

Candida SAP

Thérapie antifongique et immunostimulante contre la prolifération de Candida

Candida est un type de levures qui se trouvent normalement sur la peau et dans la bouche, le vagin, et le tractus intestinal. Elles sont omniprésentes dans notre environnement et causent des problèmes de santé lorsque le système immunitaire est faible, conduisant à la prolifération de *Candida* ou candidose. L'incidence de cette affection est de plus en plus due au plus grand nombre de patients immunovulnérables, dont les gens à qui l'on prescrit trop d'antibiotiques, ceux atteints de diabète, du VIH/sida, et de tumeurs solides ou hématologiques malignes suivant une thérapie aux cellules souches, de même que les bénéficiaires de greffes et les gens suivant une thérapie antiacide. **Candida SAP** contient des substances antifongiques et immunostimulantes pour aider l'organisme à réguler la croissance de *Candida* dans l'organisme et prévenir les récurrences futures de candidose.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale sans OGM contient :

Extrait de bulbe d'ail (<i>Allium sativum</i>) inodore, 1 % d'allicine.....	150 mg
Berberine HCL.....	25 mg
Extrait de feuille d'origan (<i>Origanum vulgare</i>), 30 % de carvacrol.....	100 mg
Sélénium (de sélénométhionine).....	50 mcg
Caprylate de calcium.....	150 mg
Caprylate de magnésium.....	100 mg
Caprylate de zinc.....	20 mg

Autres ingrédients : Caprylate de potassium (50 mg), stéarate de magnésium végétal, et dioxyde de silicium dans une capsule végétale composé de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

Ce produit est sans OGM et végétalien.

Ne contient pas : Gluten, soja, blé, protéine de maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, ou sucre.

Candida SAP contient 90 ou 180 capsules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 2 capsules deux fois par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. En cas de prise de suppléments contenant du fer, du zinc, du calcium, ou du cuivre, prendre ce produit quelques heures après ceux-ci. Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de 4 semaines.

THÉRAPIE SUGGÉRÉE

Nous recommandons d'utiliser ces produits en même temps que **Candida SAP** pour un meilleur effet thérapeutique :

- **ProBio SAP** — 1 capsule le matin, 1 capsule le soir.
- **Liver SAP** — 1 capsule le matin, 1 capsule le soir.
- **Trifibe SAP** — 1 dose le matin, 1 dose le soir.

INDICATIONS

Candida SAP aide à soutenir le traitement et la prévention de la prolifération de multiples espèces de *Candida* dans la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal, le vagin, ainsi que la peau et les ongles.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consulter un praticien de soins de santé avant l'utilisation si les symptômes persistent ou s'aggravent; si vous prenez des anticoagulants ou des inhibiteurs de protéase; si vous avez des antécédents de cancer de la peau autre qu'un mélanome; ou si vous souffrez de diabète, d'une maladie du foie, d'hypotension ou de leucopénie.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Cesser l'utilisation si vous ressentez des troubles gastro-intestinaux. Cesser l'utilisation et consulter immédiatement un médecin si vous ressentez des étourdissements, de la confusion, une faiblesse ou des douleurs musculaires, des battements cardiaques anormaux et / ou des difficultés respiratoires.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES CONNUES

Une hypersensibilité (ex. allergie) peut se produire ; auquel cas, cesser d'utiliser.

PURETÉ ET PROPRIÉTÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de **Candida SAP** ont été testés par un laboratoire externe certifié ISO 17025 pour leur identité, leur puissance, et leur pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :
recherche nutraceutique ajoutée
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

Les mycoses invasives sont des infections opportunistes mettant la vie en danger et sont devenues une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients gravement malades^[1]. *Candida albicans* (*C. albicans*) est un champignon dimorphe de type levure^[2] qui est la plus fréquente cause d'infection opportuniste chez les humains, ainsi que la 4^e principale cause d'infections nosocomiales^[3]. Jusqu'à récemment, *C. albicans* était de loin la principale espèce, causant jusqu'à deux tiers de tous les cas de candidose invasive. Cependant, l'apparition d'espèces non-*albicans* résistantes aux médicaments, comme *C. glabrata* et *C. krusei*, étant moins sensibles aux agents antifongiques courants, est devenue une tendance récente^[4,5].

