپ *terpinen-4-ol* حاوی بین ۴۰-۳۰% است (۸۳). این کموتیپ در تولید تجاری روغن درخت چای مورد استفاده قرار می گیرد. علیرغم تغییرپذیری ذاتی روغن درخت

چای تجاری، تفاوت آشکاری در فعالیت زیستی در آزمایشگاه یا بدن تا کنون مشاهده نشده است. این امر نشان می‌دهد که روغن حاصل از *Melaleuca alternifolia* خاص دارای فعالیت ضد میکروبی بالایی است، اما شواهد قابل توجهی در این خصوص وجود ندارد. ترکیبات آن بر اساس استاندارد های بین المللی انتخاب شده تعیین می‌گردد و شامل شناسایی منشاء و فعالیت بیولوژیکی آنها است، برای مثال، از نظر منشاء ترکیبات جزئی آن مانند *sabinene* (یک مونوترپن با فرمول  $C_{10}H_{16}$ ) است، *globulol* (یک جزء سه حلقه ای هیدرو آروماتیک سزکویی ترین و *viridiflorol* یک سز کویی ترین اکسیژنه است که به طور بالقوه سودمند می‌باشند، به همین خاطر ارائه فرمول روغن مصنوعی از ترکیبات منفرد بسیار مشکل است یا از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست. از نظر بیولوژیک، فعالیت ضد باکتریایی روغن درخت چای عمدتاً به *terpinen-4-ol* که ترکیب اصلی روغن است، نسبت داده می‌شود.

در نتیجه، برای مطلوب سازی فعالیت ضد باکتریایی، میزان *terpinen-4-ol* باید حدود ۳۰٪ در نظر گرفته شده است. بر عکس، برخلاف آن، میزان بالاتر از ۱۵٪ برای *cineole*-۱ و ۱ باید در نظر گرفته شود و پائین تر از این میزان نباید استفاده شود، با وجود این اساس، این کار ممکن است به طور کامل خالی از اشکال نباشد. سالهای زیادی *cineole* به اشتباه به عنوان عامل تخریش پوست و غشاهای مخاطی شناخته شده بود، تلاش های زیادی برای به حداقل رساندن سطح آن در روغن درخت چای صورت می‌گرفت. این امر بر اساس شواهد و داستانهای تاریخی بود و این گفته ها ثابت نشده بود (۱۵۸-۱۵۳/۱۵۶/۱۲۶/۹۸/۵۵/۲۰). و تکرار این تلقین به نظر می‌رسد که این افسانه را قوت بخشیده بود. داده های اخیر همانگونه که در بخش های بعد این مقاله بحث خواهد شد، نشان نمی‌دهد که *cineole*-۱ و ۱ باعث تخریش شود. لذا به حداقل رساندن میزان *cineole*-۱ و ۱ معمولاً با سطوح *terpinen-4-ol* (۲۵) تناسب معکوس دارد، زیرا این یکی از مهمترین ترکیبات اصلی ضد باکتریایی روغن درخت چای است.

ترکیب روغن درخت چای در طی ذخیره سازی ممکن است دچار افزایش سطوح *p-cymene* و کاهش سطوح *α-terpinene* و *γ-terpinene* می‌شود و به طور قابل توجهی تغییر خواهد کرد (۲۵). به طور کلی، نور، گرما، تماس با هوا و رطوبت ثبات آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از این رو روغن درخت چای باید در مکان تاریک، خشک، و ترجیحاً در ظروفی که هوای اندکی دارد، نگهداری گردد.

جدول ۲- خواص ترکیبات روغن درخت چای

Component	Type of compound	Chemical formula	Solubility (ppm) <sup>a</sup>	Log <i>K<sub>ow</sub></i> <sup>b</sup>
Terpinen-4-ol	Monocyclic terpene alcohol	$C_{10}H_{18}O$	1,491	3.26
$\gamma$ -Terpinene	Monocyclic terpene	$C_{10}H_{16}$	1.0	4.36
$\alpha$ -Terpinene	Monocyclic terpene	$C_{10}H_{16}$	8.2	4.25
1,8-Cineole	Monocyclic terpene alcohol	$C_{10}H_{18}O$	907	2.84
$\alpha$ -Terpinolene	Monocyclic terpene	$C_{10}H_{16}$	4.3	4.24
$\rho$ -Cymene	Monocyclic terpene	$C_{10}H_{14}$	6.2	
(+)- $\alpha$ -Pinene	Dicyclic terpene	$C_{10}H_{16}$	0.57	4.44
$\alpha$ -Terpineol	Monocyclic terpene alcohol	$C_{10}H_{18}O$	1,827	3.28
Aromadendrene	Sesquiterpene	$C_{15}H_{24}$		
$\delta$ -Cadinene	Sesquiterpene	$C_{15}H_{24}$		
(+)-Limonene	Monocyclic terpene	$C_{10}H_{16}$	1.0	4.38
Sabinene	Dicyclic monoterpene	$C_{10}H_{16}$		
Globulol	Sesquiterpene alcohol	$C_{15}H_{26}O$		

<sup>a</sup> From reference 63.

<sup>b</sup> *K<sub>ow</sub>*, octanol-water partition coefficient, from reference 62.

#### \* منشاء و اصطلاحات تخصصی

منشاء درخت چای همیشه از نام معمول آن یا منابع آن به روشنی استنباط نمی‌شود. تعدادی از اسامی مترادف از جمله *Melaleuca oil* و "*ti tree oil*" برای آن به کار برده می‌شود که نام دوم نام معمولی است که توسط قبایل مائوری زلاند نو و قبایل ساموان برای گیاهان در جنس *cordyline* استفاده می‌شد (۱۵۵).

حتی واژه *Melaleuca oil* نیز به طور بالقوه مبهم است زیرا چندین روغن متمایز از نظر شیمیایی از سایر گونه های *Melaleuca* مانند *cajuput oil* (که *cajeput* یا *cajaput* نیز نامیده می‌شود) از گیاه *M. cajuput* استخراج

می شود و *niaouli oil* که از *M. quiquenervia* حاصل می آید (اغلب با *M. viridiflora* اشتباه می شود) (۹۸/۵۱). با وجود این، این واژه بر اساس نظر سازمان محصولات درمانی استرالیا به عنوان یک نام رسمی برای روغن درخت چای تصویب شده است. استفاده از نامهای معمول گیاهان بیشتر در این مقاله ذکر شده است. در استرالیا "tea trees" همچنین معروف به "paperbark trees" نیز هست، و به طور کل این مجموعه واژه ها ممکن است به گونه های جنس های *Melaleuca* یا *Leptospermum* اطلاق شود که این ها چندصدگونه هستند. برای نمونه نامهای معمول برای *M. cajuputi* عبارت از "swamp tea tree" و "paperbark tea tree" است و این در حالی است که اسامی معمول *M. quinquenervia* شامل "broad-leaved tea tree" و "broad-leaved paperbark" می باشد (۹۸). بسیاری از گونه های *leptospermum* به عنوان گیاهان تزئینی کشت می شود و اغلب به اشتباه به عنوان منشأ روغن درخت چای شناخته می شوند. علاوه بر این، روغن های ضروری که درخت *kanuka*<sup>۱</sup> و *leptospermum*<sup>۲</sup> استخراج می شوند از نظر ترکیبات با روغن درخت چای استرالیایی تفاوت بسیار دارند (۱۲۵). در این مقاله مروری، واژه روغن درخت چای تنها به روغن *M. alternifolia* اطلاق می شود. همانگونه که در بالا تشریح شد استاندارد بین المللی برای روغن درخت چای نمی تواند به گونه های *Melaleuca* اختصاص داده شود که برای تولید روغن مورد استفاده قرار می گیرند. لذا باید موارد مورد نیاز برای یک کموتیپ روغن به کار برده شود که موارد استاندارد رادارا هستند از گونه های *Melaleuca* باستانهای *M. al-ternifolia*، از جمله *M. dissitiflora*، *M. unci-nata* و *M. linariiflora* می باشد (۱۱۳). با وجود این، عملاً روغن درخت چای تجاری از درخت *M. alternifolia* (*maiden & bethe*) تولید می شود. جنس *Melaleuca* به خانواده *mytrecea* تعلق دارد و شامل ۲۳۰ گونه است، تقریباً تمام آنها بومی استرالیا هستند (۵۱). هنگامی که درختان رها می شوند تا به طور طبیعی رشد کنند، رشد درخت *M. alternifolia* در طبیعت به گونه ای است که به درختی با ارتفاع تقریباً ۵ تا ۸ متر تبدیل می شود (۴۵). درختان با سن بالاتر از ۳ سال در اکتبر و نوامبر شکوفه می دهند (۱۲ و ۹۸) و گلهای به صورت سوزنک های انتهایی انتهایی کمرنگ یا سفید تا کرمی تولید می شوند که نمای کرکی به درخت چای می دهند (۱۵۵).

#### \* تولید تجاری

اولین بار بعد از گزارش خواص پزشکی روغن توسط دکتر آرتور پن فولد<sup>۳</sup> (شمیدان استرالیایی که در سال ۱۹۲۳ فعالیت ضد میکروبی روغن درخت چای را کشف کرد. مترجم). در دهه ۱۹۲۰ صنعت روغن درخت چای تجاری به عنوان بخشی از یک مطالعه گسترده بر روی روغن های ضروری استرالیایی از نظر پتانسیل اقتصادی *M. alternifolia* متولد شد (۱۲۴-۱۲۱). (سالها پیش از دکتر آرتور پن فولد، کاپیتان جیمز کوک<sup>۴</sup> جهانگرد و دریانورد انگلیسی در دهه ۱۷۷۰ برای اولین بار برگ درخت چای را در چای خود استفاده کرد. مترجم). در طی مرحله پیدایش، روغن درخت چای از بوته های گیاهان طبیعی *M. alternifolia* که روغن با کموتیپ مناسب تولید می کند، استخراج می شد. محل رویش بومی گیاه زمینهای ساحلی، پست، باتلاقی نیمه گرمسیری اطراف رودخانه های کلارنس (رودخانه ای در جنوب شرقی استرالیا)<sup>۵</sup> و ریچموند<sup>۶</sup> در جنوب شرقی نیو ساوت ولز<sup>۷</sup> و کونیز لند<sup>۸</sup> (۱۴۲) می باشد و، برخلاف سایر گونه های *Melaleuca* به طور طبیعی در خارج از کشور استرالیا رشد نمی کند. این ماده گیاهی با دست جمع آوری می شود و اغلب در محلی در دستگاه تقطیر متحرک مخصوص سوزاندن شاخ و برگ برای تقطیر قرار می گیرد. تاریخ نشان می دهد که این روغن به قدری در پزشکی اهمیت داشت که به عنوان بخشی از کیت های کمک های اولیه ارتش استرالیا در طی جنگ جهانی دوم نگهداری می شد و به خاطر خدمت ملی، کارگرانی که بوته های درخت چای را قطع می کردند، از مالیات معاف بودند (۳۵).

با وجود این، شواهدی وجود ندارد که این گفته را تأیید کند (A.M, conde & M. pollard Australian war memorial, Canberra, Australia personal communication). تولید آن پس از جنگ جهانی دوم به دلیل کاهش تقاضای آن کاهش یافت، به نظر می رسد که این امر ناشی از تولید آنتی بیوتیک های موثر و کمرنگ شدن تصورات تاثیر فرآورده های گیاهی بود. تمایل به این روغن در دهه ۱۹۷۰ به عنوان بخشی از رنسانس عمومی تمایل به فرآورده های طبیعی دوباره آغاز شد. مزارع تجاری<sup>۹</sup> در دهه ۱۹۸۰

<sup>۱</sup> درختی است که موسوم به درخت چای سفید می باشد و بومی نیوزیلند می باشد تا سال ۱۹۸۳ به عنوان جنسی از لیپتوسپرموم تلقی می شد. مترجم

<sup>۲</sup> جنسی است که حدود ۸۰ تا ۸۶ گونه در خانواده مورد سبزی که در سراسر استرالیا پراکنده است. همچنین دو گونه آن در مالزی و یک گونه آن مانوکا در نیوزیلند وجود دارد/مترجم

3. Dr. A.R Penfold
4. Captain James Cook
5. Clarence
6. Richmond
7. New South Wales
8. Queensland
9. Commercial plantations

تأسیس شدند، که به صنعت اجازه می داد مکانیزه شود و تولید مقادیر بالای از این فرآورده را امکانپذیر سازد (۲۵ و ۹۳). امروزه این مزارع در غرب استرالیا، کوئینزلند و نیوساوت ولز وجود دارد با وجود این بیشتر این مزارع در نیوساوت ولز حوالی لیزمور<sup>۱۰</sup> قرار دارند. به طور مثال برای ایجاد مزارع قبل از اینکه در مزارع و در تراکم زیاد رشد کشت داده شوند، از کشت و پرورش دانه های درختان جوان در گلخانه ها نهالهای آنها تهیه می شد. زمان اولین برداشت از ۱ سال تا ۳ سال بسته به آب و هوا و میزان رشد گیاه انجام می شد. برداشت شامل یک مرحله هرس و حذف شاخه های نزدیک زمین به صورتی است که تمام گیاه از نزدیک زمین بریده می شوند و قبل از استخراج روغن به قطعات کوچکتر تقسیم می شوند.

#### \* استخراج روغن

روغن درخت چای از تقطیر بخار برگها و شاخه های انتهایی درخت *M. alternifolia* به دست می آید. زمانی که تغلیظ می شود روغن شفاف تازرد کم رنگی از تقطیر مایع جدامی شود. میزان روغن به طور نمونه ۱ تا ۲٪ وزن ماده را تشکیل می دهد. روشهای استخراج جایگزین مانند استفاده از تکنولوژی میکروویو نیز وجود دارند اما هیچ کدام از آنها در مقیاس تجاری استفاده نمی شوند.

#### \* فعالیت ضد میکروبی در محیط آزمایشگاه

از تمامی خواص ادعا شده برای روغن درخت چای، خواص ضد باکتریایی آن توجه بیشتری به خود جلب کرده است. گزارشات اولیه از درخت *M. alternifolia* به استفاده سنتی قبایل بومی استرالیا در نیوساوت ولز شمالی از آن باز می گردد.

