

Bazı Bitki Ekstrelerinin *Propionibacterium acnes* Üzerine Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması

Muhammed Serpi¹, Zafer Ömer Özdemir², Yasemin Salman³

¹Özel Efkat Fen Lisesi, Gaziosmanpaşa, İstanbul

²Kırklareli Üniversitesi, Lüleburgaz Meslek Yüksekokulu, Kimya Teknolojisi Programı, Kırklareli

³Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Metalürji Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Esenler- İstanbul

Geliş Tarihi (Received) :14.12.2011

Kabul Tarihi (Accepted) : 01.04.2012

ÖZET: *Acne vulgaris* (Akne) yağ bezlerinin bir hastalığıdır ve özellikle yüz bölgesini etkilemektedir. Bu çalışmada, *Matricaria chamomilla* (papatya), *Alchemilla vulgaris* (aslanpençesi), *Lavandula angustifolia* (lavanta), *Melissa officinalis* (melissa), *Fumaria officinalis* (ahtere) ve *Punica granatum* (nar) kabuğu ekstralarının, 6 farklı *Propionibacterium acnes* suşuna karşı antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiştir.

Kullanılan bitki ekstralarının 2 mg/ml ve 5 mg/ml konsantrasyonları çalışmamızda kullanılan klinik *P. acnes* suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlemlenmiş, 0,5 mg/ml konsantrasyonundaki bitki ekstresi ise antibakteriyel aktivite göstermemiştir. 5 mg/ml konsantrasyonda üreme %100 önlenmiştir (antibakteriyel aktivite), 2 mg/ml konsantrasyonda ise *Matricaria chamomilla* ekstresinin ve *Punica granatum* kabuğu ekstresi hariç diğer bitki ekstraları üremeyi %100 önlemiştir.

Araştırma sonucunda, yeni geliştirilecek etkili bitkisel kökenli preparatların klasik akne tedavisine hem destek hem de alternatif olma potansiyeline sahip olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Akne vulgaris, Antibakteriyel aktivite, Bitkisel Ekstre, *Propionibacterium acnes*.

Investigation of the Antibacterial Effects of Some Plant Extracts on *Propionibacterium acnes*

ABSTRACT: *Acne vulgaris* (Acne) is a disease of the sebaceous glands, and especially affects the facial region. In this study, *Matricaria chamomilla* (chamomile), *Alchemilla vulgaris* (lady's mantle), *Lavandula angustifolia* (lavender), *Melissa officinalis* (melissa), *Fumaria officinalis* (fumeterre) and *Punica granatum* (pomegranate) bark extract's antibacterial activity were determined against 6 different strains of *Propionibacterium acnes*.

Plant extracts concentrations in the 2 mg/ml and 5 mg/ml used in our study were observed antibacterial activity against clinical *P. acnes* strains, which used in this study, and 0.5 mg/ml concentration of the plant extract showed no antibacterial activity. 5 mg/ml concentration is prevent reproduction (antibacterial activity) 100%, 2 mg/ml plant extracts concentration prevent reproduction 100%, excluding extract of *Matricaria chamomilla* and bark extract of *Punica granatum*.

As a result of this study, a new effective herbal based preparations, which will developed, may have the potential both to become an alternative and to support classical acne treatment, is identified.

Keywords: Acne vulgaris, Antibacterial activity, Plant Extract, *Propionibacterium acnes*.

GİRİŞ

Acne vulgaris (Akne), deride bulunan kıl folikülündeki yağ bezlerinin bir hastalığıdır ve özellikle yüz bölgesini etkiler (Bojar 2004). Bu bezlerin salgıladığı yağın deri yüzeyine çıkarak atılması gerekir. Ancak ergenlik döneminde yağ bezileri daha fazla yağ salgılar. Bu yağ bir kanal ile deri yüzeyine geçer. Akne hastalığında bu kanala yağ birikimi ve dökülmü keratin hücreleri ile tıkanır (Farrar 2004, Simpson 2004, Zaenglein 2008).