La prolifération de *Candida* peut se produire à divers endroits du corps, dont dans la cavité buccale, l'œsophage, l'intestin, le vagin, et sur la peau et les ongles. Malgré le fait que *Candida* soit omniprésente dans notre environnement et puisse être décrite comme un organisme commensal chez jusqu'à 80 % des gens en santé, un faible pourcentage de gens développent une infection. Les facteurs de risque locaux pour la candidose orale incluent l'hypofonction des glandes salivaires (p. ex., syndrome de Gougerot-Sjögren), et les prothèses dentaires^[1]. Cette condition entraîne souvent des symptômes d'inconfort local, une altération du goût, et la dysphagie, qui peuvent réduire l'apport nutritionnel^[1] et accroître l'immunodépression. La candidose oropharyngique peut aussi conduire à la candidose de l'œsophage, une forme plus invasive de l'infection qui peut mener à une propagation systémique et à la septicémie^[1]. Chez les sujets immunovulnérables, elle peut passer à travers la muqueuse gastrique et se disséminer, entraînant souvent la mort^[1].

Les conditions prédisposant à la prolifération de *Candida* incluent le diabète sucré^[6], le VIH/sida^[1], la grossesse^[6], la radiothérapie, l'immunosuppression pharmacologique (dont la corticothérapie systémique ou topique), les thérapies antibiotiques à vaste gamme, et les deux extrêmes d'âge^[6,5]. La thérapie antacide a aussi été identifiée comme facteur de risque; la colonisation du duodénum et du jéjunum a été observée après seulement 4 semaines de traitement à la cimétidine^[6]. Actuellement, les traitements antifongiques pharmacologiques les plus fréquents incluent l'amphotéricine B (Amp B), la nystatine, et les dérivés azolés (p. ex. clotrimazole, fluconazole, etc.)^[1].

ACIDE CAPRYLIQUE

Les acides gras sont largement répandus dans les aliments, et jouent des rôles cruciaux dans de nombreux processus physiologiques, dont le métabolisme énergétique, la structure cellulaire, et la signalisation^[7]. Dans une étude in vitro comparant l'activité antifongique de neuf acides gras différents, il a été noté que l'acide caprylique a une importante activité antifongique, dont l'inhibition complète de la germination des spores^[7].

AIL (*Allium sativum*)

L'ail est largement utilisé comme traitement naturel pour le renforcement immunitaire, le contrôle glycémique, et la santé cardiovasculaire^[8]. Un extrait aqueux d'ail (EAA) a été testé contre 133 microorganismes résistants à plusieurs médicaments, dont des isolats bactériens Gram-positifs et Gram-négatifs et 10 espèces de *Candida* in vitro^[8]. L'EAA a démontré une importante activité envers *Candida*, tel que déterminé par les zones d'inhibition de la croissance, et était comparable à la ciprofloxacine et au fluconazole contre *Candida* et les bactéries Gram-positives autant que Gram-négatives, montrant que l'EAA a une vaste gamme d'activité antimicrobienne ainsi qu'un grande fenêtre thérapeutique^[8]. Dans une autre étude, menée sur des rats avec diabète induit par la streptozotocine et infectés par *C. albicans*, l'administration d'extrait d'ail a réduit l'infection à *C. albicans* de façon significative^[9].

ORIGAN (*Origanum vulgare*)

L'origan est utilisé depuis longtemps comme aromatisant alimentaire, et a démontré une activité antifongique qui a été attribuée à sa forte teneur en composés phénols comme le carvacrol et le thymol^[2, 9,10]. Dans une étude comparant l'huile d'*Origanum* à un isolat de carvacrol, les deux préparations ont démontré une activité anticandidosique comparable à celles de la nystatine et de l'amphotéricine B, et l'huile d'*Origanum* a complètement inhibé la croissance de *C. albicans* lorsque administré à raison de 0,25 mg/ml^[2]. En outre, l'huile d'*Origanum* et le carvacrol ont démontré une suppression selon la dose de la germination de *C. albicans* et de la croissance du mycélium avec des activités fongistatique de même que fongicide^[2]. Le carvacrol a aussi été identifié comme étant l'ingrédient actif dans des préparations à base de plantes contre la carie dentaire et la maladie parodontale^[10].

