



Evaluation of antibacterial effects of silver nanoparticles with thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives against hospital gram negative bacterial pathogens

Behzad Ghasemi¹, Mohsen Najimi², Hamid Beyzaei³, Mojtaba Mirzaei¹, Hamidreza Majidiani⁴, Mehdi Nasiri¹

Young Researchers and Elite Club, Neyshabur Branch, Islamic Azad University, Neyshabur, Iran

Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

Department of Medical Parasitology and Entomology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Article Information

Article history:

Received: 2015/06/20

Accepted: 2015/10/01

Available online: 2016/10/16

Article Subject:

Nosocomial Infection

IJMM 2016; 10(4): 34-42

Corresponding author at:

Dr. Behzad Ghasemi

Young Researchers and Elite
Club, Neyshabur Branch,
Islamic Azad University,
Neyshabur, Iran

Tel: 0989306930150

Email:

behzad.ghasemi99@gmail.com

Abstract

Background and Aim: Silver nanoparticles, thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives are all new antibacterial compounds that detection and comparison of their antibacterial effects can help to the selection of alternative antibiotics' combinations against resistant bacterial strains especially gram- negative pathogenic bacteria in hospitals. In this regard, the aim of this study was comparison of antibacterial effects of silver nanoparticles, thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives on three gram -negative bacteria including *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* and *Shigella dysenteriae*.

Materials and Methods: To evaluate the antibacterial effects, the disk diffusion method was applied to measure the growth inhibition zone diameter and broth microdilution was performed to determine the minimum inhibitory concentration (MIC).

Results: The results showed that thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives as well as silver nanoparticles had no inhibitory effect on *A. baumannii*. There was also no inhibitory effect from imidazole and tetrahydropyridine compounds besides 6a-c derivative of thiazole on bacteria. In this study, the inhibitory growth zone diameter of 17.3 and 18.5 was recorded for the inhibitory effect of the 6d derivative of thiazole on *P. mirabilis* and *S. dysenteriae* mm and MIC of 125 and 62.5 $\mu\text{g/ml}$ for them, respectively. Furthermore, the silver nanoparticle had inhibitory effect with inhibitory growth zone diameter of 13.4 and 15.2 mm and MIC of 1125 and 562.5 $\mu\text{g/ml}$ on *P. mirabilis* and *S. dysenteriae*, respectively.

Conclusions: In this study the antibacterial potency of thiazole derivative was proved in comparison to the silver nanoparticle.

KeyWords: Antibacterial effect, Silver nanoparticles, Thiazole, Imidazole, Tetrahydropyridine derivatives

Copyright © 2016 Iranian Journal of Medical Microbiology. All rights reserved.

How to cite this article:

Ghasemi B, Najimi M, Beyzaie H, Mirzai M, Majidiani H, Nasiri M. Evaluation of antibacterial effects of silver nanoparticles with thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives against hospital gram negative bacterial pathogens. Iran J Med Microbiol. 2016; 10 (4) :34-42

بررسی اثر ضد باکتریایی نانو ذرات نقره با مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین علیه باکتری‌های گرم منفی بیماریزای بیمارستانی

بهزاد قاسمی^۱، محسن نجیمی^۲، حمید بیضائی^۳، مجتبی میرزایی^۱، حمید رضا مجیدیانی^۴، مهدی نصیری^۱

۱. باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، نیشابور، ایران
۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران
۳. گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران
۴. گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

زمینه و اهداف: نانو ذرات نقره و مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین، همگی از ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی هستند که شناسایی و مقایسه اثرات ضد باکتریایی آن‌ها می‌تواند به تسهیل انتخاب ترکیبات جایگزین آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با سویه‌های مقاوم به‌خصوص در باکتری‌های گرم منفی بیمارستانی کمک کند. در این مطالعه اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول، ایمیدازول، تتراهیدروپیریدین و نانو ذرات نقره بر سه باکتری گرم منفی *Proteus mirabilis*، *Acinetobacter baumannii* و *Shigella dysenteriae* بررسی گردید.