Akne oluşumunda rol oynayan en önemli etken, folikülde yerleşen anaerob bir bakteri olan *Propionibacterium acnes*'in varlığıdır. *P. acnes* normal olarak insan derisinde bulunan Gram pozitif çubuk şeklinde bakteridir (Ergin 2006, Lood 2011). Bazı suşları aerotoleran yağ da mikroaerofilik olmakla beraber çoğunlukla zorunlu anaerob bir bakteri olarak bilinir ve en iyi oksijensiz ortamda ürer. Yağ birikimi sonucunda, normal deride de bulunan *P. acnes* bu bölgede

çok almaya başlar (Ramos-e-Silva ve Carneiro, 2009; Nakatsuji 2011). Çok alan *P. acnes* bakterileri, yağ bezlerinin tıkalı olan kanallarından içeri girerek hem varlıklarıyla hem de lipaz trigliseritlerini parçalayarak ortaya çıkardıkları serbest yağ asitleri (propionik asit, vb.) nedeniyle yağ bezinde bir iltihaba yol açarlar (Cheung 1975, Iinuma 2011). *P. acnes*'in metabolik ürünlerinden olan uçucu yağ asitleri, kromatografik analizler sonucunda, yüksek miktarda propionik asit, az miktarda asetik asit ve minimal miktarda izovalerik asit olarak belirlenmiştir (Degitz 2008, Koneman 2006).

Akne tedavisinde çok uzunla antibiyotiklerin kullanılması dirençli *P. acnes* suşlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Monroe 2000, Zandi 2011).

Antibiyotik direnci ilk olarak 1979 yılında rapor edilmiş, son yıllarda ise dünya çapında bir problem haline gelmiştir (Adawiyah 2010, Ergin 2007, Iinuma 2011).

Antibiyotiklerin çocuklardaki akne tedavisinde kullanılması FDA ve Avrupa Komisyonu tarafından tavsiye edilmemektedir. Antibiyotiklerin uzun dönem etkileri üzerine çalı malar devam etmektedir (Antoniou 2009).

Dünya Sa lık Örgütü'nün (WHO) ara tırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır (Daniel 2001, Gürün 2004). Ayrıca son yıllarda uluslararası öneme sahip olan Web of Science'da yer alan bitki içerikli ara tırma makalelerinin sayısında önemli artı lar gözlenmi tir (ekil 1).

Do ada tabii olarak yeti en bazı bitkilerin ekstrelerinin ve uçucu ya larının bakterilere kar ı antibakteriyel aktivite gösterdi i yapılan çalı malarda tespit edilmi tir (Kalemba 2003). Uçucu ya lar, bitkilerden, distilasyon ile elde edilen, normal ko ullarda sıvı, bazen donabilen uçucu, kuvvetli kokulu ve ya ımsı kar ı ımlardır (Dorman 2000). Uçucu ya lar, farklı bile enleri içeren kompleks kar ı ımlar olduklarından biyolojik etkileri yönünden de farklılık göstermektedirler. Etki dereceleri içerdikleri etken maddenin özelli ine ba lı olarak de i iklik gösteren pek çok uçucu ya ın, antibakteriyel özelli e sahip oldu u belirtilmektedir (Toro lu 2006, Zu 2010).

Bilinen tüm antibiyotiklere direnç geli tirmekte olan bakterilerde, ilaç dirençlili i artmakta ve yayılmaktadır. Bu nedenle ilaçlara alternatif olarak bitkilerin kullanılması önerilmektedir ve bu bitkilerin antibakteriyel özelli inden faydalanılmaktadır (Abascal 2002).

P. acnes'e kar ı, harici olarak uygulanabilecek etkili bitkisel kökenli preparatların kullanımı klasik akne

tedavisine hem destek hem de alternatif olma potansiyeline sahiptir.