در این قبایل بخور برگ های له شده درخت چای برای درمان سرفه و سرماخوردگی و از این برگها به عنوان ضماد بر روی زخم استفاده می شد (۱۳۵). علاوه بر این، برگ های درخت چای خیسانده می شدند تا یک محلول برای درمان گلودرد یا بیماریهای پوستی تهیه شود (۱۳۵ و ۱۰۱). تاریخچه روایی قبایل بومی استرالیایی نیز می گوید دریاچه های شفاف کننده، در مرداب هایی قرار داشتند که برگهای درخت *M. alternifolia* در آنجا می افتاد و در گذر زمان پوسیده می شده است. استفاده از روغن به خودی خود به عنوان یک ماده گیاهی و استخراج آن به طور معمول عملی نبود تا اینکه دکتر آرتور پن فولد اولین گزارشات فعالیت ضد باکتریایی را در مقالات خود در دهه ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ انتشار داد. در ارزیابی فعالیت ضد باکتریایی روغن *M. alternifolia* و سایر روغن ها، وی آن را با ضد عفونی کننده اسید کربونیک فنل، که استاندارد آن طلایی زمان بود در آزمایشی موسوم به ضریب Ridel-Walker (RW)، مورد مقایسه قرار داد. فعالیت روغن درخت چای به طور مستقیم با فنل مقایسه شد و نتایج نشان داد که ۱۱ بار فعالتر از فنل است (۱۲۱). وی ضرایب RW چند ترکیب روغن درخت چای را نیز در مقاله خود گزارش کرد که این ضرایب برای cineole و cymene (۱۲۲) و linalool (۱۲۱) به ترتیب ۳، ۵، ۸ و ۱۳ گزارش کرد. در نتیجه روغن درخت چای به عنوان یک فرآورده درمانی معرفی گردید (۷-۵). دکتر پن فولد علاوه بر انجام تحقیقات متعدد، سایر موارد و کاربردهای پزشکی را برای روغن درخت چای ذکر کرده است (۱۵۲، ۱۲۴، ۱۲۰، ۱۰۲، ۸۴، ۷۰، ۶۰). با وجود این، علیرغم شواهدی که این مقالات از نظر خواص پزشکی برای روغن درخت چای ارائه دادند، از نظر تعداد اندک بودند و لذا به نظر می رسد که ارزش محدودی داشتند، و از نظر استانداردهای امروزی این اطلاعات را باید بیشتر روایی<sup>۱۱</sup> در نظر گرفته شوند. بر خلاف آن، داده های امروزی<sup>۱۲</sup> به وضوح طیف فعالیت وسیع الطیف روغن درخت چای را از جمله فعالیتهای ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد تک باخته ای نشان می دهند. تمام این فعالیتهای ضد باکتریایی به خوبی در آزمایشگاه بررسی نشده است، و در موارد اندکی تحقیقات بالینی در این خصوص انجام شده است، نتایج داده ها تأیید کننده اثرات ضد میکروبی روغن درخت چای هستند، اما کافی به نظر نمی رسند. ارزیابی فعالیت ضد باکتریایی روغن درخت چای به خواص فیزیکی آن باز می گردد. روغن درخت چای و ترکیبات آن تنها به طور اندکی در آب قابل حل هستند (جدول ۲) و این امر نفوذ<sup>۱۳</sup> آنها را در کشت آزمایش محدود می سازد. برای برطرف کردن این مشکل استراتژیهای متفاوتی به کار برده شد، لذا اضافه کردن ماده سورفاکتانت ها به کشت مایع<sup>۱۴</sup> یا کشت آگار به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد (۶۱، ۳۲، ۳۱، ۱۵، ۱۳، ۱۱). انتشار روغن درخت چای در محیط کشت مایع معمولاً باعث ایجاد یک سوپانسیون کدر می شود که تعیین نقاط پایانی<sup>۱۵</sup> را در آزمایشات تعیین حساسیت مشکل

10. lismore
11. anecdotal
12. contemporary
13. miscibility
15. Broth
16. end point

می سازد. رنگ آمیزی های موقت به همراه آزمایش تعیین حساسیت به عنوان یک شاخص چشمی MIC با موفقیت روبرو بوده است (۳۱،۳۲،۴۰،۱۰۴).

#### \* فعالیت ضد باکتریایی

گزارشات اندکی از فعالیت ضد باکتریایی روغن درخت چای در مقالات از دهه ۱۹۴۰ تا دهه ۱۹۸۰ (۱۵۳، ۱۰۰، ۱۵، ۱۱) که قبلاً نیز به آن اشاره شده بود، وجود دارد (۳۵). از اوایل دهه ۱۹۹۰ به بعد بسیاری از گزارشات که فعالیت ضد باکتریایی روغن درخت چای را توصیف کرده اند به صورت مقالات علمی ارائه شده است. اگر چه هنوز اختلافاتی بین روش های مورد استفاده در مطالعات متفاوت وجود داشته اما MIC گزارش شده در آنها تقریباً مشابه بوده است. امروزه حساسیت تعداد زیادی از باکتریها نسبت به روغن درخت چای ارزیابی شده است که خلاصه برخی از داده های این حساسیت ها در جدول ۳ ذکر شده است. اگر چه بیشتر باکتریها در برابر غلظت ۱/۰ درصد و کمتر آن حساس هستند ، اما MIC برای ارگانسیم هایی مانند استافیلوکوکوس های پوستی همزیست<sup>۱۶</sup> و میکروکوکوس ها ، انتروکوکوس فکالیس و سودوموناس آئروژنیوزا بیش از ۲٪ گزارش شده است (۱۳ و ۷۹). روغن درخت چای بیشتر باکتریوسیدال است با وجود این در غلظتهای پائین تر می تواند باکتریواستات نیز باشد. فعالیت روغن درخت چای علیه باکتریهای دارای مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک توجه شایانی را خصوصاً در مورد MRSA مقاوم به متی سیلین به خود جلب کرده است. از آنجائیکه پتانسیل استفاده از روغن درخت چای علیه MRSA ابتدا فرضیه بود (۱۵۳)، لذا گروه های متعددی تحقیقات خود را در مورد فعالیت روغن درخت چای را علیه MRSA آغاز کردند که آغاز این تحقیقات توسط کارسون و همکاران (۳۱) انجام شد. وی ۶۴ جدایه MRSA را از استرالیا و انگلستان از جمله ۳۳ جدایه مقام به mupirocin را مورد ارزیابی قرار داد. MIC یا حداقل غلظت باکترکشی برای جدایه های استرالیایی به ترتیب ۰/۲۵ و ۰/۵٪ بود ، در حالیکه MIC و MBC برای جدایه های انگلستان به ترتیب ۰/۳۱۲٪ و ۰/۶۲۵٪ بود.

جدول ۳- حساسیت باکتریهای مورد آزمایش در برابر روغن درخت چای یا *M. alternifolia*

Bacterial species	% (vol/vol)		Reference(s)
	MIC	MBC	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	79
<i>Actinomyces viscosus</i>	0.6	>0.6	134
<i>Actinomyces</i> spp.	1	1	80
<i>Bacillus cereus</i>	0.3		61
<i>Bacteroides</i> spp.	0.06-0.5	0.06-0.12	75
<i>Corynebacterium</i> sp.	0.2-2	2	42, 61, 79
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.5->8	>8	13, 61
<i>E. faecium</i> (vancomycin resistant)	0.5-1	0.5-1	115
<i>Escherichia coli</i>	0.08-2	0.25-4	13, 32, 67, 104
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0.6->0.6	0.25	134, 144
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25-0.3	0.25	61, 79
<i>Lactobacillus</i> spp.	1-2	2	75, 80
<i>Micrococcus luteus</i>	0.06-0.5	0.25-6	79
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.2-0.25	0.03->0.6	75, 134
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	0.025-0.1	0.025-0.1	80
<i>P. gingivalis</i>	0.11-0.25	0.13->0.6	134, 144
<i>Prevotella</i> spp.	0.03-0.25	0.03	75
<i>Prevotella intermedia</i>	0.003-0.1	0.003-0.1	80
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.05-0.63	0.5	37, 61, 126
<i>Proteus vulgaris</i>	0.08-2	4	13, 42, 61, 104
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-8	2->8	13, 61, 79
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5-1.25	1-2	13, 32, 126
<i>S. aureus</i> (methicillin resistant)	0.04-0.35	0.5	31, 42, 104, 115
<i>S. epidermidis</i>	0.45-1.25	4	42, 79, 126
<i>S. hominis</i>	0.5	4	79
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.12-2	0.25-4	13, 33
<i>Veillonella</i> spp.	0.016-1	0.03-1	80

نتایج گزارشات بعدی حساسیت MRSA در برابر روغن درخت چای مشابه بودند و تفاوت قابل توجهی در مقایسه با ارگانیزم های حساس به آنتی بیوتیک ها نداشتند (۳۹،۵۸،۶۸،۱۰۶،۱۱۵). در بیشتر شرایط، فعالیت ضد باکتریایی با استفاده از روشهای محیط مایع یا محیط آگار تعیین شده است. با وجود این، فعالیت ضد باکتریایی با روشهای وقت گیر<sup>۱۷</sup> (۳۴،۴۸،۸۰،۱۰۶)، آزمایشات سوسپانسیون (۱۰۷) و بر روی پوست انسان در محیط آزمایشگاهی<sup>۱۸</sup> (۱۰۸) نیز بررسی شده است.

علاوه بر این، بخار روغن درخت چای می تواند باکتریایی را از جمله *Mycobacterium avium* *atcc4676* (۱۰۵)، اشرشیاکلی و هموفیلوس آنفلونزا، استرپتوکوکوس پیورنز و استرپتوکوکوس پنومونیه را مهار کند (۸۵). زارشات روایی نشان می دهند که روغن درخت چای به صورت آئروسل عفونتهای اکتسابی بیمارستانی را کاهش می دهد. (L.Bowden, *Abstr. in tecto nurses assoc. annu. infect. con troll.*, p.23,2001) اما داده های علمی در این مورد ارائه نشده است.

#### \* مکانیسم فعالیت ضد باکتریایی

امروزه مکانیسم عمل روغن درخت چای در برابر باکتریها تا حدی روشن شده است. پیش از ارائه داده های موجود تصور بر این بود که مکانیسم عمل آن بر اساس ساختار هیدرو کربنی و وجود خاصیت چربی دوستی آن است. از آنجائیکه بخش های هیدروکربنی ترجیحا به طور رقابتی وارد غشاءهای بیولوژیکی می شوند و در عملکرد حیاتی سلول اختلال ایجاد می کنند (۱۳۸)، تصور بر این بود که روغن درخت چای و اجزای آن نیز اینگونه رفتار می کنند.

18.time-kill

19.Ex-vivo-excised skin



این فرضیه<sup>۱۹</sup> با ارائه داده هایی که سیستم های مدل نفوذپذیری لیپوزومی روغن درخت چای را نشان می دهد بیشتر مورد تأیید قرار گرفت(۴۹). در تحقیقات قبلی بر روی هیدروکربن هایی که در روغن درخت چای وجود ندارد(۹۰،۱۴۶) و تحقیق بر روی ترین های با غلظت پائین در روغن درخت چای (۴،۱۴۶)، لیز و از بین رفتن یکپارچگی و عملکرد غشاء به وسیله نشت یون ها و مهار تنفس نشان داده شده است. درمان استافیلوکوکوس آرنوس با روغن درخت چای باعث نشت یون های پتاسیم (۴۶،۶۹) و مواد جذب کننده نور در محلول ۲۶۰ نانومتر (۳۴) و مهار تنفس می شود(۴۹). سلولهای استافیلوکوکوس آرنوس در روغن درخت چای را به کلرید سدیم حساس می کند(۳۴) و باعث تغییرات مرفولوژیکی اشکال آن زیر میکروسکوپ الکترونی می شود(۱۲۷). با وجود این، لیز قابل توجهی در کل سلولها از نظر اسپکتروفتومتری یا به وسیله میکروسکوپ الکترونی (۳۴) دیده نمی شود. علاوه بر این، تخریب غشاء سیتوپلاسمی با استفاده از سنجش آزاد سازی لاکتات دهیدروژناز دیده نشده(۱۲۷)، تنها جذب متوسط<sup>۲۰</sup> پروپیدیوم<sup>۲۱</sup> پس از درمان با روغن درخت چای مشاهده شده است(۵۰).

در باکتری اشرشیاکلی، اثرات تخریبی بر هموستاز پتاسیم (۴۷)، تنفس وابسته به گلوکز(۴۷) مرفولوژی(۶۷) و توانایی برای جلوگیری از ورود بدید پروپیدیوم (۵۰) مشاهده شده است. فقدان جذب ماده در طول موج ۲۶۰ نانومتر نیز گزارش شده است. بر خلاف آن لیز کامل سلولی مانند آنچه در باکتری استافیلوکوکوس آرنوس درمان شده با روغن درخت چای مشاهده گردید، در این باکتری گزارش نشده است، در شرایط درمانی، لیز در باکتری اشریشیاکلی درمان شده با روغن درخت چای مشاهده شده است، این اثر با درمان همزمان با EDTA تشدید می شود(مقاله چاپ نشده، C. Carson).

تمام اثرات ذکر شده فوق ثابت می کند که روغن درخت چای یکپارچگی ساختمانی و عملکردی غشاء های باکتری را مختل<sup>۲۲</sup> می کند. از بین رفتن توانایی زیستی<sup>۲۳</sup>، مهار تنفس وابسته به گلوکز و القاء لیز پس از درمان با روغن درخت چای همگی در درجات بالاتری در ارگانسیم های در فاز توقف رشد<sup>۲۴</sup> به صورت توان<sup>۲۵</sup> و سریع تر رخ می دهد. (J.L.markham CM. mann S.G.wyllie, J.E.gustafson, and warington, 67, S.D.cox, int.symp.essentials oils, P.201-213, 1997). تفاوت در حساسیت باکتریها در فازهای متفاوت رشد نشان می دهد که اهدافی به غیر از غشاء سلولی ممکن است هدف قرار گیرند. هنگامی که اثرات *terpinen-4-ol* -*aterpineol*، *-cineole* ۱ و ۱ بر باکتری استافیلوکوکوس آرنوس بررسی می شود، هیچ کدام از ترکیبات فوق اتولیز را القاء نمی کنند، اما تمام آنها باعث نشت در ماده جاذب نور ۲۶۰ نانومتر می شوند و سلولها را در برابر کلرید سدیم حساس می کنند(۳۴). نکته قابل توجه این است که بیشترین اثرات در اثر *-cineole* ۱ و ۱ مشاهده شده است که ترکیبی از روغن درخت چای است که فعالیت ضد باکتریایی اندکی<sup>۲۶</sup> دارد. این امر احتمال اینکه *cineole* یکی از ترکیبات ضد باکتریایی اولیه نباشد، را افزایش می دهد، اما ممکن است *cineole* غشاء های باکتریایی را نفوذ پذیر کند و ورود سایر ترکیبات فعال تر را تسهیل کند. تحقیقات اندکی درباره اثرات ترکیبات روغن درخت چای بر مرفولوژی سلول گزارش شده است. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از سلولهای باکتری استافیلوکوکوس آرنوس درمان شده با ترکیب *terpinen-4-ol* نشان می دهد که اختلالات ایجاد شده بسیار شبیه به زمانی است که درمان با روغن درخت چای انجام شده است از جمله آنچه در ساختارهای شبه مزوزوم (۱۲۷) مشاهده می شود. مکانیسم عمل مشابه با آنچه در بالا توصیف شد در تحقیقات بر روی باکتری *P. aeruginosa* انجام نشده است. به جای آن، تحقیقات بر روی اینکه چگونه این ارگانسیم قادر است غلظت های بالاتر روغن درخت چای یا ترکیبات آن را تحمل کند متمرکز شده است. این مطالعات نشان می دهد که قدرت تحمل این باکتری به غشای خارجی آن مربوط می شود. لذا زمانی که غشای سلولهای *P. aeruginosa* به وسیله یک پلی میکسین غیر پیپتیدی یا EDTA ابتدا نفوذپذیر شود، سلولها نسبت به اثرات باکتری کشی روغن درخت چای، *terpinen-4-ol*، *γ-terpinen* بسیار حساس می شوند(۱۰۳،۹۹). به طور خلاصه، از بین رفتن ماده داخل سلولی، عدم توانایی برای حفظ هموستاز، مهار تنفس پس از درمان با روغن درخت چای یا ترکیبات آن با مکانیسم عمل از بین رفتن یکپارچگی و عملکرد سلولی تطابق<sup>۲۷</sup> دارد.