مواد و روش کار: برای بررسی و مقایسه اثر ضد باکتریایی، از روش انتشار در دیسک برای اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد و از روش برات میکرو دایلوژن برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و نانو ذرات نقره فاقد اثر مهار بر *A. baumannii* بودند، همچنین اثر مهار مشتقات ایمیدازول، تتراهیدروپیریدین و مشتقات *6a-c* تiazول بر روی هیچ‌کدام از باکتری‌ها مشاهده نگردید. در این مطالعه قطر هاله $17/3$ و $18/5$ میلی‌متر و MIC 125 و $62/5$ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای اثر مهار مشتق *6d* تiazول به ترتیب روی *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* ثبت گردید، همچنین نانو ذرات نقره نیز با قطر هاله $13/4$ و $15/2$ میلی‌متر و MIC 1125 و $562/5$ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب روی *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* اثر مهار داشتند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه قدرت ضد باکتریایی مشتق تiazول نسبت به نانو ذرات نقره اثبات شد.

کلمات کلیدی: اثرات ضد باکتریایی، نانو ذرات نقره، مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین

کپی‌رایت ©: حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران محفوظ است.

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۳۰

پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۰۹

انتشار آنلاین: ۱۳۹۵/۰۷/۲۵

موضوع:

عفونت‌های بیمارستانی

IJMM 1395; 10(4): 34-42

نویسنده مسئول:

دکتر بهزاد قاسمی

عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، نیشابور، ایران
تلفن: ۰۹۸۹۳۰۶۹۳۰۱۵۰

پست الکترونیک:

behzad.ghasemi99@gmail.com

مقدمه

بیمارستانی مطرح هست، این باکتری فلور طبیعی دستگاه گوارش انسان بوده و در پوست و مخاط دهان وجود دارد و از طریق تجهیزات پزشکی مانند سوند و دستکش معاینه، انتقال پیدا می‌کند، عفونت‌های مجاری ادراری و ایجاد سنگ‌های کلیوی به خصوص در بیماران با ضعف سیستم ایمنی، از شایع‌ترین عوارض این پاتوژن است (۲). شیگلا ویسانتریه باکتری گرم منفی

برخی باکتری‌های گرم منفی از جمله مهم‌ترین عفونت‌های بیمارستانی محسوب می‌شوند که بیمار را پس از بستری شدن در بیمارستان مبتلا می‌کنند و باعث افزایش هزینه‌ها، طولانی شدن دوره بستری، مشکلات بهداشتی و مرگ‌ومیر می‌شوند (۱). پروتئوس میرابیلیس یک پاتوژن گرم منفی فرصت طلب از خانواده انتروباکتریاسه است که به‌عنوان یکی از عوامل عفونت‌های

چربی خون، فشارخون و عفونت ویروس HIV کاربرد دارند (۶). همچنین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی و اثرات مهاری روی انگل‌ها مانند پشه آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون *Candida albicans* در شرایط آزمایشگاهی از تiazول‌ها مشاهده شده است (۷-۱۱). محققین قدرت مشتقات تiazول را در مهار پاتوژن‌های باکتریایی چون *Bacillus cereus*، *Escherichia coli*، *Listeria monocytogenes* و *Salmonella typhimurium* در شرایط آزمایشگاهی اثبات کرده‌اند (۱۲).

در سال‌های اخیر مشتقات ایمیدازول نیز با توانایی مهار سلول‌های توموری، انگل لیشمانیا، قارچ‌های *Aspergillus* و *Fusarium* توجه محققین را به خود معطوف کرده‌اند (۱۳-۱۵). تحقیقات اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازول را بر پاتوژن‌هایی چون *Staphylococcus aureus*، *Enterococcus faecalis* و *E. coli* نشان داده است (۱۶).