BERBÉRINE

La berbérine est un alcaloïde isoquinoléine présent dans une variété d'espèces végétales, notamment *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium* et *Berberis vulgaris*^[12]. La berbérine est bien connue pour son utilisation en tant qu'antimicrobien et son activité antimicrobienne significative contre les bactéries, les champignons, les parasites, les helminthes et les virus a été démontrée^[12]. La berbérine a également fait l'objet de recherches en tant que traitement des *E. coli* multirésistants^[13]. Cinq isolats de STEC/EPEC multirésistants (MDR) et cinq isolats d'ETEC MDR provenant de yaks atteints de diarrhée hémorragique ont été sélectionnés pour l'étude^[13]. L'activité antibactérienne de la berbérine a été évaluée et les chercheurs ont conclu que la berbérine peut être un bon traitement antibactérien contre les *E. coli* MDR^[13]. Des études précliniques ont démontré la forte activité antifongique de la berbérine à la fois in vitro et in vivo^[3,14]. L'application de ce composé sur une infection cutanée à *C. albicans* a supprimé les symptômes et accéléré l'élimination de la levure du site d'injection^[14].

Trois groupes d'enzymes extracellulaires qui sont sécrétées par *C. albicans* ont été identifiés : 1. Les aspartyl-protéinases (SAP) sécrétées, qui sont des enzymes qui facilitent l'adhésion de *C. albicans* à de nombreux tissus de l'hôte. Des niveaux élevés de SAPs ont été directement corrélés à la virulence du candida^[14].

2. Les enzymes phospholipase B, dont on dit qu'elles jouent un rôle pathogène dans les infections fongiques.
3. Les lipases.

Une étude visant à élucider un mécanisme possible de l'action anticandidale de la berbérine a révélé qu'elle avait une activité inhibitrice contre les SAP in vitro^[14]. Une autre étude préclinique a évalué l'association synergique du chlorhydrate de berbérine et du fluconazole dans le traitement des isolats de *Candida albicans* résistants au fluconazole^[15]. Les résultats de l'étude ont montré que le chlorhydrate de berbérine + le fluconazole exerçaient des effets synergiques pour augmenter la sensibilité au fluconazole en régulant de multiples cibles chez *C. albicans* résistant au fluconazole^[15].

L'amphotéricine B (Amp B) est un médicament couramment utilisé pour traiter les infections fongiques^[1]. Comme elle est mal absorbée, il faut utiliser des doses élevées, ce qui entraîne souvent des effets secondaires graves tels que des lésions rénales^[3]. Une étude réalisée en 2005 sur la candidose disséminée chez la souris a révélé que l'association d'une dose unique d'Amp B et de berbérine avait la même activité anticandidale que quatre fois la même dose d'Amp B. En outre, une dose unique d'Amp B n'offrait pratiquement aucune protection contre la maladie. Selon ces données, la dose clinique d'Amp B pourrait potentiellement être réduite de plus de 75 % si elle était utilisée en combinaison avec la berbérine, qui s'est avérée avoir une fenêtre thérapeutique élevée chez la souris^[3].

SÉLÉNIUM

Le sélénium (Se) est un élément nutritif essentiel qui est le plus souvent reconnu comme un composant de l'antioxydant glutathion peroxydase, une enzyme qui protège le système immunitaire par son activité de désactivation des radicaux libres^[15]. Le sélénium réduit aussi le peroxyde d'hydrogène, le sous-produit de la catalyse du radical libre superoxyde en oxygène, et d'autres peroxydases en glutathion peroxydase^[16]. La mise en cause du sélénium dans l'immunité n'est pas limitée à sa fonction dans le métabolisme du glutathion; ce minéral est aussi incorporé dans les sélénoprotéines du corps qui stimulent le développement et l'activation des lymphocytes T^[17]. En outre, le sélénium joue un rôle clé dans le maintien de l'immunité innée. Les neutrophiles chez les gens déficients en sélénium perdent leur activité candidacide, englobant *C. albicans* mais sans le tuer^[18].

La supplémentation en sélénium chez les sidéens est particulièrement importante puisqu'il a été observé qu'une carence se développe au cours de la progression de la maladie, avec de faibles concentrations sanguines de sélénium corrélées avec une mortalité plus élevée suite au sida^[6]. Le statut du sélénium et la prolifération de *Candida* ont aussi des implications importantes sur la santé cardiaque. *Candida* interfère avec l'absorption de la CoQ₁₀ dans les intestins^[6], conduisant à des niveaux moindres de ce composé dans le corps, une condition qui a été liée à la cardiomyopathie. Le sélénium ne fait pas qu'empêcher indirectement la prolifération de *Candida*, mais agit par son rôle dans le glutathion pour prévenir l'oxydation de la CoQ₁₀^[6].

