Journal of Education and Science (ISSN 1812-125X), Vol: 30, No: 3, 2021 (178-186)
Special Issue for Proceeding of 3rd National (1st international conference of biology) (ICBSUM 2021) 5, 6 July
College of Education for Pure Science, University of Mosul, Mosul, Iraq.

Eliminate bacterial resistance to antibiotics through synergistic effect with plant essential oils

Ala'a Q. Hayder [1], Muhsin A. Essa [*2]

[1,2] Department of Biology, College of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq

E-mail: [1] alaa.scp21@student.uomosul.edu.iq , [*2] muhsbio13@uomosul.edu.iq

(Received May 13, 2021; Accepted June 21, 2021; Available online August 28, 2021)

DOI: 10.33899/edusj.2021.168646, © 2021, College of Education for Pure Science, University of Mosul.
This is an open access article under the CC BY 4.0 license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract

This study was conducted with the aim of evaluating the ability of the synergistic effect of nine plant essential oils with antibiotics in removing the antibiotic resistance characteristic of the multiple drug resistance pathogenic bacteria. The disc diffusion method was used for this purpose and the oils were synergized with antibiotics showed resistance by the studied bacteria.

The results showed a synergistic effect (ranged between 3 - 40 mm) for different oils with antibiotics according to the type of bacteria, that the most numerous cases of synergism (27 cases) were with *P.mirabilis* and the highest synergistic inhibition occurred with the same bacteria (40 ml). Pomegranate seed oils, thyme, rosemary and cinnamon were able to synergize with six antibiotics, while eucalyptus, Peppermint, ginger and orange synergized with five, Lavender oil synergized with four antibiotics.

We conclude from the results of this study the possibility of combining plant essential oils with antibiotics to remove resistance, which opens the door to finding new ways to treat many diseases caused by multiple drug resistance pathogens.

keywords: Synergistic effect**,** Plant essential oils**,** Antibiotic resistance

إزالة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية من خلال التأثير التآزري مع الزيوت النباتية الاساسية

الاء قاسم حيدر [1], محسن ايوب عيسى [*2]

[2,1] قسم علوم الحياة , كلية العلوم , جامعة الموصل , الموصل , العراق

الخلاصة:

اجريت هذه الدراسة بهدف تقييم قدرة التأثير التآزري لتسعة زيوت نباتية أساسية مع المضادات الحيوية في ازالة صفة مقاومة المضادات لعدة انواع من البكتريا المرضية ذات المقاومة المتعددة , استخدمت طريقة الإنتشار بالأقراص لهذا الغرض واجري تآزر الزيوت مع المضادات الحيوية التي أظهرت البكتريا المدروسة مقاومة تجاهها .

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

أظهرت النتائج وجود تأثير تآزري (تراوح بين 3 – 40 ملم) للزيوت المختلفة مع المضادات الحيوية وبصورة متباينة حسب نوع البكتريا ،وان أكثر حالات التآزر عددا (27 حالة) كانت مع البكتريا *P.mirabilis* وان أعلى تثبيط تآزري حصل مع نفس البكتريا اذ وصل في بعضها الى (40 ملم)، واستطاعت كل من زيوت بذور الرمان والزعتر واكليل الجبل والقرفة التآزر مع ستة مضادات حيوية بينما تآزرت كل من زيوت الإيوكاليبتوس والنعناع والزنجبيل والبرتقال مع خمسة مضادات وتآزر زيت اللافندر مع أربعة مضادات حيوية.

نستنتج من نتائج هذه الدراسة إمكانية الجمع ما بين الزيوت الأساسية النباتية و المضادات الحيوية التي تقاومها البكتريا لإزالة هذه المقاومة ، مما يفتح الباب امام إيجاد طرق جديدة لعلاج للعديد من الأمراض التي تسببها الجراثيم المقاومة للعلاجات.

كلمات مفتاحية: التأثير التآزري, زيوت نباتية اساسية، مقاومة المضادات الحيوية.