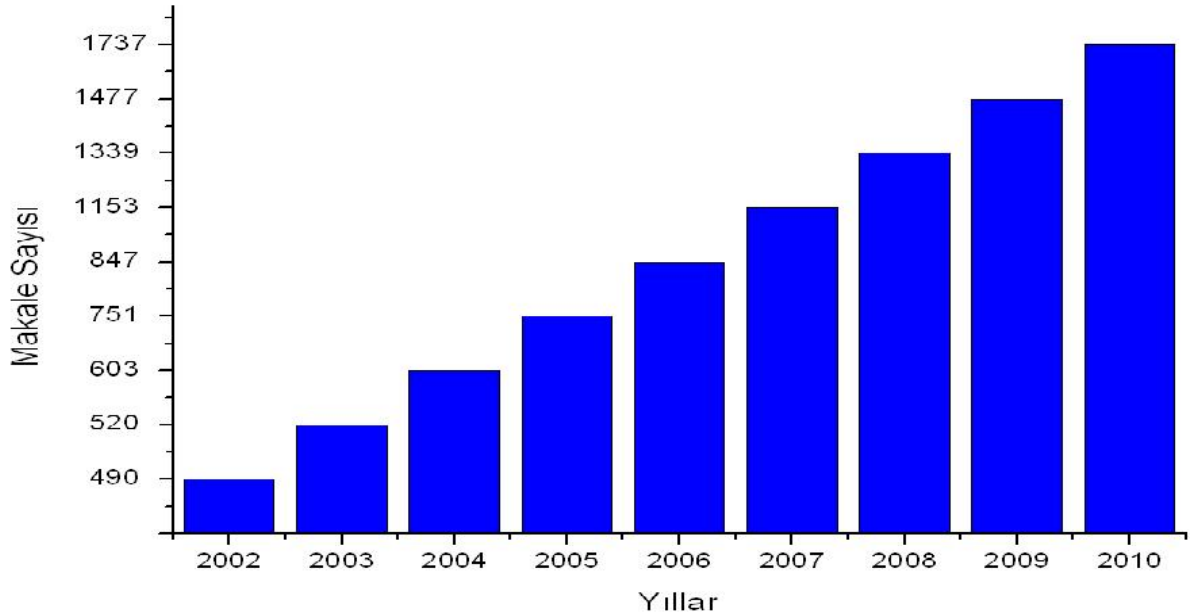
Bu çalı manın amacı; *Matricaria chamomilla* (papatya), *Alchemilla vulgaris* (aslanpençesi), *Lavandula angustifolia* (lavanta), *Melissa officinalis* (melissa), *Fumaria officinalis* (ahtere) ve *Punica granatum* (nar) kabu u ekstrelerinin, 6 farklı *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) su una kar ı antibakteriyel aktivitelerini belirlemektir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Çalı mada kullanılan bitkilerden *Matricaria chamomilla*, *Alchemilla vulgaris* (aslanpençesi), *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis*, *Fumaria officinalis* marketlerde satı a sunulmu paketler halinde kurutulmu olarak, Kütahya-Simav Altınba ak Do al Ürünler Baharat ve Gıda Sanayi Tic. Ltd. ti.nin. NATUR S M markalı ürünlerinden temin edildi. Nar kabu u ektresi için ticari olarak satılan *Punica granatum* kullanıldı. Bu bitkisel materyalin te hisi .Ü. Cerrahpa a Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında yapıldı Ekstraksiyonda kullanılan aseton, ticari olarak satın alındı.

P. acnes su ları stanbul Üniversitesi (.Ü.) Cerrahpa a Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalından temin edildi.

Bitki ekstrelerinin *P. acnes* bakterisi üzerindeki antibakteriyel aktivitesini belirlemek için agar dilüsyon yöntemi kullanıldı ve saf bitki ekstrelerine tüp dilüsyon yöntemi uygulanarak elde edilen sonuçlar kar ıla tırıldı. Kontrol grubu olarak bitki ekstresi kullanılmayan grup alındı.



ekil 1. 2002-2010 yılları arasında Web of Science'da yer alan bitki içerikli ara tırma makalelerinin sayısı. (Sonuçlar; antibacterial activity, herbal plant, phytotherapy, medicinal plant konuları taratılarak hazırlanmı tir.)

Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Bitki materyalleri, direkt olarak oda sıcaklığında aseton içerisine aktarılarak geri soğutucu altında 1 saat süreyle su banyosunda reflüks edildi (Kılıç 2008). Bitkisel yağların çoğunlukla ester yapısında olmasından dolayı benzer fonksiyonel grup yapısı nedeniyle ekstraksiyonda aseton kullanıldı. Ekstraksiyon sonunda, aseton vakum distilasyonu ile ortamdan uzaklaştırılarak geri kazanıldı. Kalan yağsı kısım antibakteriyel testlerde kullanılmak üzere kapaklı kaplara alındı.

Çözücü ekstraksiyonu yöntemiyle ekstre elde etmek için kullanılan ve kuru halde bulunan bitkisel materyaller, hassas terazide 50'er gram tartılarak 1 L hacimli balonlar içine 500 ml aseton ekledikten sonra ekstraksiyon düzeneğine yerleştirildi. Bu şekilde her bitkinin 150'er gramı için 55°C'da ekstraksiyon işlemi uygulandı.

4'er saat aseton çözücüsüyle ekstraksiyon işlemine tabi tutulan bitki ekstraktları süzülükten sonra vakum distilasyonu işlemi döner buharla tırcı cihazında 25°C'da gerçekleştirildi.

Elde edilen bitki ekstraktları 15 ml'lik kapaklı tüplere aktarıldı. Daha sonra azı açık steril petri kaplarına aktararak 25°C'de etüvde bir saat daha bekletilerek aseton kalması ise tamamının uçması sağlandı. Son olarak bitki ekstraktlarının tartımı yapıldı.

Deneylerde Kullanılan Besi Yerlerinin Hazırlanması

Kullanılan tüm tüp, beher ve balonların sterilizasyonu işlemi pastör fırınında 160°C'de 120 dakika bekletilerek yapıldı.

P. acnes Su Larının Çalınması İçin Hazırlanması ve Üretilmesi

P. acnes su ları .Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalından temin edildi. Su lar - 70°C'te tutulan ve saklama ortamı olarak kullanılan cryobank (mast diagnostics) tüpleri içinden alındı.

P. acnes su larının canlandırılması için her bir su numarası bulundu u cryobank açıldı ve içerisinden birkaç boncuk alınarak Brucella agar ile hazırlanan fenil etil alkollü anaerob besiyerleri üzerinde döndürüldü (Koneman 2006). Besiyerleri Anaerop jarlara (oxid) yerleştirildi ve anaerob ortamın sağlanması için Anaero-Gen gaz paketleri (Oxoid ve Mitsubishi Gas Co.) kullanıldı (Jousimies-Somer 2002). Anaerop jarlar 37°C'ta 72 saat bekletildi (Jousimies-Somer 2002).

İnkübasyon sonunda anaerop jarlar açıldı ve üzerindeki boncukların döndürüldü ü fenil etil alkollü anaerob besiyerleri incelendi.

Üreme görülen besiyerlerindeki su ların çoğaltılması için her birinden Brucella agar ile

hazırlanan fenil etil alkollü anaerob besiyerlerine yeniden pasajlar alınarak anaerobik artlarda 72 saat bekletildi (Jousimies-Somer 2002).

Bu yöntemle çoğaltılabilen 6 farklı *P. acnes* su numarası çalışmamızda kullanıldı.

Bitki Ekstrelerinin *P. Acnes* Su Larına Uygulanması

Uygulama 2 ayrı grupta elde edilen bitki ekstraktlarının seyreltilmesiyle hazırlanan 3 farklı bitki ekstresi konsantrasyonunda (0,5 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml) yapıldı:

a) Grup A: Bitki ekstraktlarının 6 farklı *P. acnes* su numarasına karşı etkili ini saptamak amacıyla, agar dilüsyon yöntemi ile, Konsantrasyonu; 0,1 ml bitki ekstresi (bitki ekstresi oranı 0,5 mg/ml) + 15 ml besiyeri olacak şekilde 6 ayrı petri kabı hazırlandı. Kontrol grubu olarak bitki ekstresi içermeyen besiyeri kullanıldı.