RÉFÉRENCES

1. Villar C and A. Dongari-Bagtzoglou. "Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis." Expert Reviews in Molecular Medicine Vol. 10 (2008): e29.
2. Manohar, V., et al. "Antifungal activities of origanum oil against *Candida albicans*." Molecular and Cellular Biochemistry Vol. 228, No. 1-2 (2001): 111-117.
3. Han, Y. and J. Lee. "Berberine synergy with amphotericin B against disseminated candidiasis in mice." Biological & Pharmaceutical Bulletin Vol. 28, No. 3 (2005): 541-544.
4. Mean, M., O. Marchetti, and T. Calandra. "Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit." Critical Care Vol. 12, No. 1 (2008): 204.
5. Reef, S.E., et al. "Treatment options for vulvovaginal candidiasis." Clinical Infectious Diseases Vol. 20, Suppl. 1 (1995): S80-S90.
6. Krone, C., et al. "Does gastrointestinal *Candida albicans* prevent ubiquinone absorption?" Medical Hypotheses Vol. 57, No. 5 (2001): 570-572.
7. Liu, S., et al. "Biological control of phytopathogenic fungi by fatty acids." Mycopathologia Vol. 166, No. 2 (2008): 93-102.
8. Iwalokun, B., et al. "In vitro antimicrobial properties of aqueous garlic extract against multidrug-resistant bacteria and *Candida* species from Nigeria." Journal of Medicinal Food Vol. 7, No. 3 (2004): 327-333.
9. Bokaeian, M., et al. "Effects of garlic extract treatment in normal and streptozotocin diabetic rats infected with *Candida albicans*." Indian Journal of Clinical Biochemistry. Vol. 25, No. 2 (2010): 182-187.
10. Kordali, S., et al. "Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene." Bioresource Technology Vol. 99, No. 18 (2008): 8788-8795.
11. Botelho, M., et al. "Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens." Brazilian Journal of Medical and Biological Research Vol. 40, No. 3 (2007): 349-356.
12. Liu, Y., et al. "Update on berberine in nonalcoholic fatty liver disease." Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Vol. 2013 (2013): 308134.
13. Bandyopadhyay, S., et al. "Potential antibacterial activity of berberine against multi drug resistant enterovirulent *Escherichia coli* isolated from yaks (*Poephagus grunniens*) with haemorrhagic diarrhoea." Asian Pacific Journal of Tropical Medicine Vol. 6, No. 4 (2013): 315-319.
14. Yordanov, M., et al. "Inhibition of *Candida albicans* extracellular enzyme activity by selected natural substances and their application in *Candida* infection." Canadian Journal of Microbiology Vol. 54, No. 6 (2008): 435-440.
15. Yong, J., et al. "Synergistic Effect of Berberine Hydrochloride and Fluconazole Against *Candida albicans* Resistant Isolates." Frontiers in Microbiology, Vol. 11. (2020).
16. Balch, P. Prescription for Nutritional Healing, Fourth Edition. New York, NY: Penguin Group, 2006.
17. Klotz, L., et al. "Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress." The Journal of Nutrition Vol. 133, No. 5 Suppl. 1 (2003): 1448S-1451S.
18. Shirmali, R., et al. "Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism." The Journal of Biological Chemistry Vol. 283, No. 29 (2003): 20181-20185.
19. Reid, G.M. "Candida albicans and selenium." Medical Hypotheses Vol. 60, No. 2 (2003): 188-189.

Candida SAP

Antifungal and immune-boosting therapy for Candida overgrowth

Candida is a type of yeast normally found on the skin and in the mouth, vagina, and intestinal tract. It is ubiquitous in our environment, and causes negative health problems in cases where the immune system is weak, leading to *Candida* overgrowth or candidiasis. The incidence of this condition is increasingly due to the growing population of immunocompromised patients, including individuals who are overprescribed antibiotics; individuals with diabetes, HIV/AIDS, and solid tumours or hematological malignancies receiving stem-cell therapy; as well as transplant recipients and people undergoing antacid therapy. **Candida SAP** contains antifungal and immune-boosting substances to help the body control the growth of *Candida* in the body and prevent future outbreaks of candidiasis.