تحقیقات جدید، اثر مشتقات تتراهیدروپیریدین در مهار بیماری سل و قارچ‌های *C. albicans* و *Aspergillus niger* جلوگیری از پارکینسون و ضد دیابت را نشان می‌دهند (۱۷-۱۹). اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریدین بر پاتوژن‌هایی چون *E. faecalis* مقاوم به وانکومایسین و *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (۲۰). هم مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و هم نانو ذرات نقره از جمله مهم‌ترین ترکیبات ضد باکتریایی جدید محسوب می‌شوند که در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند و ما در این تحقیق اثرات ضد باکتریایی مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و نانو ذرات نقره که همگی به‌تازگی در داخل کشور سنتز شده‌اند را برای اولین بار بر سه باکتری گرم منفی *P. mirabilis*، *A. baumannii* و *S. dysenteriae* که همگی از پاتوژن‌های مهم بیمارستانی محسوب می‌شوند بررسی کرده‌ایم تا با نشان دادن قدرت اثر مهاری هر کدام، اولین گام را برای افزایش اطمینان در انتخاب بهتر جایگزین‌های احتمالی آنتی‌بیوتیک‌هایی که این پاتوژن‌های بیمارستانی به آن‌ها مقاوم شده‌اند را برداریم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۴، در دانشکده دامپزشکی زابل انجام پذیرفت.

و عامل عمده اسهال خونی باسیلی است که بیماری با کرامپ شدید شکمی و عبور دردناک و مکرر حجم‌های کم مدفوع حاوی خون و مخاط مشخص می‌شود، بیشترین موارد ابتلا را گروه سنی اطفال و به‌خصوص سنین ۱ تا ۱۰ سال تشکیل می‌دهند. در کشورهای صنعتی موارد خفیف بیماری شایع‌تر است، درحالی‌که موارد شدیدتر و کشنده نیز در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود (۳). اسینتوباکتر بومانی کوکوباسیل گرم منفی و از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی است که از طریق زخم‌های باز، سوندها و مجاری تنفسی وارد بدن شده و عامل بیماری‌های مهمی چون پنومونی، مننژیت، عفونت دستگاه ادراری، اندوکاردیت و عفونت‌های سوختگی محسوب می‌شود (۴). در سال‌های اخیر شیوع گسترده مقاومت آنتی‌بیوتیکی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های رایج در این پاتوژن‌ها، سلامت بیماران، کارکنان بخش‌های درمانی و جامعه را در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه تهدید کرده و به یکی از معضلات جدی بهداشت جهانی مبدل شده است (۱). برای مقابله با گسترش عفونت‌های مقاوم به درمان در بیمارستان‌ها، استفاده از ضدعفونی‌کننده‌ها قوی و کم‌خطر برای استریل کردن وسایل و استفاده از ترکیبات جدید برای درمان بیماران ضروری است، که از جمله این ترکیبات می‌توان به مشتقات شیمیایی و نانو ذرات فلزی اشاره کرد (۵، ۶).

در بین فلزات، یون‌های نقره به علت خواص ضد میکروبی شدید علیه بسیاری از باکتری‌ها بکار می‌روند و از طرفی به جهت سمیت اندک یون‌های آزادشان برای سلول‌های پستانداران، به‌عنوان ضدعفونی‌کننده کاربرد دارند. فناوری نانو باعث افزایش توجه محققان به نانو ذرات نقره جهت مهار رشد میکروبی شده است. نانو ذرات نقره به علت ابعاد کوچکی که دارند دارای خصوصیات منحصربه‌فرد فیزیکی و شیمیایی هستند، این کاهش در ابعاد، باعث بالا رفتن نسبت سطح به حجم در نانو ذرات شده و در نتیجه سطح تماس با میکروارگانیسم‌ها نیز افزایش می‌یابد. به همین دلیل نانو ذرات نقره دارای اثر میکروب‌کشی بالاتری نسبت به توده فلز نقره هستند (۷).

مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین همگی از مهم‌ترین ترکیبات شیمیایی هستند که به خاطر خواص درمانی متعدد مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. تiazول‌ها نقش مهمی در ترکیبات بیولوژیکی فعال دارند به عنوان مثال حلقه تiazولیوم در ویتامین B_۱ که کوآنزیم مهم آنزیم کربوکسیلاز است حضور دارد. برخی از مشتقات تiazول به‌عنوان دارو در درمان سرطان،

سنتز مشتقات تiazول

مشتقات ۶a-d طی یک فرایند سه مرحله‌ای سنتز شده و ساختار شیمیایی آن‌ها با پراش اشعه X تک‌بلور، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید. سپس این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند (۶).

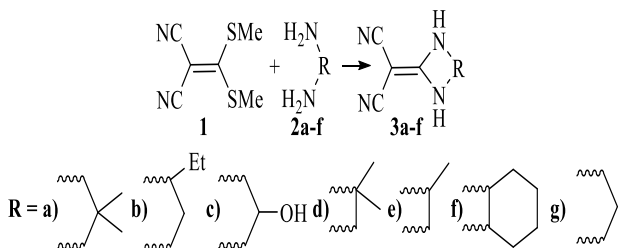
۶a: اتیل ۲-(E)-سیانو (تiazولیدین-۲-یلیدن) متیل-tiazول-۴-کربوکسیلات

۶b: ۲-(E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-یل) تiazولیدین-۲-یلیدن استونیتریل

۶c: اتیل ۲-(E)-سیانو (تiazولیدین-۲-یلیدن) متیل-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات

۶d: ۲-(۲E)-۲-(۵،۴-دی هیدرو-۴-اکسونتiazول-۲-یل) تiazولیدین-۲-یلیدن استونیتریل

تصویر شماره ۲: مراحل سنتز مشتقات ۳a-g ایمیدازول



۳a: ۲-(۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

۳b: ۲-(۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

۳c: ۲-(۵-هیدرو کسی تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

۳d: ۲-(۴،۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

۳e: ۲-(۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

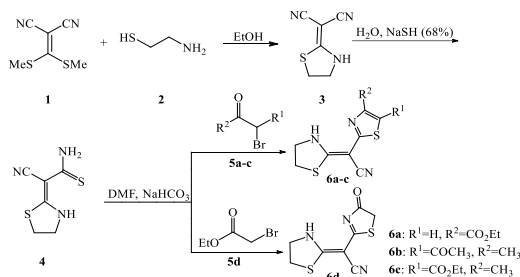
۳f: ۲-(اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-یلیدن) مالونونیتریل

۳g: ۲-(تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن) مالونونیتریل

سنتز نانو ذرات

نانو کامپوزیت‌های Ag/PVA با استفاده از محلول نیترات نقره و بنزوئین در حضور پلی وینیل الکل سنتز شد. مقدار ۰/۴ گرم پلی‌وینیل‌الکل در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل و ۰/۳ میلی‌لیتر اسید استیک (۰/۳۵) مولار به آن افزوده و اجازه داده شد در دمای ۶۰ تا ۸۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شود تا محلول شفاف به دست آید. در ادامه نقره نیترات (۰، ۱/۵، ۲/۵، ۵ و ۱۰ درصد وزنی)، بنزوئین (۰/۰۲ گرم) و دی متیل فرمأمید (۵ میلی‌لیتر) به محلول اضافه و به مدت ۱ دقیقه تحت تابش نور ماورا بنفش یک لامپ ۱۲۰۰ W قرار گرفت. در نهایت به مدت ۷۲ ساعت در آن و در دمای ۴۰-۵۰ درجه سلسیوس خشک گردید. نانو ذرات به شکل کروی و با اندازه ۲۰-۳۰ نانومتر با غلظت ۹۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تهیه گردیدند (۲۴).

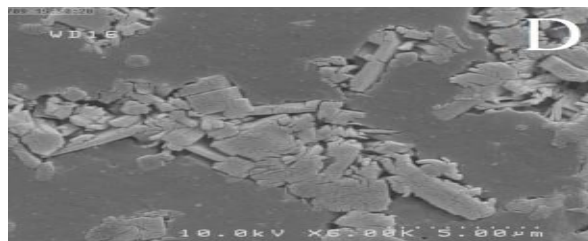
تصویر شماره ۱- مراحل سنتز مشتقات ۶a-d تiazول



سنتز مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین

مشتقات ۳a-g طی یک فرایند یک مرحله‌ای از واکنش ترکیب [بیس (متیل تیو) متیلن] مالونونیتریل (۱۰ mmol)، دی آمینو آلکان های (۲a-b) (۱۰ mmol) سنتز شده و ساختار شیمیایی آن‌ها با $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید. سپس این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند (۲۳).