b) Grup B: Bitki ekstraktlarının 6 farklı *P. acnes* su numarasına karşı etkili ini saptamak amacıyla, agar dilüsyon yöntemi ile, Konsantrasyonu; 0,1 ml bitki ekstresi (bitki ekstresi oranı 2 mg/ml) + 15 ml besiyeri olacak şekilde 6 ayrı petri kabı hazırlandı. Kontrol grubu olarak bitki ekstresi içermeyen besiyeri kullanıldı.

c) Grup C: Bitki ekstraktlarının 6 farklı *P. acnes* su numarasına karşı etkili ini saptamak amacıyla, agar dilüsyon yöntemi ile, Konsantrasyonu; 2,5 ml bitki ekstresi (bitki ekstresi oranı 5 mg/ml)+ 15 ml besiyeri olacak şekilde 6 ayrı petri kabı hazırlandı.

d) Grup D: Kontrol grubu olarak bitki ekstresi içermeyen besiyeri kullanıldı.

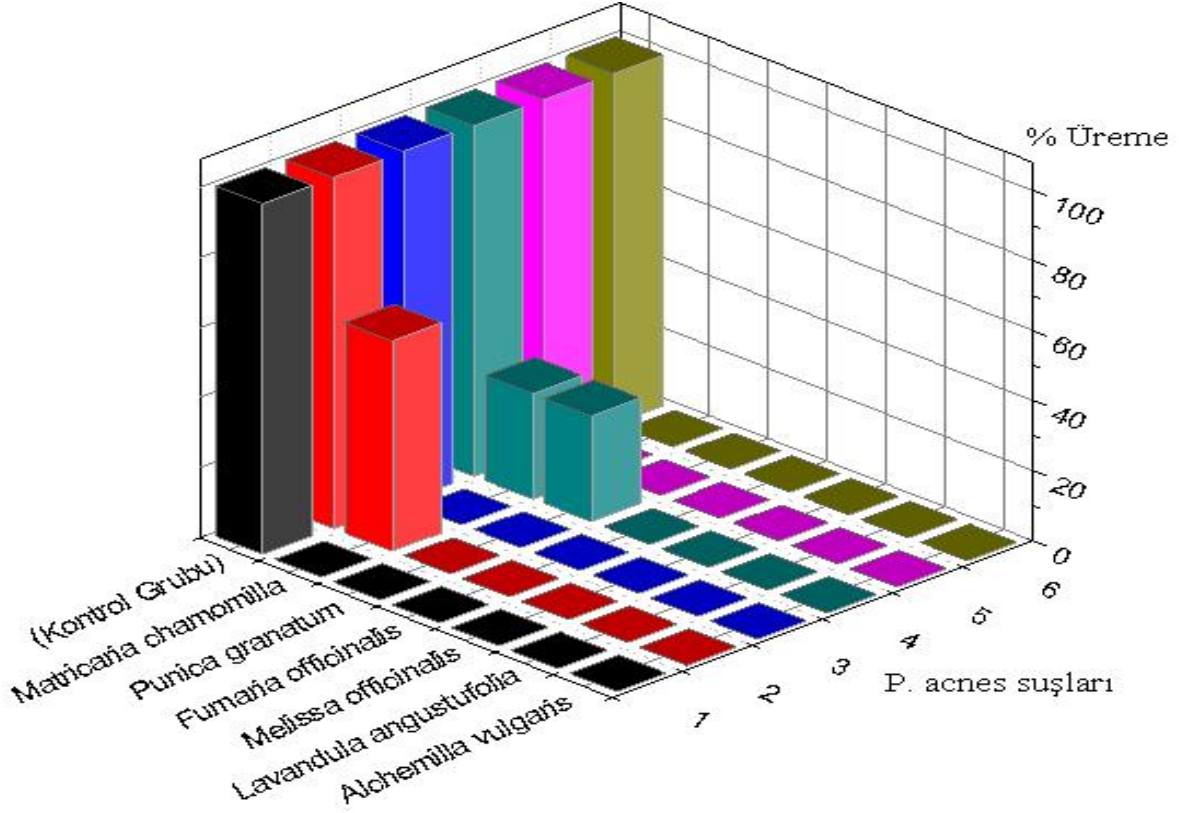
Yukarıda belirtildi ü şekilde hazırlanan tüm gruplar anaerobik artlarda 37 °C'lik etüvde 72 saat süre ile inkübe edildi.