ACTIVE INGREDIENTS

Each non-GMO vegetable capsule contains:

Odourless garlic (<i>Allium sativum</i>) bulb extract, 1% allicin	150 mg
Berberine HCL	25 mg
Oregano (<i>Origanum vulgare</i>) leaf extract, 30% carvacrol	100 mg
Selenium (from selenomethionine)	50 mcg
Calcium caprylate	150 mg
Magnesium caprylate	100 mg
Zinc caprylate	20 mg

Other ingredients: Potassium caprylate (50 mg), vegetable magnesium stearate, and silicon dioxide in a vegetable capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

This product is non-GMO and vegan friendly.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn protein, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, or sugar.

Candida SAP contains 90 or 180 capsules per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 2 capsules twice daily or as directed by your healthcare practitioner. If you are taking supplements containing iron, zinc, calcium, or copper, take this product a few hours after them. Consult a healthcare practitioner for use beyond 4 weeks.

SUGGESTED THERAPY

We recommend using these products while on **Candida SAP** for a better therapeutic result:

- **ProBio SAP**—1 capsule in the morning, 1 capsule in the evening.
- **Liver SAP**—1 capsule in the morning, 1 capsule in the evening.
- **Trifibe SAP**—1 dosage in the morning, 1 dosage in the evening.

INDICATIONS

Candida SAP helps support the treatment and prevention of multiple species of *Candida* overgrowth in the oral cavity, gastrointestinal tract, vagina, as well as the skin and nails.

CAUTIONS AND WARNINGS

Consult a healthcare practitioner if symptoms persist or worsen; if you are taking blood thinners or protease inhibitors; if you have a history of non-melanoma skin cancer; or if you have diabetes, liver disease, hypotension, or leucopenia.

CONTRAINDICATIONS

Do not use if you are pregnant or breastfeeding. Discontinue use if you experience gastrointestinal upset. Discontinue use and seek immediate medical attention if you experience dizziness, confusion, muscle weakness or pain, abnormal heartbeat, and or difficulty breathing.

KNOWN ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity (e.g. allergy) has been known to occur; in which case, discontinue use.

PURITY AND CLEANLINESS

All ingredients listed for all **Candida SAP** lot numbers have been tested by an ISO 17025-accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

Invasive mycoses are life-threatening opportunistic infections and have emerged as a major cause of morbidity and mortality in critically ill patients.^[1] *Candida albicans* is a dimorphic yeast-like fungus^[2] that is the most common cause of opportunistic infection in humans, as well as the 4th leading cause of nosocomial infections.^[3] Until recently, *C. albicans* was by far the predominant species, causing up to two-thirds of all cases of invasive candidiasis. However, the appearance of non-*albicans* drug-resistant species, such as *C. glabrata* and *C. krusei*, with reduced susceptibility to commonly used antifungal agents, has become a recent trend.^{[1][4]}

Candida overgrowth can occur at a number of locations in the body, including within the oral cavity, esophagus, intestines, vagina, and on the skin and nails. Despite the fact that *Candida* is ubiquitous in our environment and can be identified as a commensal organism in up to 80% of healthy individuals, a small percentage of people develop infection. Local risk factors for oral candidiasis include salivary gland hypofunction (e.g. Sjögren's syndrome), and dental prostheses.^[1] This condition often causes symptoms of local discomfort, altered taste sensation, and dysphagia, which may lessen nutritional intake^[1] and further exacerbate immunosuppression. Oropharyngeal candidiasis may also lead to esophageal candidiasis, a more invasive form of infection with the potential for systemic spread and sepsis.^[1] In immunocompromised individuals, it can pass through the gastric mucosa and become disseminated, often resulting in death.^[3]

Conditions predisposing to *Candida* overgrowth include diabetes mellitus,^[5] HIV/AIDS,^[1] pregnancy,^[5] radiation therapy, pharmacological immunosuppression (including systemic and topical corticosteroid therapy), broad-spectrum antibiotic therapy, and the two extremes of age.^{[1][6]} Antacid therapy has also been identified as a risk factor; colonization of the duodenum and jejunum has been observed after only 4 weeks of cimetidine therapy.^[6] Currently, the most common pharmacological antifungal treatments include amphotericin B (Amp B), nystatin, and the azoles (e.g. clotrimazole, fluconazole, etc.).^[3]