تصویر شماره ۴. تصویر نانو ذرات نقره در گستره ۳۰-۲۰ نانومتر



تهیه سوسپانسیون باکتریایی

باکتری های مورد مطالعه *P. mirabilis* (PTCC 1776)، *A. baumannii* (PTCC 1188) و *S. dysenteriae* (1855) از مرکز کلکسیون میگرورگانسیسم های صنعتی ایران (PTCC) تهیه شدند. سپس هر باکتری در محیط مولر هینتون آگار برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس کشت داده شد. سپس در شرایط استریل در محیط مولر هینتون و در فاز رشد لگاریتمی توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر با لوله استاندارد مک فارلند شماره ۰/۵، غلظت نیم مک فارلند (10^8 CFU/ml) از هر باکتری به دست آمد که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته شد (۲۵).

تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC)

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ گوده ای استریل و با روش براث میکرو دایلوژن طبق پروتکل CLSI انجام شد. ابتدا از محیط کشت مولر هینتون براث (مرک آلمان) ۱۰۰ میکرو لیتر به هر چاهک اضافه گردید سپس به اولین چاهک ۱۰۰ میکرو لیتر از مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و نانو ذرات نقره (در گروه های کنترل ۱۰۰ میکرو لیتر از آنتی بیوتیک های تتراسایکلین، جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید شرکت سیگما با غلظت اولیه ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر) اضافه گردید و بعد با مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرو لیتر از آن ها را برداشته به چاهک دوم اضافه کردیم و به همین ترتیب رقت سازی در چاهک ها انجام شد. بعد به هر چاهک ۱۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. در خانه آخر هر ردیف ۱۰۰ میکرو لیتر محیط کشت مولر هینتون براث، ۱۰۰ میکرو لیتر DMSO و ۱۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون باکتریایی به عنوان کنترل منفی اضافه گردید. بعد از ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سلسیوس انکوباسیون نتایج قرائت گردید. وجود شفافیت در هر گوده نشان دهنده عدم رشد باکتری و وجود کدورت در گوده حاکی از رشد باکتری بود.

آخرین گوده ای که کدورتی را نشان نداد به عنوان MIC گزارش گردید (۲۵).

تعیین قطر هاله عدم رشد

ابتدا در محیط مولر هینتون آگار با سواب آغشته به سوسپانسیون باکتریایی، کشت سطحی باکتری صورت گرفت سپس با استفاده از سمپلر، ۱۵ میکرو لیتر از MIC به دست آمده برای مشتقات، نانو ذرات نقره و آنتی بیوتیک ها (و برای کنترل منفی ۱۵ میکرو لیتر DMSO) روی دیسک های بلانک استریل ریخته شد و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قطر هاله مهار رشد توسط کولیس اندازه گیری شد. نتایج قطر هاله مهار رشد به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است که از نرم افزار آماری SPSS (Version 22. IBM Institute, Chicago, USA) جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد (۲۵).

یافته ها

بررسی اثر مهاری نانو ذرات نقره و مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین بر روی باکتری ها نشان داد که همه مشتقات و نانو ذرات فاقد اثر مهاری بر باکتری *A. baumannii* بودند، همچنین اثر مهاری از مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین بر هیچ کدام از سه باکتری مشاهده نشد. از چهار مشتق تiazول هم فقط مشتق ۶d اثر مهاری داشت که MIC ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر و قطر هاله ۱۷/۳ و ۱۸/۵ میلی متر برای اثر مهاری آن بر روی باکتری های *mirabilis* و *P. dysenteriae* ثبت گردید. همچنین اثر مهاری نانو ذرات نقره با MIC ۱۱۲۵ و ۵۶۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر و قطر هاله ۱۳/۴ و ۱۵/۲ میلی متر بر روی باکتری های *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* اندازه گیری شد. در تست آنتی بیوگرام بیشترین حساسیت باکتری های *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* به ترتیب به جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید اندازه گیری شد (جداول شماره ۱ و ۲).