BULGULAR ve TARTI MA

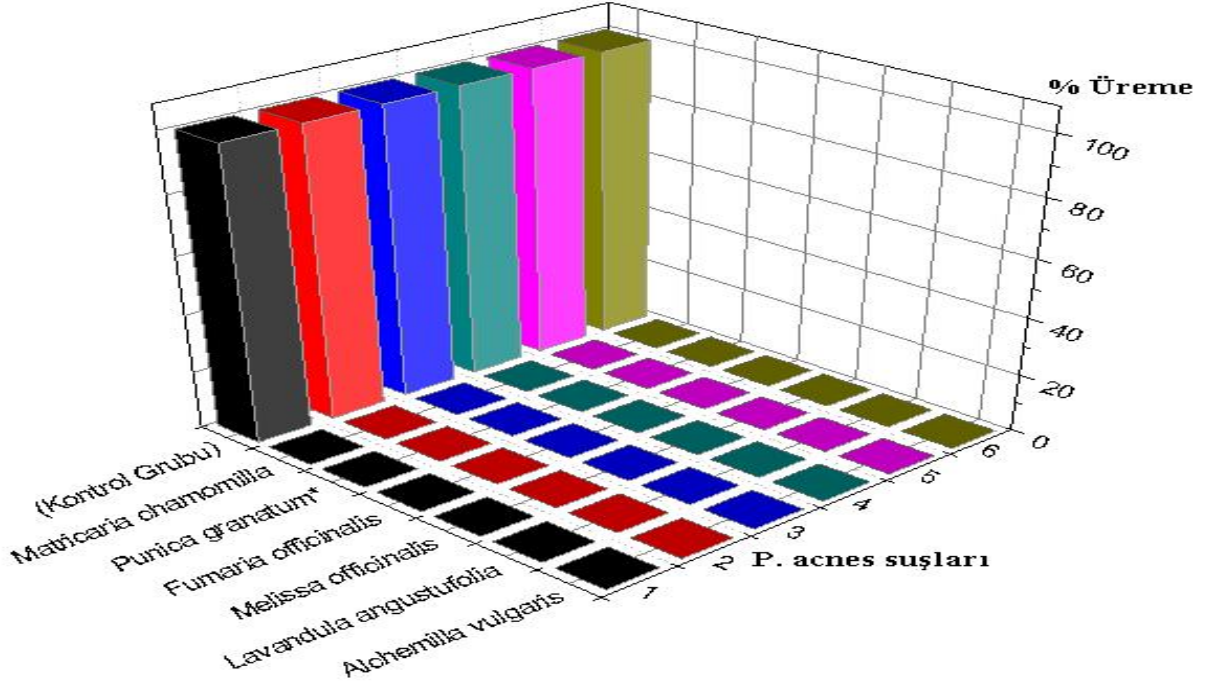
Çalışmada kullanılan *Matricaria chamomilla*, *Alchemilla vulgaris*, *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis*, *Fumaria officinalis* ekstraktlarının ve *Punica granatum* kabu u ekstresinin, 6 farklı klinik *P. acnes* su numarasına karşı etkinliğini belirlemek için, agar dilüsyon yöntemiyle her grup için 3 paralel çalıştırıldı. Duyarlılık testlerinin sonuçlarının istatistiksel ortalamaları ekil 2 ve 3'de verilmiştir. (Sonuçlar kontrol grubunda (Grup D) meydana gelen üreme %100 olarak alınarak verildi.

Grup A'da bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri tespit edilmedi.