CAPRYLIC ACID

Fatty acids are widely distributed in foods, and play crucial roles in many physiologic processes, including energy metabolism, cell structure, and signalling.^[7] In an *in vitro* study comparing the antifungal activities of nine different fatty acids, caprylic acid was found to have significant antifungal activity, including complete inhibition of spore germination.^[7]

GARLIC (*Allium sativum*)

Garlic has been used extensively as a natural treatment for immune enhancement, blood glucose control, and cardiovascular health.^[8] An aqueous garlic extract (AGE) was tested against 133 multidrug-resistant microorganisms, including Gram-positive and Gram-negative bacterial isolates and 10 species of *Candida* *in vitro*.^[8] AGE demonstrated significant anticandidal activity as determined by zones of growth inhibition, and was comparable to ciprofloxacin and fluconazole against *Candida* and both Gram-positive and Gram-negative bacteria, showing that AGE has a broad spectrum of antimicrobial activity as well as a wide therapeutic window.^[8] In another study with streptozotocin-induced diabetic rats infected with *C. albicans*, garlic extract administration was found to significantly improve *C. albicans* infection.^[9]

OREGANO (*Origanum vulgare*)

Oregano has a long history of use as a food-flavouring agent, and has demonstrated antifungal activity that has been attributed to its high content of phenolic compounds such as carvacrol and thymol.^{[2][10][11]} In a study comparing *Origanum* oil versus an isolate of carvacrol, both preparations demonstrated anticandidal activity comparable to nystatin and amphotericin B, and *Origanum* oil completely inhibited the growth of *C. albicans* when administered at 0.25 mg/ml.^[2] In addition, *Origanum* oil and carvacrol exhibited dose-dependent suppression of *C. albicans* germination and mycelial growth with both fungistatic and fungicidal activity.^[2] Carvacrol has also been identified as the active ingredient in herbal preparations for dental caries and periodontal disease.^[11]

BERBERINE

Berberine is an isoquinoline alkaloid present in a variety of plant species including *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, and *Berberis vulgaris*.^[12] Berberine is well-known for its use as an antimicrobial and has been shown to have significant antimicrobial activity against bacteria, fungi, parasites, helminths, and viruses.^[12] Berberine has also been researched as a treatment for multidrug-resistant *E. coli*.^[13] Five multidrug-resistant (MDR) STEC/EPEC and five MDR ETEC isolates from yaks with hemorrhagic diarrhoea were selected for the study.^[13] Antibacterial activity of berberine was evaluated, and researchers concluded that berberine may be a good antibacterial treatment against MDR *E. coli*.^[13] Preclinical studies have demonstrated the strong antifungal activity of berberine both *in vitro* and *in vivo*.^{[3][14]} Application of this compound to a cutaneous *C. albicans* infection suppressed symptoms and accelerated elimination of the yeast from the injection site.^[14]

Three groups of extracellular enzymes that are secreted by *C. albicans* have been identified:

1. Secreted aspartyl proteinases (SAPs), which are enzymes that facilitate *C. albicans* adherence to many host tissues. High levels of SAPs have been directly correlated to candidal virulence.^[14]
2. Phospholipase B enzymes, which are claimed to play a pathogenic role in fungal infections.
3. Lipases.

A study looking to elucidate a possible mechanism of berberine's anticandidal action found it to have inhibitory activity against SAPs *in vitro*.^[14] Another preclinical study evaluated the synergistic combination of berberine hydrochloride and fluconazole in the treatment of fluconazole resistant *Candida albicans* isolates.^[15] The study results showed that that berberine hydrochloride + fluconazole exerted synergistic effects to increase fluconazole sensitivity by regulating multiple targets in fluconazole-resistant *C. albicans*.^[15]

Amphotericin B (Amp B) is a commonly used drug for fungal infections.^[3] Because it is poorly absorbed, high doses must be used, often leading to severe side effects such as renal damage.^[3] A 2005 study of disseminated candidiasis in mice found that the combination of a single dose of Amp B with berberine had the same anticandidal activity as four times the same Amp B dose. Furthermore, a single dose of Amp B offered almost no protection against the disease. According to these data, the clinical dose of Amp B could potentially be reduced by more than 75% if used in combination with berberine, which has been shown to have a high therapeutic window in mice.^[3]