- ۲۰.Premise
- 21.Modest
- 22.Propidium
- 23.Compromise
- 24.Viability
- 26.Stationary phase
- 25.Exponential
- 27.Marginal
28. Consistence

### \* فعالیت ضد قارچی

تحقیقات جامع در مورد حساسیت قارچها نسبت به روغن درخت چای تنها در سالهای اخیر کامل شده است. پیش از این، اطلاعات تا حدی تدریجی<sup>۲۸</sup> و ناقص<sup>۲۹</sup> بودند. داده های اولیه همچنین به طور گسترده ای به کاندیدا آلبیکنس، که مدل معمول ارگانیزم آزمایشات قارچی بود، محدود شده بود. امروزه داده ها نشان می دهد که تعدادی از مخمرها، در ماتوفیت ها و سایر قارچ های رشته ای به روغن درخت چای حساس هستند (۱۴،۴۲،۵۲،۶۱،۱۱۶،۱۲۸،۱۴۰) (جدول ۴). اگر چه روش های آزمایش متفاوت است، اما MIC آنها به طور کلی بین ۰/۰۳ و ۰/۵ درصد و غلظت قارچ کشی آن معمولاً از ۰/۱۲ تا ۲٪ گزارش شده است. استثنای قابل توجه درمان قارچ اسپرژیلوس نیجر است که حداقل غلظت قارچ کشی در آن تا حد بالای ۸٪ برای روغن درخت چای گزارش شده است (۷۴). سنجش های انجام شده با کونیدهای این قارچ نشان داده است که در برابر مواد شیمیایی نسبتاً غیر قابل نفوذ<sup>۳۰</sup> هستند، ارزیابی ها و سنجشهای بعدی نیز نشان داد که کونیدهای جوانه دار<sup>۳۱</sup> به طور قابل توجهی در مقایسه با کونیدی های فاقد جوانه بسیار در برابر روغن درخت چای بسیار حساس تر هستند (۷۴). این امر نشان می دهد که دیواره کونیدی های دست نخورده<sup>۳۲</sup> مقاومت قابل توجهی را نشان می دهند. همچنین بخار روغن درخت چای نیز رشد این قارچ را مهار می کند و بر هاگ گذاری آن تاثیر می گذارد (۸۶،۸۷).

### \* مکانیسم عمل فعالیت ضد قارچی

مطالعات برای بررسی مکانیسم های عمل ضد قارچی روغن درخت چای تقریباً منحصراً بر روی کاندیدا آلبیکنس متمرکز شده است. همانند نتایج بدست آمده در مورد باکتریها، روغن درخت چای نفوذپذیری سلولهای کاندیدا آلبیکنس را تغییر می دهد. درمان کاندیدا آلبیکنس با روغن درخت چای ۰/۲۵ درصد باعث جذب پدید پوروییدیم بعد از ۳۰ دقیقه می شود (۵۰)، و پس از ۶ ساعت با رنگ متیلن بلو به طور مشخص رنگ می شود و مواد جاذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر از بین می روند (۷۲). تحقیقات بیشتر نشان می دهد که حالت مایع غشاء سلولهای کاندیدا آلبیکنس درمان شده با ۰/۲۵٪ روغن درخت چای به طور مشخص افزایش می یابد. این نشان می دهد که این روغن به طور اساسی خواص غشای کاندیدا آلبیکنس را تغییر می دهد (۷۲).

روغن درخت چای تنفس را به صورت وابسته به دز در کاندیدا آلبیکنس مهار می کند (۴۹). تنفس سلولی پس از درمان با روغن درخت چای ۱/۰ درصد و روغن درخت چای ۰/۲۵ درصد به ترتیب تقریباً تا حدود ۹۵ و ۴۰ درصد مهار می شود. روغن درخت چای همچنین اسیدی شدن محیط کشت را در اثر القاء گلوکز به وسیله کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا گلابرتا<sup>۳۳</sup> و ساکارومایسس سارویسیه مهار می کند (۷۲). اسیدی شدن محیط کشت به طور وسیعی به وسیله پروتون ها به وسیله آنزیم ATPase غشای پلاسمایی برطرف<sup>۳۴</sup> می شود. آنزیم ATPase با ATP بدست آمده از میتوکندری سوخت رسانی می شود. مهار این عملکرد باعث می شود که غشاهای پلاسمایی یا میتو کندری به طور بسیار شدیدی دچار تخریب شوند. این نتایج با مکانیسم پیشنهادی عملکرد ضد قارچی که در اثر<sup>۳۵</sup> روغن درخت چای باعث تغییرات یا تخریب عملکرد غشاهای قارچی همخوانی دارد<sup>۳۶</sup>. این مکانیسم پیشنهادی با تحقیقی که نشان داد تریپن یوگونول<sup>۳۷</sup> تنفس میتوکندری و تولید انرژی را مهار می کند، بیشتر تایید گردید (۴۶).

مطالعات بیشتر نشان دادند که هنگامی که کاندیدا آلبیکنس با دی اتیل استیل بسترول برای مهار آنزیم ATPase غشاء پلاسمایی درمان شوند، این سلولها حساسیت بیشتری را در برابر روغن درخت چای در مقایسه با سلولهای کنترل نشان می دهند (۷۲). این امر بیانگر آن است که آنزیم ATPase غشای پلاسمایی دارای نقش حفاظتی سلول ها در برابر اثرات عدم ثبات یا مخرب روغن درخت چای است. روغن درخت چای تشکیل لوله های رویشی یا تبدیل میسلومی را در کاندیدا آلبیکنس مهار می کند (۷۸،۵۲). دو مطالعه دیگر نشان می دهد که شکل گیری لوله های زایشی به طور کامل در حضور ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ درصد روغن درخت چای مهار می شود، و علاوه بر این، در این تحقیقات نشان داده شده است که درمان با ۰/۱۲۵ درصد روغن درخت چای باعث یک روند تغییر در بلاستومرهای حاصل از مرفولوژی جوانه زدن منفرد به مرفولوژی جوانه زدن تکثیری در مدت زمان بیش از ۴ ماه آزمایش می شود (۷۸). این سلولها به طور فعال رشد می کنند، اما لوله های رویشی را تولید نمی کنند، و این نشان

29. Piecemeal
30. Fragmentary
31. Impervious
32. Germinated
33. Intact
35. C. glabrata
36. Expulsion
37. Whereby
38. Consistent with
39. Terpene eugenol

می دهد که به طور قابل توجهی مروفورنژ مهار شده است. مهار تشکیل لوله رویشی قابل بازگشت است، زیرا این سلولها قادر به تشکیل لوله های بعد از حذف روغن درخت چای هستند (۷۸). با وجود این، تاخیر در تشکیل لوله های رویشی نشان می دهد که روغن درخت چای باعث یک تأثیر بعدی متعاقب اثرات ضد قارچی می گردد.

#### \*فعالیت ضد ویروسی

فعالیت ضد ویروسی روغن درخت چای اولین بار با استفاده از ویروس موزائیک تنباکو و گیاه تنباکو نشان داده شد (۱۸). در آزمایشات فیلیدی با *Nicotinia glutinosa*، این گیاهان با روغن درخت چای به میزان ۱۰۰، ۲۵۰، ۵۰۰ و محلول های کنترل اسپری شدند و سپس به طور تجربی به ویروس موزائیک تنباکو آلوده شدند. پس از ۱۰ روز، به طور قابل توجهی ضایعات کمتری در هر سانتی متر مربع برگ گیاهان درمان شده با روغن درخت چای در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (۱۸). بعدها، اشنایتز و همکاران<sup>۳۸</sup> (۱۳۲) فعالیت روغن درخت چای و روغن اکالیپتوس را در مقابل ویروس هرپس سیمپلکس<sup>۳۹</sup> بررسی کردند. اثرات روغن درخت چای با انکوئاسیون ویروس ها با غلظت های متفاوت روغن درخت چای مورد بررسی قرار گرفت و سپس این ویروس های درمان شده برای آلوده سازی سلولهای یک لایه استفاده شد. پس از ۴ روز تعداد پلاک های تشکیل شده به وسیله ویروس های درمان شده با روغن درخت چای و ویروس های گروه کنترل درمان نشده تعیین شدند و مورد مقایسه قرار گرفتند. غلظت های روغن درخت چای که از ۵۰٪ پلاک ها جلوگیری می کرد برابر ۰/۰۰۰۹ درصد در مورد هرپس سیمپلکس تیپ I بود و در مقایسه با گروه کنترل غلظت آن ۰/۰۰۰۸ درصد برای هرپس ویروس تیپ II گزارش شد. این مطالعات همچنین نشان داده است که در غلظت های بیشتر از ۰/۰۰۳ درصد روغن درخت چای عیارهای هرپس ویروس تیپ I را تا ۹۸/۲ درصد و هرپس ویروس I را تا ۹۳ درصد کاهش می دهد. علاوه بر این، با بکار بردن روغن درخت چای در مراحل مختلف در چرخه تکثیر ویروس، روغن درخت چای دارای اثرات شگرف بر روی ویروس آزاد (ویروس قبل از اتصال به سلولها) است، با وجود این هنگامی که روغن درخت چای در طی زمان جذب به کار برده شود، کاهش خفیفی در تشکیل پلاک نیز دیده می شود (۱۳۲). وی در مطالعه دیگری فعالیت های ۱۲ روغن گیاهی از جمله روغن درخت چای از نظر فعالیت علیه هرپس ویروس I در سلولهای Vero<sup>۴۰</sup> ارزیابی کرد (۱۱۰). مجدداً، در این مطالعه نشان داده شد که روغن درخت چای بیشترین اثرات ضد ویروسی خود را بر ویروس آزاد اعمال می کند، و روغن ۱ درصد تشکیل پلاک را به طور کامل مهار می کند و روغن درخت چای ۰/۱ تشکیل پلاک را تا تقریباً ۱۰ درصد مهار می کند. درمان اولیه سلولهای Vero پیش از اضافه کردن درمان بعد از اضافه کردن روغن درخت چای ۰/۱ درصد بعد از جذب ویروس تغییر قابل توجهی در تشکیل پلاک نخواهد داشت. برخی از فعالیت های آن علیه باکتریوفازها نیز گزارش شده است، ۵۰ درصد روغن درخت چای در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۲۴ ساعت باعث کاهش پلاک های باکتریوفازهای SA و T7 تشکیل شده بر روی کشت خالص استافیلوکوکوس آرنوس و اشیریشیا کلی می گردد (۴۱). نتایج این مطالعات نشان می دهد که روغن درخت چای ممکن است علیه ویروس های غشاء دار و فاقد کپسول موثر باشد، اما تعداد ویروس های که مورد ارزیابی قرار گرفته است تا کنون بسیار محدود بوده است.

#### \* فعالیت ضد تک یاخته ای

دو مقاله منتشر شده در این خصوص نشان می دهد که روغن درخت چای دارای فعالیت ضد تک یاخته ای است. روغن درخت چای باعث کاهش ۵۰ درصدی رشد (در مقایسه با گروه کنترل) لیشما نیا ماژور و تریپانوزوما بروسه ای به ترتیب در غلظت های ۴۰۳ میلی گرم به ازای هر میلی لیتر و ۰/۵ میلی گرم به ازای هر میلی لیتر می گردد (۱۰۹). تحقیقات بیشتر نشان داد که *terpinen-4-ol* نقش قابل توجهی در فعالیت ضد تک یاخته ای آن دارد. در مطالعه ای دیگر، روغن درخت چای به میزان ۳۰۰ mg/ml تمام سلولهای تریکوکوناس و اژینالیس را از بین می برد (۱۵۱). همچنین شواهد روایی در محیط بدن نشان می دهد که روغن درخت چای ممکن است در درمان عفونت های تریکوکوناس و اژینالیس موثر است (۱۲۰).

40.Schnitzler et al.

41.HSV

<sup>۴۰</sup> دودمانی از سلولها هستند که اولین بار از سلولهای اپی تلیال کلیه میمون سبز آفریقایی استخراج شدند و برای کشت سلولی استفاده می شوند. مترجم

## اجرای ضد باکتریایی روغن درخت چای

امروزه توجه شایانی به روغن درخت چای برای شناسایی ترکیب ضد میکروب آن معطوف شده است. اندیکاسیون اولیه ضریب RW نشان می دهد که بیشتر *terpinen-4-ol* و *γ-terpinen* در این امر دخیل هستند (۱۲۱). اطلاعات موجود امروزی با توجه به MIC و MBC و MFC که به طور کلی مشابه هستند یا اندکی کمتر از میزان مقایر بدست آمده برای روغن درخت چای است این امر ثابت می کند که این دو ترکیب به طوری اساسی دارای فعالیت های ضد باکتریایی و ضد قارچی این روغن هستند ، (۳۶،۷۱،۴۸،۴۲،۳۶) ، با وجود این ، *γ-terpinen* بخش قابل توجهی از روغن را تشکیل نمی دهد . ترکیبات دیگر روغن درخت چای که MIC مشابه یا پائین تر از این دو ترکیب *terpinen-4-ol* و *γ-terpinen* دارند عبارتند از *α-pinene* و *β-pinene* ، اما مشابه ترکیب *α-terpineol* این ترکیبات تنها در مقادیر نسبتا کم در ترکیب روغن چای وجود دارند. نتیجه ارزیابی و آزمایشات ترکیبات باقیمانده در روغن درخت چای نشان داده است که بیشتر آنها حداقل دارای درجاتی از فعالیت ضد میکروبی هستند که به نظر می رسد این امر با حضور گروههای عملکردی مانند الکل ها و حلالیت این ترکیبات در غشاءهای بیولوژیک مرتبط باشد (۶۳،۱۳۸). از آنجائیکه برخی از ترکیبات روغن درخت چای ممکن است فعالیت کمتری داشته باشد، اما هیچ کدام از آنها غیر فعال در نظر گرفته نمی شوند. علاوه بر این مقالات روش شناسی نشان می دهند که اینها دارای یک تاثیر مشخص بر روی نتایج آزمایشات می باشند. این احتمال وجود دارد که ترکیبات روغن درخت چای دارای اثرات و تداخلات سنیرژیسمی یا آنتا گونیستی در محیط آزمایشگاهی باشند که قابل شناسایی است (۴۸)، اما رابطه مشخصی در این خصوص گزارش نشده است. این احتمال نیز وجود دارد که روغن درخت چای دارای اثرات سنیرژیست با سایر روغن های ضروری مانند اسطوخودوس و ترکیبات سایر روغن های ضروری مانند *β-triketones* از روغن درخت مانوکا<sup>۴۱</sup> (مانوکا نام گونه ای از درخت چای است که دارای برگ های بد بو است و در نیوزیلند و جزایر تاسمانی وجود دارد. مترجم) باشد که باید تحت بررسی قرار گیرد (۴۳،۴۴) با توجه به اینکه ترکیبات متعدد روغن درخت چای، وسعت این چنین اثراتی بسیار زیاد است و تعیین این اثرات نیاز به تحقیقات بیشتر برای بررسی اینگونه پرسش ها دارد.