1.المقدمة:Introduction

إن تطور وانتشار المقاومة البكتيرية تجاه المضادات الحيوية اصبحت مشكلة عالمية تهدد الأمن الغذائي ، وتطوير الأدوية ، كما تؤدي إلى ارتفاع التكاليف الطبية ، والإقامة الطويلة في المستشفيات، وزيادة معدل الوفيات [1]. ومع ارتفاع نسبة هذه المقاومة فقد توجه الاهتمام الى استخدام البدائل العلاجية ومنها المنتجات النباتية المضادة الجراثيم التي اكتسبت أهمية في البحث العلمي, واستخدمت بشكل واسع في علاج الأمراض الجرثومية التي تصيب الإنسان , والنباتات الطبية تعد مصدراً هاماً للمركبات الكيميائية الجديدة ذات التأثيرات العلاجية المهمة وهي تحتوي على مجموعة واسعة من المواد التي يمكن استخدامها لعلاج الأمراض المزمنة ، والأمراض المعدية [2].

الزيوت النباتية الأساسية Essential Oils (EO) هي مجموعة مهمة من المنتجات الثانوية التي تعد مصادر مفيدة للمركبات المضادة للجراثيم, وقد تم إجراء العديد من الدراسات المختلفة حول فعاليتها المضادة للجراثيم [4,3]. والزيوت الأساسية بعكس المضادات الحيوية ، تتكون من مركبات لا يُمكن للبكتيريا أن تطور مقاومه تجاهها , وخواصها العلاجية والوقائية لا تقتصر على البكتريا فحسب وإنما تجاه الفايروسات , الفطريات و الطفيليات وغيرها[5] . إن استخدام العلاج المشترك بين الزيوت الأساسية و المضادات الحيوية قد يؤدي إلى ابتكار طرق جديدة لعلاج الأمراض المعدية, والعديد من الباحثين درس تجريبياً التأثير التآزري الناتج عن مزيج من المضادات الحيوية مع زيوت نباتية أو مستخلصات نباتية مختلفة وقد أدى هذا المزيج الى تقليل مقاومة البكتيريا للأدوية [7,6].هذا العلاج المشترك الذي يجمع بين المضادات الحيوية التقليدية والزيوت الأساسية اصبح مجالًا مهما للبحوث المستقبلية و قد يؤدي هذا الجيل الجديد من الأدوية الى تطوير أنظمة دوائية جديدة في مكافحة مقاومة المضادات الحيوية [8].

تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم التأثير التآزري لتسعة زيوت نباتية أساسية مع المضادات الحيوية ضد عدد من البكتريا المرضية ذات المقاومة المتعددة تجاه المضادات الحيوية وإمكانية إزالة هذه المقاومة.

2.المواد وطرائق العمل:Materials and methods

العزلات البكتيرية:

استخدمت في هذه الدراسة خمسة عزلات بكتيرية(***Proteus mirabilis***, ***Klebsiella pneumoniae***,***Escherichia coli*** , ***Pseudomonas aeruginosa*** , ***Enterobacter cloacae***) معزولة ومشخصة في قسم علوم الحياة– كلية العلوم – جامعة الموصل واختيرت كونها ذات مقاومة متعددة للمضادات الحيوية ، تم تأكيد تشخيصها باستخدام أشرطة API 20 الخاصة بكل منها.

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

المضادات الحيوية:

إثناعشرة مضاداً حيوياً استُعملت في هذه الدراسة مُجهزة من شركة Bioanalyse التركية والمبينة في الجدول (1) أدناه :

جدول(1): المضادات الحيوية المستعملة في الدراسة.

اسم المضاد	رمز المضاد	التركيز(µg)
Ampicillin	AM	10
Ceftriaxone	CRO	10
Cefotaxime	CTX	30
Ciprofloxacine	CIP	5
Levofloxacine	LEV	5
Novobiocin	NV	30
Ofloxacin	OFX	5
Penicillin	P	10
Tetracyclin	TE	10
Trimethoprim–Sulphamethoxazol	SXT	1.25/23.75
Trimethoprime	TMP	10
Vancomycin	VA	30

الزيوت النباتية:

إستخدمت الزيوت النباتية الاساسية Essential Oils (EO) المدرجة في الجدول (2) والمجهزة من السوق المحلية من شركة عماد للزيوت/ مدينة الموصل/ العراق.

جدول(2): الزيوت النباتية الاساسية المستعملة في الدراسة.