بحث

در این مطالعه هیچ کدام از مشتقات و نانو ذرات اثر ضد باکتریایی روی باکتری *A. baumannii* نداشتند، ولی با توجه به مطالعات اخیر در کشورمان مانند بررسی مقاومت دارویی *A. baumannii* در بیمارستان‌های استان فارس یا سویه‌های *اسیتنوباکتریومانی* جدا شده از نمونه‌های خون در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی تهران که حاکی از سطح بالای مقاومت دارویی *A. baumannii* به آنتی‌بیوتیک‌هایی چون سیپروفلوکساسین و ایمپینم یا سفتریاکسون و آمیکاسین است و بررسی ترکیبات ضد باکتریایی جدید و برای شناسایی ترکیبات مفید برای مهار این پاتوژن ضروری است (۲۶-۲۷).

نتایج این مطالعات نشان داد که دو باکتری خانواده انتروباکتریاسه یعنی *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* نسبت به مشتق تیزول و نانو ذرات نقره حساس بودند البته قدرت مهارتی کمتر نانو ذرات نسبت به مشتق تیزول بر روی این دو باکتری مشهود بود. این امر احتمالاً به علت ساختار غشای باکتری‌های گرم منفی است که باعث شده پذیرش نانو ذرات در باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت مشکل‌تر و در نتیجه اثر مهارتی این نانو ذرات بر باکتری‌های گرم منفی کمتر باشد که مطالعه *Asadi Asad abadi* و همکاران با مقایسه اثر نانو ذرات نقره بر روی *S. aureus* و *E. coli* و اثبات قدرت ۵ برابری نانو ذرات بر روی *S. aureus* نسبت به *E. coli*، به خوبی این تفاوت اثر را نشان داد (۷)، همچنین *Naghsh* و همکاران در تحقیقی که به بررسی اثر نانو ذرات نقره بر روی *E. coli* پرداخته بود، اثبات کردند که حداکثر قدرت نانو ذرات نقره روی این باکتری به علت نفوذ آهسته نانو ذرات پس از ۲۴ ساعت حاصل نمی‌شود (۲۸). بررسی اثر مهارتی نانو ذرات نقره روی *P. mirabilis* و *S. dysenteriae* توسط *Muthukrishnan* و همکاران نشان داد که اثر مهارتی این مشتقات بر روی *S. dysenteriae* بیشتر از *P. mirabilis* است که مشابه نتایج تحقیق ما است (۲۹). مکانیسم اثر نانو ذرات نقره بر روی باکتری‌ها به طور کامل شناخته نشده است، البته اختلال در تولید ATP و همانندسازی DNA و همچنین آسیب به غشای سلولی از جمله مهم‌ترین فرایندهای از بین برنده باکتری توسط نانو ذرات نقره ذکر شده و سه عامل میزان یون‌های آزاد نقره، شکل و اندازه این نانو ذرات در میزان اثر ضد باکتریایی نانو ذرات نقره نقش اساسی را بازی می‌کنند (۲۹).

جدول شماره ۱: قطر هاله مهار رشد (میلی‌متر) مشتقات تیزول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین، نانو ذرات و آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی باکتری‌های *A. baumannii*، *S. dysenteriae*، *P. mirabilis* و