## \* مقاومت به روغن درخت چای

پرسش اساسی این است که مقاومت حقیقی در مقابل روغن درخت چای می تواند در آزمایشگاه القاء شود یا ممکن است به صورت خودبخودی<sup>۴۲</sup> در محیط بدن رخ دهد آنچه مسلم است تا کنون به طور سیستمیک این امر مورد بررسی قرار نگرفته است. علیرغم استفاده از روغن درخت چای از ۱۹۲۰ تا کنون مقاومت کلینیکی نسبت به روغن درخت چای گزارش نشده است، تنها گزارش کوتاهی در مورد القای مقاومت استافیلوکوکوس آرنوس در برابر روغن درخت چای در آزمایشگاه وجود دارد (۱۱۴). تماس مرحله به مرحله<sup>۴۳</sup> پنج جدایه MRSA با افزایش غلظت روغن درخت چای نشان داد که سه جدایه دارای MIC برابر ۱% است و هر دو جدایه دیگر به ترتیب دارای MIC برابر ۲% و ۱۶% در برابر روغن درخت چای بودند. تمام جدایه ها MIC اولیه برابر با ۰،۲۵% نشان دادند. همچنین یک گزارش وجود دارد که حاکی از جهش های حفاظتی<sup>۴۴</sup> سویه های اشیشاکلی در اپرون ژن *mar*<sup>۴۵</sup> و مقاومت چند گانه آنتی بیوتیکی می باشد که تحت عنوان جهش های ژن *mar* نامیده می شود و ممکن است کاهش حساسیت را نسبت به روغن درخت چای دهد (۶۶).

تغییرات کوچک<sup>۴۱</sup> جدایه های استافیلوکوکوس آرنوس نسبت به روغن درخت چای و حساسیت *γ-terpinen* نیز با کاهش حساسیت این باکتری در برابر پاک کننده های خانگی همراه بوده است (۵۳). با وجود این ، در این دو مطالعه اخیر تغییرات در حساسیت مرزی بوده است و شواهدی قوی برای مقاومت تلقی نمی شوند. در مورد قارچ ها ، تلاش برای القای مقاومت در برابر روغن درخت چای در دو جدایه ی کلینیکی کاندیدا آلبیکنس ناموفق ماند و جدایه ها نتوانستند در روغن درخت چای ۲% (vol/vol) بعد از پاساژ سریالی در افزایش غلظت روغن درخت چای رشد کنند. مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های مرسوم برای تاثیر حساسیت در برابر روغن درخت چای نشان نداده است و این حاکی از آن است که مقاومت متقاطع روی نداده است. برای مثال ، جدایه های استافیلوکوکوس آرنوس (۳۱،۵۸) ،

41. Manuka

42.spontaneously

43. stepwise

44.Harboring

<sup>۴۵</sup> . یک سری ژن روی کروموزوم های باکتری های روده ای مانند اشیشاکلی،سامونلا،شیگلا و سایر باکتری های گرم منفی روده ای هستند که باعث مقاومت و زنده ماندن سلول در برابر آنتی بیوتیک ها و شرایط توکسیک محیطی می گردد. مترجم

46.Minor change

کاندیدا آلیکس و کاندیدا گلابراتا (۱۴۸)، پاستورلا آئروژینوزا<sup>۴۷</sup> (۱۰۶) و انتروکوکوس فاسیوم<sup>۴۸</sup> (۱۰۶، ۱۱۵) در آزمایشگاه در برابر روغن درخت چای حساس بودند و نتایج شبیه جدایه های غیر مقاوم بود. به طور کلی، این مطالعات نشان می دهد که با توجه به داده های اندک موجود شواهد اندکی برای رخدادهای مقاومت روغن درخت چای در آینده، در آزمایشگاه و یا در بدن وجود دارد. احتمالاً ماهیت چند ترکیبی روغن درخت چای ممکن است پتانسیل آن را برای مقاومت خود بخودی کاهش دهد، برای غلبه بر عملکرد ضد باکتریایی هر کدام از ترکیبات روغن درخت چای گردد شبیه سازی جهش های احتمالی چند گانه ممکن است مورد نیاز باشد. علاوه بر این، از آنجائیکه روغن درخت چای بر غشاءهای سلولی تأثیر دارد، به نظر می رسد خواص و عملکرد چند گانه غشای سلولی را مشابه با موارد آفت کش های فعال بر غشاء تحت تأثیر قرار می دهد. یعنی این که اهداف و تعدد برای سازگاری جهت غلبه بر اثرات این روغن لازم است. مقالات درباره مقاومت بالقوه در صورتی که روغن درخت چای به طور بسیار گسترده مورد استفاده بیشتر قرار گیرد خصوصاً علیه ارگانسیم های مقاوم به آنتی بیوتیک استفاده شود، بسیار دارای اهمیت خواهد بود.

#### \* عملکرد کلینیکی

به موازات تعیین خصوصیات فعالیت ضد باکتریایی روغن درخت چای در آزمایشگاه، عملکرد کلینیکی این روغن نیز سوژه ای برای تحقیقات بوده است و مطالعات اولیه تلاش در تعیین عملکرد کلینیکی روغن درخت چای داشتند (۱۵۲، ۱۲۰، ۶۰) که امروزه بر اساس استاندارد های روز از نظر علمی فاقد ارزش بود و لذا در مورد آن بیشتر از این صحبت نمی کنیم. داده های برخی از تحقیقات کلینیکی اخیر در جدول ۵ بیان شده است. یکی از اولین مطالعات کلینیکی جدی<sup>۴۹</sup> به مقایسه کارایی روغن چای ۵٪ رادر درمان آکنه و با بنزیل پراکسید از ۵٪ پرداخته است (۱۴). این مطالعه نشان داده است که هر دوی این درمانها تا حدی التهاب ضایعات را کاهش دادند، با وجود این بنزیل پراکسید از به طور مشخصی از روغن درخت چای بهتر بوده است. گروه بنزیل پراکسید حالت روغنی کمتری نسبت به گروه روغن درخت چای داشته اند، این در حالی است که گروه روغن درخت چای حالت پوسته پوسته شدن<sup>۵۰</sup>، خارش<sup>۵۱</sup> و خشکی کمتری نشان دادند. و به طور مشخص اثرات جانبی کلی کمتری در گروه روغن درخت چای (۲۷ بیمار از ۶ بیمار نسبت به گروه بنزیل پراکسید از (۵۰ نفر از ۶۰ نفر) گزارش شد. کارایی روغن درخت چای در کاربردهای دندانپزشکی نیز ارزیابی شده است. دریک ارزیابی از دهان شویه ۲٪ و دوماه فعال دیگر بر روی فلور دهان ۴۰ نفر داوطلب نشان داده شد که استفاده یک بار در روز روغن درخت چای به مدت ۷ روز می تواند تعداد استرپتوکوکوس های موتانت<sup>۵۲</sup> و تعداد کلی باکتریهای دهانی در مقایسه با درمان دارونما کاهش دهد. این داده ها همچنین نشان می دهد که این کاهش باکتری به مدت ۲ هفته پس از استفاده از توقف دهان شویه ادامه دارد (۶۴). در مطالعه ای دیگر مقایسه دهان شویه های حاوی تقریباً ۳۴٪ روغن درخت چای، ۱٪ درصد کلرگزیدین، یا دارونما بر روی تشکیل پلاک و بقای<sup>۵۳</sup> آن بر روی ۸ نفر داوطلب نشان داد که پس از درمان با روغن درخت چای هم اندکس پلاک و بقای آن تفاوتی با افرادی که دهان شویه دارونما در هر روز نداشت، و این در حالی بود که گروه دهان شویه کلرگزیدین به طور مشخص با افرادی که در گروه دارونما وجود داشتند در تمام روز ها فرق داشت (۹). در پایان یک مطالعه به مقایسه ژل ۲/۵ درصد روغن درخت چای با ژل کلر هگزیدین ۲٪ درصد و ژل دارنما نشان داد که با وجودی که ژل روغن درخت چای به طور قابل توجه اندکس لته ای<sup>۵۴</sup> و مقایر اندکس خونریزی پاپیلاری را کاهش می دهد، اما میزان پلاک آنها در حقیقت افزایش می یابد (۱۳۹). این مطالعات نشان داد که با وجودی که روغن درخت چای ممکن است باعث کاهش در سطوح باکتریهای دهانی می شود، اما ضرورتاً به نظر نمی رسد<sup>۵۵</sup> که قادر به کاهش سطح پلاک باشد، با وجود این روغن درخت چای ممکن در درمان ژنژیویت نقش داشته باشد و همچنین برخی شواهد اولیه<sup>۵۶</sup> نشان می دهد که روغن درخت چای سطوح چندین ترکیب مربوط به بوی بد<sup>۵۷</sup> را کاهش می دهد.

- 47.P.aeruginosa
- 48. Enterococcus faecium
- 49. Rigorous
- 50. Scaling
- 51. Pruritis
- 52. Mutans streptococci
- 53. Vitality
- 54. Gingival
- 55. Equate
- 56. Preliminary
- 57. Halitosis

دو مطالعه کارایی روغن درخت چای برای ناقلان<sup>۸</sup> MRSA را ارزیابی کردند. در این تحقیقات تاثیر پماد بینی ۴٪، روغن درخت چای و شامپو شوینده بدن با ۵٪ روغن درخت چای با درمانهای مرسوم با پماد بینی حاوی آنتی بیوتیک mupirocin و شوینده بدن حاوی آنتی بیوتیک وسیع الطیف تری کلوزان<sup>۹</sup> در یک مطالعه تجربی<sup>۱۰</sup> کوچک مورد مقایسه قرار گرفتند (۲۸). از ۱۵ بیمار که درمان مرسوم را دریافت کردند ۲۰ نفر پاک شد و ۸ نفر در پایان درمان کلونیزه باقی ماندند، در گروه روغن درخت چای از ۱۵، ۵ نفر پاک شدند و ۳ نفر کلونیزه ماندند. سایر بیماران درمان را کامل نکردند. تفاوت در میزان پاک سازی از نظر آماری قابل توجه نبود که احتمالاً به خاطر تعداد اندک بیماران بوده است. شواهد قویتری دال بر کارایی روغن درخت چای در ناقلان عاری از کلونیزه MRSA از یک مطالعه که اخیراً بر روی ۲۳۶ بیمار به طور تصادفی برای دریافت استاندارد با رژیم های درمانی روغن درخت چای انجام شد به دست آمده است (۵۶). این رژیم استاندارد شامل ۲٪ پماد بینی mupirocin که سه بار در روز به کار برده می شد، صابون گلوکونات کلرگزیدین ۴٪ است که حداقل یک بار در روز باید استفاده شود و کرم سولفادیازین نقره ۱٪ است که برای مشکلات پوست، زخم و زخم های پا یک بار در روز و تمام اینها به مدت ۵ روز استفاده می شوند. رژیم روغن درخت چای شامل کرم بینی ۱۰٪ روغن درخت چای سه بار در روز، شامپو بدن روغن درخت چای ۵٪ حداقل یک بار در روز و کرم روغن درخت چای ۱۰٪ برای مشکلات پوستی زخمها و زخمهای پا یک بار در روز به مدت ۵ روز است. کرم ۱۰٪ روغن درخت چای را می توان به چای شامپو بدن استفاده کرد. نمونه گیری برای پیگیری درمان در روزهای ۲ و ۱۴ پس از درمان بجز در ۱۲ بیمار که برنامه پیگیری درمان را رها کردند، انجام شد. ارزیابی ۲۲۴ بیمار باقیمانده تفاوت مشخصی بین رژیمهای درمانی نشان نداد، در رژیم درمانی استاندارد ۴۹ درصد پاک شدند در حالیکه ۱ بیمار در بیماران گروه روغن درخت چای ۴۱٪ پاک شدند.

سالیان متمادی تمایل ویژه ای برای استفاده از روغن درخت چای برای فرمولاسیون مایع دستشویی برای استفاده در بیمارستان با ایستگاههای پرستاری بود. آنچه مسلم است شستشوی دست یکی از راههای موثر کنترل عفونت است و فقدان ضرورت<sup>۱۱</sup> شستن دست ها با افزایش میزان عفونت های بیمارستانی<sup>۱۲</sup> همراه بوده است. فواید استفاده از روغن درخت چای برای فرمولاسیون روغن درخت چای از جمله اثرات آنتی سبتیک آن و افزایش ضرورت شستشوی دست است. در مطالعه ای که اخیراً با استفاده از تعدادی داوطلب انجام شده است نشان داده شد که محلول حاوی ۵٪ روغن درخت چای در آب و ۱۰٪ الکل یا یک محلول ۵٪ روغن درخت چای در آب به طور قابل توجه بهتر از صابون مایع<sup>۱۳</sup> است، در حالیکه یک محلول شستشوی دست حاوی ۵ درصد روغن درخت چای اینگونه نیست.

گزارشات موردی<sup>۱۴</sup> استفاده از روغن درخت چای نیز منتشر شده است. در یک گزارش یک خانم در یک دوره ۵ روزه خود درمانی بعد از تشخیص واژنوز باکتریایی با وسیله داخل واژنی<sup>۱۵</sup> آغشته به روغن درخت چای درمان را با موفقیت پشت سر گذارند (۱۹). در گزارش دوم، یک ترکیب از عصاره گیاهی که جزء اصلی آن روغن درخت چای بوده است به صورت زیر جلدی به درون استخوان بخش پائین درشت نی برای درمان عفونت MRSA تزیق شده است که پس از آن انجام این عمل مشکل فرد بر طرف شد (۱۲۶).