الإسم الشائع	الإسم العلمي	الزيوت المستخدمة
Pomegranate Seed (EO)	*Punica granatum*	زيت بذور الرمان
Eucalyptus (EO)	*Eucalyptus globulus*	زيت الإيوكاليبتوس
Lavender (EO)	*Lavandula angustifolia*	زيت اللافندر
Thyme	*Thymus vulgaris*	زيت الزعتر
Peppermint (EO)	*Menthax piperita*	زيت النعناع
Rosemary (EO)	*Rosmarinus oficinalis*	زيت إكليل الجبل
Ginger (EO)	*Zingiber officinale*	زيت الزنجبيل
Cinnamon (EO)	*Cinnamomum verum*	زيت القرفة
Orange (EO)	*Citrus sinensis*	زيت البرتقال

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

اختبار حساسية البكتريا للمضادات الحيوية:

أُجري إختبار حساسية البكتريا للمضادات الحيوية بإستخدام طريقة الإنتشار بالاقراص Disc diffusion method على وسط أكار مولر هنتون بطريقة Bauer & Kirby 1966، بإستخدام أقراص المضادات الحيوية المبينة في الجدول (1), وبإتباع التوصيات الواردة من قبل هيئة القياسات المختبرية السريرية[9] ، اذ نُقِلَتْ 3– 5 مستعمرات نقية من البكتريا الى انابيب حاوية على محلول الملح الطبيعي المعقم وقورنت كثافة المعلق البكتيري مع انبوبة ماكفارلاند رقم واحد القياسية التي تعادل $3x10^8$خلية/سم^3 ثم نشر المعلق البكتيري بماسحة قطنية معقمة على وسط اكار مولر هنتون وتركت الاطباق لمدة 3–5 دقائق لتتشرب وتجف ثم ثبتت اقراص المضادات الحيوية باستخدام ملقط معقم ثم حُضِنَتْ الاطباق عند درجة حرارة 37 °م لمدة 24 ساعة، بعدها قِيسَ قطر التثبيط لكل قرص وقورنت مع الجداول القياسية .

اختبار التأثير التآزري للزيوت النباتية الأساسية مع المضادات الحيوية:

أُجرِيَ هذا الاختبار على العزلات البكتيرية استناداً الى [10] , إذ حضرت المعلقات البكتيرية الفتية بنفس الطريقة المشار اليها اعلاه في فحص الحساسية للمضادات الحيوية ، ولُقحتْ اطباق من وسط اكار مولر هنتون بهذه المعلقات بطريقة الفرش و بإستخدام ماسحة قطنية معقمة, بعدها ثُبتت أقراص المضادات الحيوية, ثم بإستخدام الماصة الدقيقة أُضيفَ 10 مايكروليتر من الزيوت النباتية المدروسة والمعقمة بطريقة البسترة الى أقراص المضادات الحيوية, بعدها حُضِنَتْ الاطباق في درجة حرارة 37 °م لمدة 24 ساعة وتم قياس أقطار التثبيط بوحدة المليمتر.

3.النتائج والمناقشة:Results and discussion

يلاحظ من خلال النتائج الموضحة في الجدول (3) ان جميع العزلات المدروسة تمتلك صفة المقاومة المتعددة Multidrug resistance, حيث يُطلق هذا المصطلح على البكتريا المقاومة لثلاث فما فوق من المضادات الحيوية التابعة لأصناف مختلفة، ويعد انتشار هذه الصفة بين البكتريا المرضية مشكلة صحية بالغة الخطورة [11] ، هناك عدة اسباب تفسر إكتساب البكتريا للمقاومة المتعددة, منها وجود المضاد الحيوي في بيئة البكتريا مما يؤدي الى حدوث طفرات كروموسومية تؤدي الى تحويل البكتريا من حساسة الى مقاومة، فضلا عن إكتساب البكتريا للعديد من جينات المقاومة الخارجية بظاهرة إنتقال الجينات الافقي Horizontal gene transfer وهذا يعود بشكل أساسي لبلازميدات المقاومة R–plasmid أو الترانسبوزونات أو الفيروسات، وقد تمتلك البكتريا خصائص تركيبية معينة تمكنها من مقاومة بعض المضادات بصورة طبيعية [12].

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

جدول(3): نتائج اختبار حساسية الانواع البكتيرية (بالملم) تجاه المضادات الحيوية المدروسة.