Agar dilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlarda sadece Grup B'de (Grafik 2), kontrole göre *Matricaria chamomilla* ekstresinin 2 numaralı *P. acnes* su numarasında %40 üreme ve 4 numaralı *P. acnes* su numarasında %20 üreme ve *Punica granatum* kabu u ekstresinin 4 numaralı *P. acnes* su numarasında %20 üreme olduğu gözlemlendi.



ekil 2. Bitki ekstrlerinin 0.1 ml'lik (2 mg/ml) konsantrasyondaki (Grup B) aktivitesini 6 farklı *P. acnes* su una kar ı saptamak amacıyla, agar dilüsyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testi sonuçları.
(*Kontrol Grubu (Grup D) sadece besi yeri içermektedir.)
(Konsantrasyon; 0,1 ml bitki ekstresi + 15 ml besi yeri)



ekil 3 Bitki ekstrlerinin 2,5 ml'lik (50 mg/ml) konsantrasyondaki (Grup C) aktivitesini 6 farklı *P. acnes* su una kar ı saptamak amacıyla, agar dilüsyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testi sonuçları.
(Kontrol Grubu (Grup D) sadece besi yeri içermektedir.)
(Konsantrasyon; 2,5 ml bitki ekstresi + 15 ml besi yeri).

ekil 2 ve ekil 3'ün sonuçları kıyaslandı ında kullanılan *Punica granatum* kabu u ve *Matricaria chamomilla* ekstresi konsantrasyonunun *P. acnes* suunun özelliklerine göre de i en bir etkinlik gösterdi i belirlendi. Bu de i en etkinlik literatürdeki çalı malara da uygunluk göstermektedir (Ergin 2006).

Agar dilüsyon ve tüp dilüsyon metotlarıyla, kontrol grubu olarak bitki ekstresi içermeyen besiyeri kullanılarak elde etti imiz bulgulara göre, hazırlanan bitki ekstrelerinden 2 mg/ml ve 5 mg/ml konsantrasyonları çalı mamızda kullanılan klinik *P. acnes* su larına kar ı antibakteriyel aktivite gösterdi i gözlemlendi. 0,5 mg/ml konsantrasyonundaki bitki ekstresi ise çalı mamızda kullanılan klinik *P. acnes* su larına kar ı hiçbir antibakteriyel aktivite göstermedi i tespit edildi.

Sonuç grafikleri (ekil 2 ve 3) kıyaslandı ında dü ük konsantrasyonda *Matricaria chamomilla* ekstaktının *P. acnes*'in 2 ve 4 numaralı su larına kar ı ve *Punica granatum* kabu u ekstresinin *P. acnes*'in 4 numaralı su una kar ı daha az aktivite gösterdi i belirlendi.

Çalı mamızdan elde edilen sonuçlara göre; Akne tedavisi için hazırlanacak bitkisel preparatın konsantrasyonu herbir bitki ekstresi için minimum 2 mg/ml olmalıdır. Fakat *Matricaria chamomilla* ekstresinin 2 ve 4 numaralı *P. acnes* su larına kar ı ve *Punica granatum* kabu u ekstresinin *P. acnes*'in 4 numaralı su una kar ı daha az aktivite gösterdi i de göz ardı edilmemelidir.

TE EKKÜR

Çalı mamıza verdi i destekten dolayı efkat Vakfı Kurucusu Sayın Meliha YALÇINTA 'a ve .Ü. Cerrahpa a Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalına te ekkür ederiz.

KAYNAKLAR

Abascal K., Yarnell E. 2002. Herbs and Drug Resistance. Potential of Botanical in Drug-Resistant Microbes. *Alternative and Complementary Therapies* 8(4): 237-241.

Adawiyah J., Priya G., Roshidah B. 2010. Oral Antibiotics in Acne Vulgaris: Therapeutic Response Over 5 Years. *Malaysian Family Physician* 5(3): 130-133.

Antonioni C., Dessinioti C., Stratigos A.J., Katsambas A.D. 2009. Clinical and Therapeutic Approach to Childhood Acne: An Update. *Pediatric Dermatology* 26(4): 373-380.

Bojar R., Holland K. 2004. Acne and *propionibacterium acnes*. *Clinics in Dermatology* 22(5): 375-379.

Cheung Y. F., Fung C., Walsh C. 1975. Stereochemistry of Propionyl Coenzyme A and Pyruvate Carboxylations Catalyzed by Transcarboxylase. *Biochemistry* 14(13): 2981-2986.