امروزه محلول روغن مشابهی برای کمک به بهبود زخم های بدخیم و بد بو<sup>۱۶</sup> به کار می رود (۱۵۴). در مورد عفونت های قارچی روغن درخت چای از نظر کیلینیکی برای درمان کچلی ناخن<sup>۱۷</sup> (۱۴۳، ۲۶) کچلی پا<sup>۱۸</sup>، شوره سر<sup>۱۹</sup> و کاندیدیاز دهانی<sup>۲۰</sup> (۹۲، ۱۴۹) ارزیابی شده است. اگرچه پتانسیل های بیشتری برای روغن درخت چای وجود دارد و برای درمان کاندیدیاز واژنی نیز می توان از آن استفاده کرد. اما داده های کلینیکی هنوز این خصوص وجود ندارد. با وجود این، نتایج بدست آمده از یک مدل حیوانی (موش صحرای) مبتلا به کاندیدیاز واژنی استفاده از روغن درخت چای را برای درمان این عفونت تأیید می کند (۱۱۱). در اولین آزمایش درمان کچلی ناخن که با روغن درخت چای یا کلوتریمازول صورت گرفت (۲۶) ۶۰٪ بیماران با روغن درخت چای و ۶۱ بیمار با

- 
- 58. Carriage
  - 59. Triclosan
  - 60. Pilot
  - 61. Compliance
  - 62. Nosocomial
  - 63. Soft soap
  - 64. Occasional
  - 65. Pessaries
  - 66. Malodorous
  - 67. Onychomycosis
  - 68. Tinea pedis
  - 69. Dandruff
  - 70. Oral candidiasis

کلوتریمازول ۱٪ بهبودی نسبی یا کامل یافتند. در پایان تفاوت آماری قابل توجهی بین دو گروه درمانی برای هر کدام از پارامترها مشاهده نشد. در دومین آزمایش تجربی کچلی ناخن (۱۴۳) دو کرم را بررسی کرد که یکی حاوی ۵٪ روغن درخت چای به تنهایی بود و دیگری حاوی ۵٪ روغن درخت و ۱۲٪ بوتافین<sup>۷۱</sup> بود که هر دو، سه با در رو به مدت ۸ دقیقه استفاده شدند. میزان درمان کلی در بیمارانی که با روغن ۵٪ به تنهایی صفر درصد و در بیمارانی که با بوتافین و روغن درخت چای درمان شدند ۸۰٪ بوده است و متأسفانه در این تحقیق بیوتافین به تنهایی ارزیابی نشد است. این مشاهده نشان داد که روغن درخت چای ممکن است به عنوان درمان کمکی برای کچلی ناخن مفید باشد. این تحقیق توسط Klimmek و همکاران انجام شد (۹۵). با وجود این، از آنجائیکه کچلی ناخن به طور گسترده ای به درمانهای موضعی از هر نوع پاسخ نمی دهد، انتظار میزان بالای درمان نیز نمی رود.

تاثیر روغن درخت چای در درمان کچلی پا نیز در دو آزمایش تجربی ارزیابی شده است. در آزمایش تجربی اول بیماران با روغن درخت چای ۱۰ درصد در کرم sorbolene، ۱ درصد تولنافتات یا صرفاً دارونما (sorbolene) درمان شدند (۱۴۵). در پایان درمان، در بیماران درمان شده با روغن درخت چای درمان قارچی و میزان بهبود علایم بالینی ۳۰٪ و ۶۵٪ به ترتیب گزارش شده است. این در حالی بود که میزان درمان قارچی در بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند ۲۱ و در بیماران که تولنافتات دریافت کرده بودند ۸۵٪ گزارش شده بود. به طور مشابه، بهبود بالینی ۴۱ درصد در بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند و ۶۸٪ بیمارانی که تولنافتات دریافت کردند، مشاهده شد. در آزمایش تجربی دوم کچلی پا، کارایی محلولهای ۲۵٪ و ۵۰٪ روغن درخت چای در اتانول و پلی اتین گلیکول با درمان با دارونما مقایسه شد (۳۱). پاسخ های بالینی قابل توجه در ۲۷٪ و ۶۸٪ بیمارانی که در گروههای درمانی ۲۵٪ و ۵۰٪ روغن درخت چای بودند، به ترتیب مشاهده گردید و در مقام مقایسه بیماران گروه دارونما ۳۹ درصد پاسخ بالینی داشتند.

همچنین، درمان قارچی در گروههای درمانی ۲۵٪ و ۵۰٪ روغن درخت چای به ترتیب ۵۵٪ و ۶۴٪ و در گروه دارونما ۳۱٪ گزارش شد، التهاب پوستی در یک بیمار در گروه ۲۵٪ روغن درخت چای و سه بیمار ۵۰٪ گروه روغن درخت چای رخ داد. این امر باعث شد تا توصیه شود که روغن درخت چای ۲۵٪ به عنوان یک درمان جایگزین برای کچلی پا مطرح شود، زیرا عوارض جانبی کمتری را ایجاد می کند و از طرفی به اندازه روغن درخت چای ۵۰٪ نیز موثر است. این مطالعات اهمیت فرمولاسیون محصول روغن درخت چای را هنگامی که در محیط بدن تحقیق انجام می شود نشان می دهد، زیرا احتمال دارد حاملی<sup>۷۲</sup> که در تحقیق تجربی ابتدایی انجام شد، به طور مشخصی فعالیت ضد قارچی این روغن را کاهش دهد.

ارزیابی های شامپو ۵٪ روغن درخت چای برای شوره خفیف تا متوسط بهبود قابل توجهی را در میزان ضایعات ناحیه سر فرد، میزان کل ناحیه درگیر، میزان شدت کلی و میزان خارش و چربی در بیمار در مقایسه با دارونما نشان می دهد. به طور کلی، روغن درخت چای ۵٪ قابلیت تحمل خوبی دارد و به نظر می رسد که در درمان شوره خفیف تا متوسط موثر است. در تحقیقی دیگر روغن درخت چای به عنوان دهان شویه در درمان کاندیدیاز حلقی - دهانی<sup>۷۳</sup> در ۱۳ نفر بیمار مبتلا به مثبت که درمان ۱۴ روزه فلوکونازول دهانی در آنها با شکست روبرو شده بود، تحت درمان محلول روغن درخت چای با پایه الکل به مدت حداکثر ۲۸ روز قرار گرفتند. پس از درمان، از ۱۲ بیمار ارزیابی شده، ۲ نفر درمان شدند و ۶ نفر بهبود یافتند و در ۴ نفر درمان موثر واقع نشد و ۱ نفر بدتر<sup>۷۴</sup> شد.

به طور کلی ۸ بیمار پاسخ کلینیکی داشتند و هفت نفر پاسخ قارچی داشتند. در تحقیقی دیگر محلول روغن درخت چای مشابه با محلول روغن درخت چای بدون الکل مقایسه شد (۱۴۹). بیمارانی که محلول روغن درخت چای با پایه الکی استفاده کردند، ۲ نفر درمان شدند، ۶ نفر بهبود یافتند و ۴ نفر تغییر نکردند و ۱ نفر بدتر شد و در بیمارانی که محلول روغنی درخت چای عاری از الکل را استفاده کردند، ۵ نفر درمان شدند، ۲ نفر بهبود یافتند و ۲ نفر بدون تغییر ماندند و ۱ نفر بدتر شد. ۳ بیمار نیز از ادامه پیگیری درمان سر باز زدند و به عنوان افرادی که پاسخ به درمان ندادند، تلقی شدند.

دلایل لازم برای تایید فعالیت ضد ویروسی روغن درخت چای در بدن از یک تحقیق نشات می گیرد که در آن به مقایسه درمان راجعه هرپس لبیالیس<sup>۷۵</sup> یا زخم سرد<sup>۷۶</sup> با ژل روغن درخت چای ۶٪ و ژل دارونما پرداخته است. مقایسه دو گروه بیماران (در هر کدام از گروهها ۹ بیمار وجود داشت) در انتهای تحقیق نشان داد که اپی تلیال سازی مجدد در گروه روغن درخت چای بعد از ۹ روز و در گروه دارونما طی ۱۲/۵ روز رخ داد. سایر موارد

- 71. Butenafine
- 72. Vehicle
- 73. Oropharyngeal
- 74. Deteriorated
- 75. Herpes labialis
- 76. Cold sore

ارزیابی شده، مانند زمان مثبت شدن ویروسی یا روش PCR، عیارهای ویروسی و زمان تشکیل دلمه<sup>۷۷</sup> تفاوت بارزی نداشتند، که احتمالاً به خاطر تعداد اندک بیماران بوده است. نکته قابل توجه این است که وقتی روغن درخت چای از نظر کارایی حفاظتی اش در یک مدل موش مبتلا به هرپس تناسلی با ویروسی هرپس تیپ II یا HSV-2 مورد بررسی قرار گرفت درمان به خوبی جواب نداد (۲۱). بالعکس، ترکیب cineole - ۱/۸ موجود در روغن درخت چای به خوبی عمل کرد و ۷ حیوان را از ۱۶ حیوان از بیماری محافظت کرد.

محدودیت هایی در مطالعات کلینیکی که در بالا ذکر شد وجود دارد. در تعدادی از آنها شرکت کننده اندک هستند، لذا نمی توان آنالیز آماری انجام داد و تفاوت ها به سطح قابل توجه نمی رسند. بسیاری از مطالعات نتایج مبهم یا دو پهلو<sup>۷۸</sup> دارند. از این مطالعات مواردی که تعداد زیادی بیمار داشتند، گزارشات اندکی فواصل اطمینان ۹۵% یا مقادیر احتمال نسبی<sup>۷۹</sup> را گزارش کرده است و این در حالی است که در این مطالعات کارایی، روغن درخت چای را با یک دارونما مقایسه کردند، و بسیاری از این تحقیقات روغن درخت چای را با درمان های مرسوم یا رژیم درمانی مقایسه نکردند و همچنین محدود بودن نتایج می تواند کارایی روغن درخت چای را مورد تردید قرار دهد (۱۳۱، ۱۳۰، ۳۰، ۱۴). این مطالعات، در حالیکه شاید به عنوان دوسویه کور<sup>۸۰</sup> انجام شدند، از لحاظ علمی تنها یک سویه کور هستند و این ایده آل نیست. شاید نکته مهمتر این است که مطالعات اندکی به طور مستقل انجام شده است. بنابراین، با وجود این که داده ها نشان می دهد که روغن درخت چای دارای پتانسیل درمانی است، اما نیاز به تحقیقات تایید کننده دارد. علاوه بر این، عوامل مانند غلظت نهایی روغن درخت چای، فرمول محصول و طول و تکرار درمان بدون شک در کارایی کلینیکی آن تاثیر دارند و این عوامل باید در مطالعات آینده مدنظر باشند. مقرون به صرفه بودن هر درمان بالقوه با روغن درخت چای نیز باید مدنظر باشد.

---

77.Crust

78.Equivocal

79.Relative risk value

80.Double blinded



TABLE 5. Summary of clinical studies using TTO

Study population	Study type	Treatment groups (no. of evaluable patients)	Administration of treatment	Outcomes	Adverse events	Reference
124 patients with mild to moderate acne	RCT <sup>a</sup> , investigator blinded <sup>b</sup>	5% TTO gel (58), 5% benzoyl peroxide (61)	3 mo	Both significantly reduced inflamed lesions ( $P < 0.001$ ) but BP better than TTO ( $P < 0.05$ ); BP better at reducing oiliness ( $P < 0.02$ ); less scaling ( $P < 0.02$ ), pruritis ( $P < 0.05$ ), dryness ( $P < 0.001$ ) with TTO; treatments equivalent for noninflamed lesions, erythema	27 (44%) in TTO group, 50 (79%) in BP group (e.g., dryness, stinging, burning, redness); significantly fewer events in TTO group ( $P < 0.001$ )	14
18 patients with recurrent herpes labialis (cold sores)	RCT, investigator blinded <sup>b</sup>	6% TTO gel (9), placebo gel (9)	5 times daily	Median time to reepithelialization of 9 days for TTO vs 12.5 days for placebo (not significant)	1 in TTO group (event not stated)	30
126 patients with mild to moderate dandruff	RCT, investigator blinded <sup>b</sup>	5% TTO shampoo (63), placebo shampoo (62)	Daily for 4 wk	Whole scalp lesion score significantly improved in TTO group (41.2%) compared to placebo group (11.2%) ( $P < 0.001$ )	3 (5%) in TTO group, 8 (13%) in placebo group (e.g., mild burning, stinging, itching)	130
30 hospital inpatients colonized or infected with MRSA	Randomized, controlled pilot study	4% TTO nasal ointment + 5% TTO body wash (15), 2% mupirocin nasal ointment + Triclosan body wash (15)	Frequency not stated, minimum of 3 days	For TTO, 33% cleared, 20% chronic, 47% incomplete; for routine treatment, 3% cleared, 53% chronic, 33% incomplete (no significant differences)	With TTO nasal ointment (no, not stated), mild swelling of nasal mucosa to acute burning	28
236 hospital patients colonized with MRSA	RCT	10% TTO cream + 5% TTO body wash (110), 2% mupirocin nasal ointment + 4% Triclosan body wash + 1% silver sulfadiazine cream (114)	Once daily for 5 days	For TTO, 41% cleared; for routine treatment, 49% cleared; treatment regimens did not differ significantly ( $P = 0.0286$ ); mupirocin significantly better than TTO at clearing nasal carriage ( $P = 0.0001$ )	None	56
117 patients with culture-positive onychomycosis	RCT, double blind	100% TTO (64), 1% clotrimazole (53)	Twice daily for 6 mo	Full or partial resolution for 60% of TTO and 61% of clotrimazole patients after 6 months of therapy (not significant; $P > 0.05$ )	5 (7.8%) in TTO group, 3 (5.7%) in clotrimazole group (erythema, irritation, edema)	26
60 outpatients with a clinical diagnosis of onychomycosis	RCT, double blind	2% butenafine hydrochloride with 5% TTO cream (40), 5% TTO cream (20)	3 times daily for 8 wk	Cure in 80% of butenafine/TTO group and 0% of TTO group ( $P < 0.0001$ )	4 (10%) in butenafine/TTO group (mild inflammation)	143
13 patients with AIDS and fluconazole-refractory oral candidiasis	Case series	Melaleuca oral solution (15 ml) (12)	4 times daily for 2–4 wk	Clinical response rate of 67% after 4 weeks (cure in 2 patients, improvement in 6 patients, no response in 4 patients, 1 deterioration)	None	92
27 patients with AIDS and fluconazole-refractory oral candidiasis	Open-label trial	Melaleuca oral solution (15 ml) (12), alcohol-free melaleuca oral solution (5 ml) <sup>c</sup> (13)	4 times daily for 2–4 wk	Micrological and clinical response in 58% (alcohol-based solution) and 54% (alcohol-free solution) of patients after 4 wk	8 (66.7%) in alcohol-based solution group, 2 (15.4%) in alcohol-free solution group (mild to moderate burning)	149
121 patients with clinically diagnosed tinea pedis	RCT, double blind	10% TTO in sorbolene (37), 1% tolnaftate (33), placebo (sorbolene) (34)	Twice daily for 4 wk	Myco logical cure and clinical improvement in 46% (placebo), 22% (TTO), and 9% (placebo) of patients; tolnaftate significantly better than placebo ( $P = 0.003$ ) but not TTO ( $P = 0.59$ ); TTO not different from placebo ( $P = 0.3$ )	None	145
137 patients with culture-positive tinea pedis	RCT, double blind	25% TTO (36), 50% TTO (38), placebo (46)	Twice daily for 4 wk	Effective cure in 48% (25% TTO), 50% (50% TTO), and 13% (placebo) of patients; TTO significantly better than placebo ( $P < 0.0005$ )	1 (2.8%) in 25% TTO group, 3 (7.9%) in 50% TTO group (moderate to severe dermatitis)	131

<sup>a</sup> RCT, randomized controlled trial.