المضادات الحيوية												
نوع البكتريا	**TMP**	**OFX**	**P**	**NV**	**TE**	**VA**	**SXT**	**LEV**	**CIP**	**CTX**	**CRO**	**AM**
E.coli	24	28	0	0	0	0	22	30	32	0	0	0
K.pneumoniae	0	16	0	0	0	0	0	20	24	0	0	0
P.mirabilis	0	16	0	0	0	0	0	24	24	0	0	0
E.cloacae	0	20	0	0	0	0	0	26	20	20	0	0
P.aeruginosa	0	14	0	0	0	0	0	28	30	0	0	0

اختُبرت قابلية التآزر بين تسعة زيوت نباتية أساسية مختلفة مع المضادات الحيوية التي قاومتها العزلات المدروسة بهدف دراسة امكانية تحويل هذه العزلات المقاومة الى حساسة تجاه هذه المضادات, واذا ما اخذنا في الحسبان أن التأثير التآزري هو الزيادة في قطر التثبيط مقارنة بقطر التثبيط للمضاد لوحده او أنه الظاهرة التي يتم فيها دمج مركبين لزيادة فعاليتهما الفردية [13][14]. فان النتائج المُدرجة في الجداول (4,5,6,7,8) تُوضح وجود تأثير تآزري (تراوح بين 3 – 40 ملم) للزيوت المختلفة مع المضادات الحيوية تجاه العزلات المدروسة وبصورة متباينة حسب نوع العزلة.

جدول(4): نتائج اختبار تآزر الزيوت النباتية المدروسة مع المضادات الحيوية (بالملم) تجاه بكتريا *E.coli* .

الزيوت النباتية									
المضادات الحيوية	**القرفة**	**الزنجبيل**	**إكليل الجبل**	**النعناع**	**الزعتر**	**اللافندر**	**البرتقال**	**الكاليبتوس**	**بذور الرمان**
CRO	16	9	9	12	14	0	0	0	0
CTX	12	11	14	20	0	0	0	0	0
NV	0	0	0	10	15	14	15	15	15
AM	13	0	8	0	0	0	0	0	12
TE	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

جدول(5): نتائج اختبار تآزر الزيوت النباتية المدروسة مع المضادات الحيوية (بالملم) تجاه بكتريا *P.meiabilis* .

المضادات الحيوية	الزيوت النباتية								
	القرفة	الزنجبيل	إكليل الجبل	النعناع	الزعتر	اللافندر	البرتقال	الكاليبتوس	بذور الرمان
VA	14	0	14	0	23	0	0	0	0
NV	14	13	16	15	0	24	23	26	24
TE	0	24	24	10	0	0	0	0	0
CRO	0	0	12	12	40	40	40	36	40
CTX	0	0	0	10	34	36	32	33	38

جدول(6): نتائج اختبار تآزر الزيوت النباتية المدروسة مع المضادات الحيوية (بالملم) تجاه بكتريا *E.cloacae* .

المضادات الحيوية	الزيوت النباتية								
	القرفة	الزنجبيل	إكليل الجبل	النعناع	الزعتر	اللافندر	البرتقال	الكاليبتوس	بذور الرمان
TE	24	23	24	23	23	24	24	22	26
VA	0	9	8	0	0	0	0	0	0
AM	0	0	8	0	0	0	0	0	0

جدول(7): نتائج اختبار تآزر الزيوت النباتية المدروسة مع المضادات الحيوية (بالملم) تجاه بكتريا *K.pneumoniae*.

المضادات الحيوية	الزيوت النباتية								
	القرفة	الزنجبيل	إكليل الجبل	النعناع	الزعتر	اللافندر	البرتقال	الكاليبتوس	بذور الرمان
NV	12	14	18	14	14	14	14	14	14
SXT	0	0	0	10	0	0	0	0	14

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

جدول(8): نتائج اختبار تآزر الزيوت النباتية المدروسة مع المضادات الحيوية (بالملم) تجاه بكتريا *P.aeruginosa* .