Degitz K., Ochsendorf F. 2008. Acne Current Pathophysiological Considerations. *Der*

Hautarzt 59(6) : 503-512, DOI: 10.1007/s00105-008-1497-z

Dorman H. J. D., Deans S. G. 2000. Antimicrobial Agents from Plants: Antibacterial Activity of Plant Volatile Oils. *Journal of Applied Microbiology* 88: 308-316.

Ergin Ç., Ergin ., Kaleli ., engül M., Erdo an B. . 2007. Akne Vulgaris Hastalarında Antibiyotik Dirençli "*Propionibacterium Acnes*" Varlı ının Ara tırılması. *Türkderm* 41: 19-21.

Ergin Ç., Kaleli ., ahin R., Ergin ., Kaçar N. 2006. Akne Vulgaris Hastalarından zole Edilen "*Propionibacterium Acnes*" Su larının Biyotiplendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 40: 15-21.

Fabricant, D.S., Farnsworth, N.R., 2001. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health*, 109(Supp 1) : 69-75.

Farrar MD, Ingham E. 2004. Acne : Inflammation. *Clin. Dermatol.* 22(5): 380-384.

Gürün M. S. 2004. Bitkisel Tıp. *Ankem Derg.* 18(2): 133-136.

Iinuma K., Noguchi N., Nakaminami H., Sasatsu M., Nishijima S., Tsuboi I. 2011. Susceptibility of *Propionibacterium Acnes* solated From Patients With Acne Vulgaris to Zinc Ascorbate and Antibiotics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 4: 161-165.

Jousimies-Somer H. R., Summanen, P., Citron, D. M., Baron, E., Wexler, H. M. Finegold, S. M. 2002. *Wadsworth- KTL Anaerobic Bacteriology Manual*. 6th Ed. Star Publishing Co., Belmont, CA.

Kalembe D., Kunicka A. 2003. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Current Medicinal Chemistry* 10: 813-829.

Kılıç A. 2008. Uçucu Ya Elde Etme Yöntemleri. *Bartın Orman Fak. Dergisi* 10(13) : 37-45.

Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger B.C., Winn W.C. 2006. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology (Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology)*. Lippincott Williams & Wilkins Pub J.H. Philadelphia, Lippincot, 1535 pp,

Lood R., Collin M. 2011. Characterization and Genome Sequencing of Two *Propionibacterium acnes* Phages Displaying Pseudolysogeny. *BMC Genomics* 12: 198.

Monroe S., Polk R. 2000. Antimicrobial Use and Bacterial Resistance. *Curr Opin Microbiol.* 3: 496-501.

Nakatsuji T., Tang D. C., Zhang L., Gallo R. L., Huang C.M. 2011. *Propionibacterium acnes* CAMP Factor and Host Acid Sphingomyelinase Contribute to Bacterial Virulence: Potential Targets for Inflammatory Acne Treatment. *PLoS One* 12; 6 (4) : e14797.

- Ramos-e-Silva M., Carneiro S. C. 2009. Acne Vulgaris: Review and Guidelines. *Dermatol Nurs.* 21(2): 63–68.
- Simpson N., Cunliffe W. 2004. *Rook's Textbook of Dermatology.* Oxford, Blackwell Publishing, 2123–2197.
- Toro lu S., Çenet M. 2006. Tedavi Amaçlı Kullanılan Bazı Bitkilerin Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi için Kullanılan Metodlar. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2): 12–20.
- Zaenglein A., Graber E., Thiboutot D., Strauss J. 2008. *Fitapatrik's Dermatology in General Medicine.* New York, McGraw Hill Co. 690–703.
- Zandi S., Vares B., Abdollahi H. 2011. Determination of Microbial Agents of Acne Vulgaris and *Propionibacterium acnes* Antibiotic Resistance in Patients Referred to Dermatology Clinics in Kerman, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology* 4(1) :17-22.
- Zu Y., Yu H., Liang L., Fu Y., Efferth T., Liu X., Wu N. 2010. Activities of Ten Essential Oils Towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 Cancer Cells. *Molecules* 15, 3200–3210.