<sup>b</sup> The distinctive odor of TTO was stated as preventing patient blinding.

<sup>c</sup> The alcohol-free solution was more concentrated, and thus a smaller volume was used.

## \* فعالیت ضد التهابی

مطالعات متعددی که اخیراً انجام شده است شواهد روایی رادر مورد فعالیت ضد التهابی روغن درخت چای تایید می کنند. تحقیقات آزمایشگاهی طی دهه گذشته نشان می دهد که روغن درخت چای پاسخ های ایمنی زیادی را چه در آزمایشگاه و چه در بدن تحت تاثیر قرار می دهد. برای مثال، ترکیبات محلول در آب روغن درخت چای می تواند تولید لیپوپلی ساکارید ها و القاء کننده واسطه های التهابی مانند TNF $\alpha$ ، IL-1 و IL10 را توسط مونوسیت های خون محیطی تا تقریباً ۵۰٪ و پروستاگلندین تا ۳۰ درصد پس از ۴۰ ساعت کاهش دهد. روغن درخت چای نشان می دهد که بخش محلول در آب از جمله *terpinen-4-ol*،  $\alpha$ -terpineol و *cineole* -1/۸ به عنوان ترکیبات اصلی آن هستند، اما تنها *terpinen-4-ol* می تواند تولید TNF $\alpha$ ، IL-1B، IL8، IL10 و PGE2 را به وسیله مونوسیت های فعال شده با لیپو ساکارید کاهش دهد. بخش محلول در آب روغن درخت چای *terpinen-4-ol* و *a-terpineol* نیز تولید آنزیم سوپراکسیداز به وسیله تحریک آگونیست های مونوسیت های اما نه نوتروفیل ها، سرکوب می کند (۲۲).

در مقابل، تحقیقی مشابه نشان داد که روغن درخت چای تولید گونه های اکسیژن واکنشی را از طریق نوتروفیل ها و مونوسیت های تحریک شده کاهش می دهد و نیز تولید گونه های اکسیژن فعال را به وسیله نوتروفیل ها و مونوسیت های غیر اولیه<sup>۸۱</sup> تحریک می کنند (۲۹). روغن درخت چای نمی تواند القاء واکنش اتصالی نوتروفیل ها را در اثر تحریک TNF $\alpha$  (۲) و نیز القاء فراخوانی نوتروفیل ها را به درون حفره های صفاقی موش توسط کازئین<sup>۸۲</sup> سرکوب کند (۱). این مطالعات مکانیسم های اختصاصی که روغن درخت چای می تواند در محیط بدن با کاهش پاسخ التهابی طبیعی ایجاد کند را شناسایی کرده است. در محیط بدن، استفاده موضعی از روغن درخت چای ادم<sup>۸۳</sup> ناشی از فاز وایران<sup>۸۴</sup> پاسخ افزایش حساسیت تماسی را در موش تعدیل می کند (۲۳). همچنین باعث ادم در پوست موش غیر حساس یا پاسخ ادماتوز را در برابر تماس با اشعه فرابنفش نوع B<sup>۸۵</sup> ایجاد نمی کند. این فعالیت به طور اولیه نسبت به *terpinen-4-ol*،  $\alpha$ -terpineol مربوط است. هنگامی که تاثیر روغن درخت چای بر واکنش های ازدیاد حساسیت از جمله تخریب سلولهای مست سل<sup>۸۶</sup> در موش بررسی شد، روغن درخت چای و *terpinen-4-ol* بعد از تزریق هیستامین ادم القایی پوست در اثر هیستامین را کاهش دادند و روغن درخت چای به طور مشخص تورم القایی در اثر تزریق داخل پوستی ترکیب ۸۰/۴۸<sup>۸۷</sup> را کاهش می دهد (۲۴). مطالعات انسانی بر روی کهیر<sup>۸۸</sup> و فلیر<sup>۸۹</sup> (منطقه قرمز و منتشر پوست، واقع در اطراف محل مالیدن عامل محرک که در اثر واکنش وازوموتور ایجاد می شود. مترجم) القایی در اثر هیستامین شواهد بیشتری برای تایید داده های آزمایشگاهی و بدن حیوان ارائه می دهد. با استفاده موضعی روغن درخت چای خالص حجم متوسط کهیر به طور قابل توجهی کاهش می دهد اما تاثیر بر متوسط ناحیه فلیر ندارد (۹۷). اریتم<sup>۹۰</sup> و فلیر مربوط به ازدیاد حساسیت در اثر تماس با فلز نیکل نیز توسط روغن درخت چای خالص کاهش داده می شود، اما این امر با محصول روغن درخت چای ۵٪، محصول پایه یا روغن درخت مکادمیا<sup>۹۱</sup> (درخت همیشه سبز و شکوفه دار بومی استرالیا است که میوه آن خوردنی است. مترجم) ایجاد نمی شود (۱۱۹). تحقیقات امروزه نشان داده است که *terpinen-4-ol* اتساع عروق و روانی جریان پلاسما<sup>۹۱</sup> ناشی از التهاب القایی در اثر هیستامین را در انسان تعدیل می کند در صورتی که در مورد  $\alpha$ -terpineol و *cineole* -1/۸ چنین موضوعی صدق نمی کند (۹۴).

## \* ایمنی و سمیت

بر خلاف پیشرفت در شناسایی خواص ضد باکتریایی و ضد میکروبی روغن درخت چای تحقیقات اندکی درباره ایمنی و سمیت این روغن درخت چای انجام شده است. به نظر می رسد به دلیل استفاده مستمر این روغن

81. Nonprimed

82. casein-induced recruitment of neutrophils

83. edema

84. efferent phase

<sup>۸۵</sup> اشعه فرابنفش نوع B اشعه فرابنفش با طول موج متوسط است طول موج آن ۲۸۰ تا ۳۱۵ نانومتر است. مترجم

86. mast-cell

<sup>۸۷</sup> یک پلیمر است که در اثر تحلیط ترکیب N-methyl-p-methoxyphenethylamine با فرمالدئید تمبه می شود. این ترکیب باعث افزایش آزاد سازی هیستامین میشود. در تحقیقات بیوشیمی از آن برای دکراواته کردن هست سل ها استفاده می شود. مترجم

88. wheal

89. flare

90. Erythema

91. Macadamia

92. Plasam extravasation

استفاده از آن بیش از ۸۰ سال دال بر بی ضرری آن است. شواهد پیشین نشان می دهد که استفاده موضعی آن بی خطر است و شواهد مشکلات ناشی از آن بسیار ناچیز، خود محدود شونده و غیر مکرر هستند. شواهد قوی بیشتر مانند تحقیقات علمی بسیار اندک و بیشتر اطلاعات خارج از دسترس مردم به شکل گزارشات پشتیبانی کننده از تحقیقات شرکت<sup>۹۳</sup> هستند. سمیت خوراکی و پوستی در ادامه به طور خلاصه ذکر شده است.

#### \* سمیت خوراکی

در صورتی که روغن درخت چای خورده شود سمی است. شواهدی از مطالعات در حیوان و مواردی از مسمومیت انسانی گزارش شده است. دز کشنده بودن آن در موش ۱/۹ تا ۲/۶ میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم است.<sup>(۱۲۹)</sup>، و برای موش صحرای به نظر می رسد که در کمتر از ۱/۵ گرم به ازای هر کیلو گرم است و به نظر می رسد که این دز باعث بی حالی<sup>۹۴</sup> لتارژیک و اختلال در حرکت و عدم تعادل<sup>۹۵</sup> باشد (D.kim , P.R. cerven , S 2002 114 :craig , and G.L de george abstr.amer.chem.soc 223: 114 2002). بروز مسمومیت خوراکی در کودکان (۵۵، ۹۱، ۱۱۲) و بزرگسالان (۵۷، ۱۳۳) نیز گزارش شده است. تمام بیماران به درمانهای حیاتی جواب دادند و بدون عواقب<sup>۹۶</sup> بعدی آشکار بهبود یافتند. در مقالاتی که تا کنون به چاپ رسیده است، هیچ مورد مرگ انسانی گزارش نشده است.

#### \* مسمومیت پوستی

روغن درخت چای می تواند هم باعث واکنش های تخریبی و هم واکنش های آلرژیک شود. به طور متوسط میزان مشکل زا یی ۰/۲۵ برای روغن درخت چای خالص بر اساس بچ آزمایش و در نتیجه بررسی ۳۱۱ داوطلب گزارش شده است (۱۰). در مطالعه ای دیگر، در ۲۱۷ بیمار از یک کلینیک پوست برای یک بچ که حاوی روغن درخت چای ۱۰٪ است هیچ واکنش التهابی دیده نشد (۱۵۰). از آنجائیکه واکنش های التهابی ممکن است مکررا با استفاده از غلظت های پائین تر پیشگیری شود. این مقاله تائید کننده<sup>۹۷</sup> ممکن است فرد را تشویق کند تا از روغن درخت چای خالص استفاده کند و استفاده از محصولات با فرمولاسیون بهتر را افزایش دهد. واکنش های آلرژیک نیز گزارش شده است (۵۴، ۱۴۷)، به نظر می رسد تعدادی از ترکیبات روغن درخت چای در این امر دخیل هستند، بیشترین تحقیقات نهایی نشان می دهد که آنهایی که مدت زیادی نگهداری یا به طور نامناسب نگهداری می شوند عمدتا دچار اکسیداسیون می گردند (۸۲). شواهد اندکی برای تایید نظریه اینکه *cineole* و *l* و *l* عامل اصلی تخریب در روغن درخت چای وجود دارد. شواهدی از تخریب در هنگام آزمایش بچ بر روی خرگوش های با پوست سالم و تخریب شده<sup>۹۸</sup> (۱۱۸). خوکچه هندی (۸۲)، انسان (۱۱۸، ۱۴۱) و از جمله مواردی که واکنش های مثبت قبلی در برابر روغن درخت چای داشتند، دیده نشده است (۹۶). ندرتا، کاربرد موضعی روغن درخت چای گزارش شده است که باعث اثرات سیستمیک در حیوانات بومی می شود. کاربرد پوستی تقریبا ۱۲۰ میلی لیتر روغن درخت چای بر روی سه گربه که موهای آنها تراشیده شده بود ولی پوست سالم داشتند باعث علائم هیپوترمی، عدم تعادل، دهیدراتاسیون و لرزش و در نهایت مرگ یک گربه شد (۱۷).

#### نکات فرمولاسیون محصول

خصوصیات فیزیکی روغن درخت چای مشکلات مشخصی را برای فرمولاسیون و بسته بندی محصولات باعث می شود. چربی آن مشکلات امتزاج پذیری<sup>۹۹</sup> را در محصولات با پایایه آب ایجاد می کند، در حالیکه فرار بودن آن به معنی این است که یک محدوده<sup>۱۰۰</sup> مناسب برای فرار بودن فراهم شود. از آنجائیکه روغن درخت چای احتمالا جذب پلاستیک می شود باید بسته بندی مناسب فراهم شود زیرا این امر اثر روغن درخت چای را کاهش دهد. باید همچنین به خواص محصول نهایی توجه خاصی معطوف شود. پیشنهادات اولیه نشان داد که خواص ضد باکتریایی روغن درخت چای ممکن است با ماده آلی مربوط به تحقیقات در انتشار دیسک مشکل ایجاد کند مثلا با اضافه کردن خون به محیط کشت آگار اندازه هاله کاهش می یابد (۸). این مشاهدات قویا<sup>۱۰۱</sup> با ادعاهای تاریخی که فعالیت روغن درخت چای ممکن است در حضور داده مانند خون یا چرک افزایش یابد، مغایرت دارد. با بررسی

93. Company – sponsored work

94. Lethargic

95. Ataxi

96. Sequelae

97. Bolster

98. Abraded

99. Miscibility

100. Barrier

101. sharply

کامل<sup>۱۰۲</sup> و جامع این ادعا رد شد<sup>۱۰۳</sup> (۷۶) و همچنین نشان داده شد که مواد خنثی دارویی جانب<sup>۱۰۴</sup> ممکن فعالیت آن را سرکوب کند.

برخی مطالعات بر روی خصوصیات و رفتار روغن درخت چای در فرمولاسیون ها انجام شد. Caboi و همکاران (۲۷) پتانسیل سیستم مونوآولئین/ آب<sup>۱۰۵</sup> را به عنوان ناقل روغن درخت چای و ترکیب *terpinen-4-ol* را بررسی کردند. و فعالیت محصولات درخت چای در آزمایشگاه نیز بررسی نمودند (۱۰۷، ۷۷، ۱۶). با وجود این، تحقیقات اندکی در این خصوص انجام شده است و برای اینکه فرمول های ثابت و فعال روغن درخت چای از نظر بیولوژیکی توسعه یابند، کارهای زیادی می ماند که بایستی انجام شود.

#### بحث و نتیجه گیری

امروزه نیاز به وجود یک تغییر در الگوی<sup>۱۰۶</sup> درمان بیماری های عفونی برای پیشگیری از مقاومت آنتی بیوتیک ها ضروری است و در صورت ضرورت باید جایگزین هایی برای آنتی بیوتیک ها در نظر گرفته شود. همچنین چندین روش غیر آنتی بیوتیکی برای درمان و پیشگیری عفونت از جمله پرو بیوتیک ها، فاژها و طب گیاهی وجود دارد. درمانهای جایگزین به طور مطلوب رای بسیاری از بیماریها در نظر گرفته می شود زیرا طب مکمل را اغلب نمی توان با درمانهای مرسوم کمک کرد و معتقدند که اثرات جانبی کمتری دارند.