SELENIUM

Selenium (Se) is an essential dietary nutrient that is most commonly recognized as a component of the antioxidant glutathione peroxidase, an enzyme that protects the immune system via its free-radical quenching activity.^[16] Selenium also reduces hydrogen peroxide, the byproduct of the catalyzation of the superoxide free radical to oxygen, and other peroxidases to glutathione peroxidase.^[17] Selenium's involvement in immunity is not limited to its function in glutathione metabolism; this mineral is also incorporated into selenoproteins in the body which stimulate T-cell development and activation.^[18] In addition, selenium plays a key role in maintaining innate immunity. Neutrophils in selenium-deficient individuals lose their candidacidal activity, engulfing but not killing *C. albicans*.^[19]

Selenium supplementation in AIDS patients is especially important as deficiency has been observed to develop over the course of the disease, with lower selenium blood concentrations correlating to higher AIDS mortality.^[6] Selenium status in combination with *Candida* overgrowth also has important implications on heart health. *Candida* interferes with the uptake of CoQ₁₀ in the intestines,^[6] leading to lower levels of this compound in the body, a condition that has been linked to cardiomyopathy. Selenium not only indirectly prevents *Candida* overgrowth, but acts via its role in glutathione to prevent the oxidation of CoQ₁₀.^[6]

REFERENCES

1. Villar C and A. Dongari-Bagtzoglou. "Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis." *Expert Reviews in Molecular Medicine* Vol. 10 (2008): e29.
2. Manohar, V., et al. "Antifungal activities of origanum oil against *Candida albicans*." *Molecular and Cellular Biochemistry* Vol. 228, No. 1-2 (2001): 111-117.
3. Han, Y. and J. Lee. "Berberine synergy with amphotericin B against disseminated candidiasis in mice." *Biological & Pharmaceutical Bulletin* Vol. 28, No. 3 (2005): 541-544.
4. Mean, M., O. Marchetti, and T. Calandra. "Bench-to bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit." *Critical Care* Vol. 12, No. 1 (2008): 204.
5. Reef, S.E., et al. "Treatment options for vulvovaginal candidiasis." *Clinical Infectious Diseases* Vol. 20, Suppl. 1 (1995): S80-S90.
6. Krone, C., et al. "Does gastrointestinal *Candida albicans* prevent ubiquinone absorption?" *Medical Hypotheses* Vol. 57, No. 5 (2001): 570-572.
7. Liu, S., et al. "Biological control of phytopathogenic fungi by fatty acids." *Mycopathologia* Vol. 166, No. 2 (2008): 93-102.
8. Hwalokun, B., et al. "In vitro antimicrobial properties of aqueous garlic extract against multidrug-resistant bacteria and *Candida* species from Nigeria." *Journal of Medicinal Food* Vol. 7, No. 3 (2004): 327-333.
9. Bokaean, M., et al. "Effects of garlic extract treatment in normal and streptozotocin diabetic rats infected with *Candida albicans*." *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, Vol. 25, No. 2 (2010): 182-187.
10. Kordali, S., et al. "Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum* acutidens and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene." *Bioresource Technology* Vol. 99, No. 18 (2008): 8788-8795.
11. Botelho, M., et al. "Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* Vol. 40, No. 3 (2007): 349-356.
12. Liu, Y., et al. "Update on berberine in nonalcoholic fatty liver disease." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Vol. 2013 (2013): 308134.
13. Bandyopadhyay, S., et al. "Potential antibacterial activity of berberine against multi drug resistant enteroviral *Escherichia coli* isolated from yaks (Poephagus grunniens) with haemorrhagic diarrhoea." *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* Vol. 6, No. 4 (2013): 315-319.
14. Yordanov, M., et al. "Inhibition of *Candida albicans* extracellular enzyme activity by selected natural substances and their application in *Candida* infection." *Canadian Journal of Microbiology* Vol. 54, No. 6 (2008): 435-440.
15. Yong, J., et al. "Synergistic Effect of Berberine Hydrochloride and Fluconazole Against *Candida albicans* Resistant Isolates." *Frontiers in Microbiology*, Vol 11. (2020).
16. Balch, P. *Prescription for Nutritional Healing*, Fourth Edition. New York, NY: Penguin Group, 2006.
17. Klotz, L., et al. "Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress." *The Journal of Nutrition* Vol. 133, No. 5 Suppl. 1 (2003): 1448S-1451S.
18. Shrimali, R., et al. "Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism." *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 283, No. 29 (2003): 20181-20185.
19. Reid, G.M. "*Candida albicans* and selenium." *Medical Hypotheses* Vol. 60, No. 2 (2003): 188-189.