المضادات الحيوية	الزيوت النباتية								
	القرفة	الزنجبيل	إكليل الجبل	النعناع	الزعتر	اللافندر	البرتقال	الكاليبتوس	بذور الرمان
CRO	14	16	20	20	12	14	0	0	16
CTX	8	10	12	16	0	0	0	0	0
TE	0	0	0	0	10	11	14	10	11
NV	0	0	0	0	0	0	10	0	0
SXT	0	0	0	0	12	0	15	15	0
VA	8	0	0	0	0	0	0	0	0

كما يلاحظ من هذه النتائج ان أكثر حالات التآزر عددا (27 حالة) كانت مع البكتريا ***P.mirabilis*** كذلك اعلاها تثبيطاً إذ وصل التثبيط في بعضها الى (40 ملم) مما يعكس التاثير المتميز للزيوت المدروسة على هذه البكتريا , جدول (5). تلتها بكتريا ***P.aeruginosa*** التي اظهرت 21 حالة تآزر , جدول (8), ثم كل من بكتريا ***E.coli*** , ***E.cloacae*** و***K.pneumoniae*** بحالات تآزر بلغت 18, 12, 11 على التوالي, الجداول (4,6,7). بعض الدراسات تشير الى ان أهمية الفعالية التآزرية التي يتم اعتمادها تكون بما يعادل قيمة تثبيط5 ملم او اكثر[14] [15] .

اذا ما أخذنا بنظر الاعتبار تأثير كل نوع من انواع الزيوت المستخدمة يلاحظ من النتائج المبينة في الجدول (9) ان كل من زيوت بذور الرمان والزعتر وإكليل الجبل والقرفة استطاع كل منها التآزر مع ستة مضادات حيوية بينما تآزرت كل من زيوت الإيوكاليبتوس والنعناع والزنجبيل والبرتقال مع خمسة مضادات ولم يتآزر زيت اللافندر سوى مع اربعة مضادات حيوية.

ان التأثير التآزري لهذه الزيوت قد يعود الى تكوين مركبات جديدة معينة ربما تصبح أكثر فاعلية في التثبيط [16]. ان الميكانيكية التي تُفسر العمل المشترك لمركبات الزيوت النباتية والمضادات الحيوية لاتزال غير معروفة ولكن هناك بعض التفسيرات التي تقترح أن المركبات النباتية تعمل على زعزعة الجدار الخلوي البكتيري وبذلك يسهل تدفق المضادات الحيوية ، أو عن طريق زيادة نفاذية الغشاء البلازمي وإزالة البلازميدات[17]. ان المركبات التي تحور فعالية المضاد الحيوي تجاه السلالات البكتيرية المقاومة ممكن ان تعمل كمثبطات لمضخة التدفق Efflux pump Inhibitors (EPI) وتعد النباتات مصدر غني لمثل هذه المركبات وخاصة المركبات الفينولية [18][19].

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

جدول (9): انواع واعداد المضادات الحيوية التي أبدت الزيوت النباتية فعالية تآزرية معها.

الزيوت النباتية	المضادات الحيوية التي تآزرت معها	العدد
زيت بذور الرمان	NV,CRO,CTX,SXT,TE,AM	6
زيت الإيوكاليبتوس	NV,CRO,CTX,TE,SXT	5
زيت اللافندر	NV,CRO,CTX,TE	4
زيت الزعتر	VA,CRO,CTX,NV,TE,SXT	6
زيت النعناع	NV,TE,CRO,CTX,SXT	5
زيت إكليل الجبل	VA,NV,TE,CRO,CTX,AM	6
زيت الزنجبيل	NV,TE,CRO,CTX,VA	5
زيت القرفة	VA,NV,CRO,CTX,TE,AM	6
زيت البرتقال	NV,CRO,CTX,TE,SXT	5

4.الاستنتاجات:Conclusions

تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن الجمع بين الزيوت الأساسية النباتية مع المضادات الحيوية التي قاومتها البكتريا المدروسة كان له دور في إزالة صفة المقاومة تجاه العديد من هذه المضادات ، مما يفتح الباب أمام إيجاد طرق جديدة لعلاج للعديد من الأمراض التي تسببها الجراثيم.كما ان هناك حاجة لمزيد من الدراسات لفهم هذه الآلية التآزرية لتكون الصورة واضحة لدعم هذا المسار العلاجي الواعد.