علاوه بر این بسیاری از گزارشات نشان می دهد که اغلب طب مکمل بهبود های قابل توجهی را در پی داشته است. متأسفانه متخصصان علم پزشکی در استفاده از این درمان ها کند هستند و نتایج علمی خوب هنوز نادر است. علاوه بر این ما اکنون در عصر پس از آنتی بیوتیک (پایان عصر آنتی بیوتیک به علت مقاومت باکتریایی) هستیم و شرایط تغییر کرده است. اطلاعات با ارزشی آزمایشگاههای امروزی فواید طولانی مدت<sup>۱۰۷</sup> خواص ضد باکتریایی و ضد التهابی روغن درخت چای را حمایت می کند. علیرغم برخی پیشرفتها هنوز شواهد کلینیکی کافی که نشان دهنده کارایی آن علیه عفونت های باکتریایی، قارچی و ویروسی باشد وجود ندارد. امروزه آزمایشات تصادفی در مقیاس زیاد به صورت تصادفی امروزه برای تقویت جایگاه روغن درخت چای به عنوان به عنوان یک داروی موضعی پزشکی مورد نیاز است.

#### منابع:

1. Abe, S., N. Maruyama, K. Hayama, S. Inouye, H. Oshima, and H. Yamaguchi. 2004. Suppression of neutrophil recruitment in mice by geranium essential oil. *Med. Inflamm.* 13:21–24.
2. Abe, S., N. Maruyama, K. Hayama, H. Ishibashi, S. Inoue, H. Oshima, and Yamaguchi. 2003. Suppression of tumor necrosis factor-alpha-induced neutrophil adherence responses by essential oils. *Med. Inflamm.* 12:323–328.
3. Altman, P. M. 1988. Australian tea tree oil. *Aust. J. Pharm.* 69:276–278.
4. Andrews, R. E., L. W. Parks, and K. D. Spence. 1980. Some effects of Douglas fir terpenes on certain microorganisms. *Appl. Environ. Microbiol.* 40:301–304.
5. Anonymous 1933. An Australian antiseptic oil. *Br. Med. J.* i:966.
6. Anonymous. 1930. A retrospect. *Med. J. Aust.* i:85–89.
7. Anonymous. 1933. Ti-trol oil. *Br. Med. J.* ii:927.
8. Ånse'hn, S. 1990. The effect of tea tree oil on human pathogenic bacteria and fungi in a laboratory study. *Swed. J. Biol. Med.* 2:5–8.
9. Arweiler, N. B., N. Donos, L. Netuschil, E. Reich, and A. Sculean. 2000. Clinical and antibacterial effect of tea tree oil—a pilot study. *Clin. Oral Investig.* 4:70–73.
10. Aspres, N., and S. Freeman. 2003. Predictive testing for irritancy and allergenicity of tea tree oil in normal human subjects. *Exogenous Dermatol.* 2:258–261.
11. Atkinson, N., and H. E. Brice. 1955. Antibacterial substances produced by flowering plants. *Australas. J. Exp. Biol.* 33:547–554.
12. Baker, G. 1999. Tea tree breeding, p. 135–154. *In* I. Southwell and R. Lowe (ed.), *Tea tree: the genus Melaleuca*, vol. 9. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
13. Banes-Marshall, L., P. Cawley, and C. A. Phillips. 2001. *In vitro* activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against bacterial and *Candida* spp. iso-lates from clinical specimens. *Br. J. Biomed. Sci.* 58:139–145.
14. J. Bassett, I. B., D. L. Pannowitz, and R. S. Barnetson. 1990. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med. Aust.* 153:455–458.
15. Beylier, M. F. 1979. Bacteriostatic activity of some Australian essential oils. *Perfum. Flavourist* 4:23–25.
16. Biju, S. S., A. Ahuja, R. K. Khar, and R. Chaudhry. 2005. Formulation and evaluation of an effective pH balanced topical antimicrobial product containing tea tree oil. *Pharmazie* 60:208–211.
17. Bischoff, K., and F. Guale. 1998. Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil poisoning in three purebred cats. *J. Vet.*

102.thorough

103.refuted

104.excipients

105.monoolein/water

106.paradigm

107.long- held

- Diagn. Investig. 10:208–210.
18. Bishop, C. D. 1995. Antiviral activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel (tea tree) against tobacco mosaic virus. *J. Essent. Oil Res.* 7:641–644.
  19. Blackwell, A. L. 1991. Tea tree oil and anaerobic (bacterial) vaginosis. *Lancet* 337:300.
  20. Blackwell, R. 1991. An insight into aromatic oils: lavender and tea tree. *Br. J. Phytother.* 2:26–30.
  21. Bourne, K. Z., N. Bourne, S. F. Reising, and L. R. Stanberry. 1999. Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Res.* 42:219–226.
  22. Brand, C., A. Ferrante, R. H. Prager, T. V. Riley, C. F. Carson, J. J. Finlay-Jones, and P. H. Hart. 2001. The water soluble-components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro. *Inflamm. Res.* 50:213–219.
  23. Brand, C., M. A. Grimaldeston, J. R. Gamble, J. Drew, J. J. Finlay-Jones, and P. H. Hart. 2002. Tea tree oil reduces the swelling associated with the efferent phase of a contact hypersensitivity response. *Inflamm. Res.* 51:236–244.
  24. Brand, C., S. L. Townley, J. J. Finlay-Jones, and P. H. Hart. 2002. Tea tree oil reduces histamine-induced oedema in murine ears. *Inflamm. Res.* 51: 283–289.
  25. Brophy, J. J., N. W. Davies, I. A. Southwell, I. A. Stiff, and L. R. Williams. 1989. Gas chromatographic quality control for oil of *Melaleuca terpinen-4-ol* type (Australian tea tree). *J. Agric. Food Chem.* 37:1330–1335.
  26. Buck, D. S., D. M. Nidorf, and J. G. Addino. 1994. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alter-nifolia* (tea tree) oil and clotrimazole. *J. Fam. Pract.* 38:601–605.
  27. Caboi, F., S. Murgia, M. Monduzzi, and P. Lazzari. 2002. NMR investigation on *Melaleuca alternifolia* essential oil dispersed in the monoolein aqueous system: phase behavior and dynamics. *Langmuir* 18:7916–7922.
  28. Caelli, M., J. Porteous, C. F. Carson, R. Heller, and T. V. Riley. 2000. Tea tree oil as an alternative topical decolonization agent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 46:236–237.
  29. Caldefie-Chezet, F., M. Guerry, J. C. Chalchat, C. Fusillier, M. P. Vasson, and J. Guillot. 2004. Anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Free Rad. Res.* 38:805–811.
  30. Carson, C. F., L. Ashton, L. Dry, D. W. Smith, and T. V. Riley. 2001. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis. *J. Antimicrob. Chemother.* 48:450–451.
  31. Carson, C. F., B. D. Cookson, H. D. Farrelly, and T. V. Riley. 1995. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 35:421–424.
  32. Carson, C. F., K. A. Hammer, and T. V. Riley. 1995. Broth micro-dilution method for determining the susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Microbios* 82:181–185.
  33. Carson, C. F., K. A. Hammer, and T. V. Riley. 1996. In-vitro activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against *Streptococcus* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 37:1177–1178.
  34. Carson, C. F., B. J. Mee, and T. V. Riley. 2002. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1914–1920.
  35. Carson, C. F., and T. V. Riley. 1993. Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Lett. Appl. Microbiol.* 16:49–55.
  36. Carson, C. F., and T. V. Riley. 1995. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl. Bacteriol.* 78:264–269.
  37. Carson, C. F., and T. V. Riley. 1994. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Lett. Appl. Microbiol.* 19:24–25.
  38. Cassella, S., J. P. Cassella, and I. Smith. 2002. Synergistic antifungal activity of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) and lavender (*Lavandula angust-tifolia*) essential oils against dermatophyte infection. *Int. J. Aromather.* 12:2–15.
  39. Chan, C. H., and K. W. Loudon. 1998. Activity of tea tree oil on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Hosp. Infect.* 39:244–245.
  40. Chand, S., I. Lusunzi, D. A. Veal, L. R. Williams, and P. Caruso. 1994. Rapid screening of the antimicrobial activity of extracts and natural products. *J. Antibiot.* 47:1295–1304.
  41. Chao, S. C., D. G. Young, and C. J. Oberg. 2000. Screening for inhibitory activity of essential oils on selected bacteria, fungi and viruses. *J. Essent. Oil Res.* 12:639–649.
  42. Christoph, F., P. M. Kaulfers, and E. Stahl-Biskup. 2000. A comparative study of the in vitro antimicrobial activity of tea tree oils s.l. with special reference to the activity of  $\gamma$ -triketones. *Planta Med.* 66:556–560.
  43. Christoph, F., P. M. Kaulfers, and E. Stahl-Biskup. 2001. In vitro evaluation of the antibacterial activity of  $\gamma$ -triketones admixed to *Melaleuca* oils. *Planta Med.* 67:768–771.
  44. Christoph, F., E. Stahl-Biskup, and P. M. Kaulfers. 2001. Death kinetics of *Staphylococcus aureus* exposed to commercial tea tree oils s.l. *J. Essent. Oil Res.* 13:98–102.
  45. Colton, R. T., and G. J. Murtagh. 1999. Cultivation of tea tree, p. 63–78. *In* I. Southwell and R. Lowe (ed.), *Tea tree: the genus Melaleuca*, vol. 9. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
  46. Cotmore, J. M., A. Burke, N. H. Lee, and I. M. Shapiro. 1979. Respiratory inhibition of isolated rat liver mitochondria by eugenol. *Arch. Oral Biol.* 24:565–568.
  47. Cox, S. D., J. E. Gustafson, C. M. Mann, J. L. Markham, Y. C. Liew, R. P. Hartland, H. C. Bell, J. R. Warmington, and S. G. Wyllie. 1998. Tea tree oil causes  $K_3$  leakage and inhibits respiration in *Escherichia coli*. *Lett. Appl. Microbiol.* 26:355–358.
  48. Cox, S. D., C. M. Mann, and J. L. Markham. 2001. Interactions between components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl. Microbiol.* 91:492–497.
  49. Cox, S. D., C. M. Mann, J. L. Markham, H. C. Bell, J. E. Gustafson, J. R. Warmington, and S. G. Wyllie. 2000. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J. Appl. Microbiol.* 88:170–175.
  50. Cox, S. D., C. M. Mann, J. L. Markham, J. E. Gustafson, J. R. Warmington, and S. G. Wyllie. 2001. Determining the antimicrobial actions of tea tree oil. *Molecules* 6:87–91.
  51. Craven, L. A. 1999. Behind the names: the botany of tea tree, cajuput and niaouli, p. 11–28. *In* I. Southwell and R. Lowe (ed.), *Tea tree: the genus Melaleuca*, vol. 9. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
  52. D'Auria, F. D., L. Laino, V. Strippoli, M. Tecca, G. Salvatore, L. Battinelli, and G. Mazzanti. 2001. *In vitro* activity of tea tree oil against *Candida albicans* mycelial conversion and other pathogenic fungi. *J. Chemother.* 13:377–383.
  - A. Davis, A., J. O'Leary, A. Muthaiyan, M. Langevin, A. Delgado, A. Abalos, A. Fajardo, J. Marek, B. Wilkinson, and J.

- Gustafson. 2005. Characterization of *Staphylococcus aureus* mutants expressing reduced susceptibility to common house-cleaners. *J. Appl. Microbiol.* 98:364–372.
53. De Groot, A. C., and J. W. Weyland. 1992. Systemic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis* 27:279–280.
  54. Del Beccaro, M. A. 1995. Melaleuca oil poisoning in a 17-month-old. *Vet. Hum. Toxicol.* 37:557–558.
  55. Dryden, M. S., S. Dailly, and M. Crouch. 2004. A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J. Hosp. Infect.* 56:283–286.
  56. Elliott, C. 1993. Tea tree oil poisoning. *Med. J. Aust.* 159:830–831.
  57. Elsom, G. K. F., and D. Hide. 1999. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to tea tree oil and mupirocin. *J. Antimicrob. Chemother.* 43:427–428.
  58. Ergin, A., and S. Arıkan. 2002. Comparison of microdilution and disc diffusion methods in assessing the in vitro activity of fluconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against vaginal *Candida* isolates. *J. Chemother.* 14:465–472.
  59. Feinblatt, H. M. 1960. Cajeput-type oil for the treatment of furunculosis. *J. Natl. Med. Assoc.* 52:32–34.
  61. Griffin, S. G., J. L. Markham, and D. N. Leach. 2000. An agar dilution method for the determination of the minimum inhibitory concentration of essential oils. *J. Essent. Oil Res.* 12:249–255.
  62. Griffin, S. G., S. G. Wyllie, and J. L. Markham. 1999. Determination of octanol-water partition coefficients for terpenoids using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 864:221–228.
  63. Griffin, S. G., S. G. Wyllie, J. L. Markham, and D. N. Leach. 1999. The role of structure and molecular properties of terpenoids in determining their antimicrobial activity. *Flav. Fragr. J.* 14:322–332.
  64. Groppo, F. C., J. C. Ramacciato, R. P. Simoes, F. M. Florio, and A. Sartoratto. 2002. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int. Dent. J.* 52:433–437.
  65. Guenther, E. 1968. Australian tea tree oils. Report of a field survey. *Perfum. Essent. Oil Rec.* 59:642–644.
  66. Gustafson, J. E., S. D. Cox, Y. C. Liew, S. G. Wyllie, and J. R. Warmington. 2001. The bacterial multiple antibiotic resistant (Mar) phenotype leads to increased tolerance to tea tree oil. *Pathology* 33:211–215.
  67. Gustafson, J. E., Y. C. Liew, S. Chew, J. Markham, H. C. Bell, S. G. Wyllie, and J. R. Warmington. 1998. Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*. *Lett. Appl. Microbiol.* 26:194–198.
  68. Hada, T., S. Furuse, Y. Matsumoto, H. Hamashima, K. Masuda, K. Shiojima, T. Arai, and M. Sasatsu. 2001. Comparison of the effects in vitro of tea tree oil and plaunotol on methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Microbios* 106(Suppl. 2):133–141.
  69. Hada, T., Y. Inoue, A. Shiraiishi, and H. Hamashima. 2003. Leakage of K<sup>+</sup> ions from *Staphylococcus aureus* in response to tea tree oil. *J. Microbiol. Methods* 53:309–312.
  70. Halford, A. C. F. 1936. Diabetic gangrene. *Med. J. Aust.* ii:121–122.
  71. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 2003. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J. Appl. Microbiol.* 95:853–860.
  72. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 2004. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 53:1081–1085.
  73. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 2000. In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:467–469.
  74. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 2002. In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *J. Antimicrob. Chemother.* 50:195–199.
  75. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 1999. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:196.
  76. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 1999. Influence of organic matter, cations and surfactants on the antimicrobial activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil *in vitro*. *J. Appl. Microbiol.* 86:446–452.
  77. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 1998. In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 42:591–595.
  78. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 2000. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil inhibits germ tube formation by *Candida albicans*. *Med. Mycol.* 38:355–362.
  79. Hammer, K. A., C. F. Carson, and T. V. Riley. 1996. Susceptibility of transient and commensal skin flora to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Am. J. Infect. Control* 24:186–189.
  80. Hammer, K. A., L. Dry, M. Johnson, E. M. Michalak, C. F. Carson, and T. V. Riley. 2003. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil *in vitro*. *Oral Microbiol. Immunol.* 18:389–392.
  81. Hart, P. H., C. Brand, C. F. Carson, T. V. Riley, R. H. Prager, and J. J. Finlay-Jones. 2000. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm. Res.* 49:619–626.
  82. Hausen, B. M., J. Reichling, and M. Harkenthal. 1999. Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *Am. J. Contact Dermatitis* 10:68–77.
  83. Homer, L. E., D. N. Leach, D. Lea, L. S. Lee, R. J. Henry, and P. R. Baverstock. 2000. Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* 28:367–382.
  84. Humphery, E. M. 1930. A new Australian germicide. *Med. J. Aust.* 1:417–418.
  85. Inouye, S., T. Takizawa, and H. Yamaguchi. 2001. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *J. Antimicrob. Chemother.* 47:565–573.
  86. Inouye, S., T. Tsuruoka, M. Watanabe, K. Takeo, M. Akao, Y. Nishiyama, and H. Yamaguchi. 2000. Inhibitory effect of essential oils on apical growth of *Aspergillus fumigatus* by vapour contact. *Mycoses* 43:17–23.
  87. Inouye, S., K. Uchida, and H. Yamaguchi. 2001. In-vitro and in-vivo anti-*Trichophyton* activity of essential oils by vapour contact. *Mycoses* 44:99–107.
  88. Inouye, S., M. Watanabe, Y. Nishiyama, K. Takeo, M. Akao, and H. Yamaguchi. 1998. Antisporulating and respiration-inhibitory effects of essential oils on filamentous fungi. *Mycoses* 41:403–410.
  89. International Organisation for Standardisation. 2004. ISO 4730:2004. Oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (tea tree oil). International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland.
  90. Jackson, R. W., and J. A. DeMoss. 1965. Effects of toluene on *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 90:1420–1424.