5.المصادر:References

[1] World Health Organization [WHO], "Antibiotic resistance" . Geneva: WHO. 2018.
[2] Blumenthal M, "Herbal medicines: expanded commission E monographs" Boston: Integrative Medicine Communications;, pp. 419-23, 2000.
[3] Katarzyna W, Wanda M., Jacek Ł. , Małgorzata G. ,Anna C. and Antoni, S, "Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?" *Molecules* .vol. 24, no. 11, pp.2130,2019.
[4] Sepahvand R, Delfan B, Ghanbarzadeh S, Rashidipour M, Veiskarami GH, Ghasemian-Yadegari J, "Chemical composition, antioxidant activity and antibacterial effect of essential oil of the aerial parts of *Salvia sclareoides*" *Asian Pac J Trop Med*., no. 7,pp.491-6,2014.
[5] Lesueur D, de Rocca Serra D, Bighelli A, Hoi TM, Ban NK, Thai TH "Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Michelia faveolata* Meryll ex Dandy from Vietnam" *Flavour Fragr J*; vol. 22,pp. 317-21. , 2007.
[6] Taiwo, M.0 and Adebayo, O.S "Plant Essential Oil: An Alternative to Emerging Multidrug Resistant Pathogens" *Journal of Microbiology and experimentation*, vol.5,no. 5,2017.
[7] Stefanovic O, Comic L, "Synergistic antibacterial interaction between *Melissa officinalis* extracts and antibiotics" *J Appl Pharm Sci*; vol.2,pp. 1-5,2012.
[8] Yixap,p ; yiap,B.C ;Ping, H.C;Lim,E, "Essential oil ,Anew Horizon in comating Bacterial Antibiotic Resistance" *The open Microbiology Journal* ., vol.8,no. 1,pp.6-14,2014.

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/

[9] National Committee for Clinical Laboratory Standards." *Performance Standards for antimicrobial disk Susceptibility test approved standard.*" Wayne, PA: NCCLs; 2000.

[10] Mohammed S; Mahmoud A; Laith M; Najeeb N, "Synergistic Effect of Some Natural Substances in Combination with Antibiotics on MDR *Klebsiella* isolates" *Medico-legal Update.* , vol.20, no. 3,2020.

[11] Prestinaci ,F ; Pezzotti ,p and Pantosti, A "Antimicrobial Resistance : a global multifaceted phenomenon " *Patho Glob Health* .,vol.109,no. 7,pp. 309-318,2015.

[12] Canton R, Morosini MI, "Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics" *FEMS Microbiol Rev*.,vol 35,no. 5,pp. 977-91,2011.

[13] Chung, P.Y.; Navaratnam, P. and Chung, L.Y, "Synergistic antimicrobial activity between pentacyclic triterperioids and antibiotics against *Staphylococcus aureus* strains" *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*., vol. 10,pp. 25-28,2011.

[14] Stefanovic, O. and Comic, L, " Synergistic antibacterial interaction between *Melissa officinalis* extracts and antibiotic" *Journal of Applied Pharmaceutical Science*., vol.2,no.1,pp. 1-5,2012.

[15] Adwan, G. and Mhanna, M, "Synergisticy effects of plant extracts and antibiotic on *Staphylococcus aureus* strains Isolated from clinical specimens" *Middle–East Journals of Scientific Research*., vol.3,no. 3,pp. 134-139,2008.

[16] Ahmed, Z.; khan, S.S.; khan, M.; Tanveer, A. and Lone, Z.A,"Synergistic effect of *Salvadora Persica* extracts, tetracycline and penicillin against *Staphylococcus aureus*" *African Journal of Basic and Applied Sciences*., vol.2,no. 1-2,pp. 25-29,2010.

[17] Horiuchi, K.; Shiota, S.; Kuroda, T.; Hatano, T.; Yoshida, T. and Tsuchiya, T, "Potentiation of antimicrobial activity of aminoglycosides by carnosol from *Salvia officinalis*" *Biol. Pharm. Bull.*, vol.30,no.2,pp. 287-290,2007.

[18] Oliveria, S.M.S; Falcao-Silva, V.S.; Siqueira –Junior, J.P.; Costa, M.J.D. and Dinix, M.D.F, "Modulation of drug resistance in *Staphylococcus aureus* by extract of mango (*Mangifera indical* L., Anacardiaceae) peel" *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol.21,no.1,pp.1-5,2011.

[19] Ahmed, I. and Aqil, F, "*In vitro* efficacy of bioactive extracts of 15 medicinal plants against ES beta L-producing Multi–drug resistant enteric bacteria" *Microbiol. Res.*, vol.162,no.3,pp. 264-275,2007.

Downloaded from https://edusj.mosuljournals.com/