91. Jacobs, M. R., and C. S. Hornfeldt. 1994. Melaleuca oil poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 32:461–464.
92. Jandourek, A., J. K. Vaishampayan, and J. A. Vazquez. 1998. Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 12:1033–1037.
93. Johns, M. R., J. E. Johns, and V. Rudolph. 1992. Steam distillation of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *J. Sci. Food Agric.* 58:49–53.
94. Khalil, Z., A. L. Pearce, N. Satkunanathan, E. Storer, J. J. Finlay-Jones, and P. Hart. 2004. Regulation of wheal and flare by tea tree oil: comple-mentary human and rodent studies. *J. Investig. Dermatol.* 123:683–690.
95. Klimmek, J. K., R. Nowicki, K. Szendzielorz, M. Kunicka, R. Rosentrit, G. Honisz, and W. Krol. 2002. Application of a tea tree oil and its preparations in combined treatment of dermatomycoses. *Mikol. Lekarska* 9:93–96.
96. Knight, T. E., and B. M. Hausen. 1994. Melaleuca oil (tea tree oil) derma-titis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30:423–427.
97. Koh, K. J., A. L. Pearce, G. Marshman, J. J. Finlay-Jones, and P. H. Hart. 2002. Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. *Br. J. Dermatol.* 147:1212–1217.
98. Lassak, E. V., and T. McCarthy. 1983. Australian medicinal plants, p. 93–99, 115. Methuen Australia, North Ryde, Australia.
99. Longbottom, C. J., C. F. Carson, K. A. Hammer, B. J. Mee, and T. V. Riley. 2004. Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil is associated with the outer membrane and energy-dependent cellular processes. *J. Antimicrob. Chemother.* 54:386–392.
100. Low, D., B. D. Rawal, and W. J. Griffin. 1974. Antibacterial action of the essential oils of some Australian Myrtaceae with special references to the activity of chromatographic fractions of oil of *Eucalyptus citriodora*. *Planta Med.* 26:184–189.
101. Low, T. 1990. Bush medicine. Harper Collins Publishers, North Ryde, NSW, Australia.
102. MacDonald, V. 1930. The rationale of treatment. *Aust. J. Dent.* 34:281–285.
103. Mann, C. M., S. D. Cox, and J. L. Markham. 2000. The outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 6749 contributes to its tolerance to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Lett. Appl. Microbiol.* 30:294–297.
104. Mann, C. M., and J. L. Markham. 1998. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *J. Appl. Microbiol.* 84:538–544.
105. Maruzzella, J. C., and N. A. Sicurella. 1960. Antibacterial activity of essen-tial oil vapors. *J. Am. Pharm. Assoc.* 49:692–694.
106. May, J., C. H. Chan, A. King, L. Williams, and G. L. French. 2000. Time-kill studies of tea tree oils on clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 45:639–643.
107. Messenger, S., K. A. Hammer, C. F. Carson, and T. V. Riley. 2005. Assess-ment of the antibacterial activity of tea tree oil using the European EN 1276 and EN 12054 standard suspension tests. *J. Hosp. Infect.* 59:113–125.
108. Messenger, S., K. A. Hammer, C. F. Carson, and T. V. Riley. 2005. Effec-tiveness of hand-cleansing formulations containing tea tree oil assessed ex vivo on human skin and in vivo with volunteers using European standard EN 1499. *J. Hosp. Infect.* 59:220–228.
109. Mikus, J., M. Harkenthal, D. Steverding, and J. Reichling. 2000. *In vitro* effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishma-nia major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med.* 66:366–368.
110. Minami, M., M. Kita, T. Nakaya, T. Yamamoto, H. Kuriyama, and J. Imanishi. 2003. The inhibitory effect of essential oils on herpes simplex virus type-1 replication in vitro. *Microbiol. Immunol.* 47:681–684.
111. Mondello, F., F. De Bernardis, A. Girolamo, G. Salvatore, and A. Cassone. 2003. In vitro and in vivo activity of tea tree oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic yeasts. *J. Antimicrob. Chemother.* 51:1223–1229.
112. Morris, M. C., A. Donoghue, J. A. Markowitz, and K. C. Osterhoudt. 2003. Ingestion of tea tree oil (Melaleuca oil) by a 4-year-old boy. *Pediatr. Emerg. Care* 19:169–171.
113. Nelson, R. R. S. 1999. Biomass and oil production of tea tree, p. 109–133. *In* Southwell and R. Lowe (ed.), *Tea tree: the genus Melaleuca*, vol. 9. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
114. Nelson, R. R. S. 2000. Selection of resistance to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 45:549–550.
115. Nelson, R. R. S. 1997. In-vitro activities of five plant essential oils against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *En-terococcus faecium*. *J. Antimicrob. Chemother.* 40:305–306.
116. Nenoff, P., U.-F. Haustein, and W. Brandt. 1996. Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacol.* 9:388–394.
117. Oliva, B., E. Piccirilli, T. Ceddia, E. Pontieri, P. Aureli, and A. Ferrini. 2003. Antimycotic activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil and its major components. *Lett. Appl. Microbiol.* 37:185–187.
118. Opdyke, D. L. J. 1975. Fragrance raw materials monographs (eucalyptol). *Food Cosmet. Toxicol.* 13:105–106.
119. Pearce, A., J. J. Finlay-Jones, and P. H. Hart. 2005. Reduction of nickel-induced contact hypersensitivity reactions by topical tea tree oil in humans. *Inflamm. Res.* 54:22–30.
120. Penfold, A. R., and R. Grant. 1925. The germicidal values of some Austra-lian essential oils and their pure constituents, together with those for some essential oil isolates, and synthetics. Part III. *J. R. Soc. New South Wales* 59:346–349.
121. Penfold, A. R., and R. Grant. 1923. The germicidal values of the principal commercial *Eucalyptus* oils and their pure constituents, with observations on the value of concentrated disinfectants. *J. R. Soc. New South Wales* 57:80–89.
122. Penfold, A. R., and R. Grant. 1924. The germicidal values of the pure constituents of Australian essential oils, together with those for some es-sential oil isolates and synthetics. Part II. *J. R. Soc. New South Wales* 58:117–123.
123. Penfold, A. R., and F. R. Morrison. 1946. Bulletin no. 14. Australian tea trees of economic value, part 1, 3rd ed. Thomas Henry Tennant, Govern-ment Printer, Sydney, Australia.
124. Perry, N. B., N. J. Brennan, J. W. Van Klink, W. Harris, M. H. Douglas, J. A. McGimpsey, B. M. Smallfield, and A. R. E. 1997. Essential oils from New Zealand manuka and kanuka: chemotaxonomy of *Leptospermum*. *Phy-tochemistry* 44:1485–1494.
125. Raman, A., U. Weir, and S. F. Bloomfield. 1995. Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Lett. Appl. Microbiol.* 21:242–245.

127. Reichling, J., A. Weseler, U. Landvatter, and R. Saller. 2002. Bioactive essential oils used in phytomedicine as anti-infective agents: Australian tea tree oil and manuka oil. *Acta Phytotherapeutica* 1:26–32.
128. Rushton, R. T., N. W. Davis, J. C. Page, and C. A. Durkin. 1997. The effect of tea tree oil extract on the growth of fungi. *Lower Extremity* 4:113–116.
129. Russell, M. 1999. Toxicology of tea tree oil, p. 191–201. In I. Southwell and R. Lowe (ed.), *Tea tree: the genus *Melaleuca**, vol. 9. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
130. Satchell, A. C., A. Saurajen, C. Bell, and R. S. Barnetson. 2002. Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 47:852–855.
131. Satchell, A. C., A. Saurajen, C. Bell, and R. S. Barnetson. 2002. Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution: a randomized, placebo controlled, blinded study. *Australas. J. Dermatol.* 43:175–178.
132. Schnitzler, P., K. Schön, and J. Reichling. 2001. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* 56:343–347.
133. Seawright, A. 1993. Tea tree oil poisoning. *Med. J. Aust.* 159:831.
134. Shapiro, S., A. Meier, and B. Guggenheim. 1994. The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. *Oral Microbiol. Immunol.* 9:202–208.
135. Shemesh, A., and W. L. Mayo. 1991. Australian tea tree oil: a natural antiseptic and fungicidal agent. *Aust. J. Pharm.* 72:802–803.
136. Sherry, E., H. Boeck, and P. H. Warnke. 2001. Topical application of a new formulation of eucalyptus oil phytochemical clears methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Am. J. Infect. Control* 29:346.
137. Shin, S. 2003. Anti-Aspergillus activities of plant essential oils and their combination effects with ketoconazole or amphotericin B. *Arch. Pharm. Col. Res.* 26:389–393.
138. Sikkema, J., J. A. M. de Bont, and B. Poolman. 1995. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol. Rev.* 59:201–222.
139. Soukoulis, S., and R. Hirsch. 2004. The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. *Aust. Dent. J.* 49:78–83.
140. Southwell, I. A., A. J. Hayes, J. Markham, and D. N. Leach. 1993. The search for optimally bioactive Australian tea tree oil. *Acta Hort.* 344:256–265.
141. Southwell, I. A., S. Freeman, and D. Rubel. 1997. Skin irritancy of tea tree oil. *J. Essent. Oil Res.* 9:47–52.
142. Swords, G., and G. L. K. Hunter. 1978. Composition of Australian tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). *J. Agric. Food Chem.* 26:734–737.
143. Syed, T. A., Z. A. Qureshi, S. M. Ali, S. Ahmad, and S. A. Ahmad. 1999. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream. *Trop. Med. Int. Health* 4:284–287.
144. Takarada, K. 2005. The effects of essential oils on periodontopathic bacteria and oral halitosis. *Oral Dis.* 11:115.
145. Tong, M. M., P. M. Altman, and R. S. Barnetson. 1992. Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Aust. J. Dermatol.* 33:145–149.
146. Uribe, S., J. Ramirez, and A. Peña. 1985. Effects of  $\alpha$ -pinene on yeast membrane functions. *J. Bacteriol.* 161:1195–1200.
- 146 a. Uribe, S., P. Rangel, G. Espinola, and G. Aguirre. 1990. Effects of cyclohexane, an industrial solvent, on the yeast *Saccharomyces cerevisiae* and on isolated yeast mitochondria. *Appl. Environ. Microbiol.* 56:2114–2119.
147. van der Valk, P. G., A. C. de Groot, D. P. Bruynzeel, P. J. Coenraads, J. and N.W. Weijland. 1994. Allergic contact eczema due to 'tea tree' oil. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 138:823–825.
148. Vazquez, J. A., M. T. Arganoza, D. Boikov, J. K. Vaishampayan, and R. A. Akins. 2000. *In vitro* susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Rev. Iberoam. Micol.* 17:60–63.
149. Vazquez, J. A., and A. A. Zawawi. 2002. Efficacy of alcohol-based and alcohol-free melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *HIV Clin. Trials* 3:379–385.
150. Veien, N. K., K. Rosner, and G. Skovgaard. 2004. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis* 50:378–379.
151. Viollon, C., D. Mandin, and J. P. Chaumont. 1996. Activités antagonistes, in vitro, de quelques huiles essentielles et de composés naturels volatils vis-à-vis de la croissance de *Trichomonas vaginalis*. *Fitoterapia* 67:279–281.
152. Walker, M. 1972. Clinical investigation of Australian *Melaleuca alternifolia* oil for a variety of common foot problems. *Curr. Podiatry* 1972:7–15.
153. Walsh, L. J., and J. Longstaff. 1987. The antimicrobial effects of an essential oil on selected oral pathogens. *Periodontology* 8:11–15.
- S. Warnke, P. H., E. Sherry, P. A. Russo, M. Sprengel, Y. Acil, J. P. Bredee, Schubert, J. Wiltfang, and I. Springer. 2005. Antibacterial essential oils reduce tumor smell and inflammation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 23:1588–1589.
155. Weiss, E. A. 1997. *Essential oil crops*. CAB International, New York, N.Y.
156. Williams, L. R., and V. N. Home. 1988. Plantation production of oil of melaleuca (tea tree oil)—a revitalised Australian essential oil industry. *Search* 19:294–297.
157. Williams, L. R., V. N. Home, and S. Asre. 1990. Antimicrobial activity of oil of melaleuca (tea tree oil). Its potential use in cosmetics and toiletries. *Cosmet. Aerosols Toiletries Aust.* 4:12–13, 16–18, 22.
158. Williams, L. R., V. N. Home, and I. Lusunzi. 1993. An evaluation of the contribution of cineole and terpinen-4-ol to the overall antimicrobial activity of tea tree oil. *Cosmet. Aerosols Toiletries Aust.* 7:25–34.