به صورت میانگین ± انحراف معیار

مشتقات/ آنتی‌بیوتیک‌ها	<i>A. baumannii</i>	<i>S. dysenteriae</i>	<i>P. mirabilis</i>
۶a	—	—	—
۶b	—	—	—
۶c	—	—	—
۶d	—	۱۸/۵±۰/۱	۱۷/۳±۰/۲
۳a	—	—	—
۳b	—	—	—
۳c	—	—	—
۳d	—	—	—
۳e	—	—	—
۳f	—	—	—
۳g	—	—	—
نانو ذرات نقره	—	۱۵/۲±۰/۲	۱۳/۴±۰/۵
جنتامایسین	۱۹/۶±۰/۳	۲۳/۱±۰/۴	۱۴/۷±۰/۱
نالییدیکسیک اسید	۱۳/۸±۰/۴	۲۴/۳±۰/۲	۲۲/۶±۰/۳
تتراسایکلین	۱۵/۵±۰/۱	۱۳/۵±۰/۳	۱۵±۰/۴

— عدم مشاهده اثر مهارتی در بالاترین غلظت

جدول شماره ۲: MIC (میکروگرم بر میلی‌لیتر) مشتقات تیزول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین، نانو ذرات و آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی باکتری‌های *A. baumannii*، *S. dysenteriae*، *P. mirabilis* و

مشتقات/ آنتی‌بیوتیک‌ها	<i>A. baumannii</i>	<i>S. dysenteriae</i>	<i>P. mirabilis</i>
۶a	—	—	—
۶b	—	—	—
۶c	—	—	—
۶d	—	۶۲/۵	۱۲۵
۳a	—	—	—
۳b	—	—	—
۳c	—	—	—
۳d	—	—	—
۳e	—	—	—
۳f	—	—	—
۳g	—	—	—
نانو ذرات نقره	—	۵۶۲/۵	۱۱۲۵
جنتامایسین	۱۶	۸	۱
نالییدیکسیک اسید	۳۲	۴	۴
تتراسایکلین	۳۲	۱۶	۱۶

— عدم مشاهده اثر مهارتی در بالاترین غلظت

اکسیژن به حلقه تiazول و ایجاد ترکیب اکسوتiazول در مشتق ۶d است که آزمایش‌های اثر مهاري اکسوتiazول را روی باکتری‌های گرم منفی انتروباکتریاسه مانند *E. coli* اثبات کرده‌اند (۳۴). تحقیقات در سال‌های اخیر مکانیسم اثر مشتقات تiazول برای مهار باکتری‌ها را مهار DNA یا آنزیم معرفی کرده‌اند که مهار دو آنزیم eckKASIII یا FabH که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت مورد نیاز است و آنزیم DAN ژنارس که برای همانندسازی DNA ضروری است در این مطالعات بررسی و اثبات شده است، ذکر این نکته که آنتی‌بیوتیک‌های خانواده کوئینولون زیر واحد A آنزیم DAN ژنارس و مشتقات تiazول زیر واحد B این آنزیم را مهار می‌کنند، امیدها را برای مهار باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های کینولون توسط مشتقات تiazول را افزایش داده است (۳۵-۳۶). در سال‌های اخیر مشتقات زیادی از تiazول‌ها بر روی خانواده انتروباکتریاسه اثر مهاري داشته‌اند که می‌توان به تحقیق Liaras و همکاران که به بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول بر باکتری خانواده انتروباکتریاسه پرداختند اشاره کرد که نتایج این تحقیق MIC ۲۲/۹۳-۳۴/۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر را بر باکتری‌های *S. typhi* و *E. coli* نشان داد که احتمالاً اتصالات کلر و فنیل به حلقه تiazول در این مشتقات دلیل تفاوت اثر مهاري آن‌ها با مشتق ۶d است (۳۷)، همچنین قطر هاله مهار رشد ۱۷-۲۵ که در تحقیق Bondock و همکاران برای اثر مهاري مشتقات تiazول روی *P. vulgaris* و *K. pneumoniae* اندازه‌گیری شد، که احتمالاً اتصالات پیرازول و پیریدین باعث بالا بردن قدرت ضد باکتریایی مشتقات تiazول در این تحقیق شده است البته قطر هاله مهار رشد برخی از این مشتقات تقریباً مشابه با قطر هاله مهار رشد مشتق ۶d در تحقیق حاضر است (۳۸).

با توجه به اثبات اثر مهاري مشتق تiazول و نانو ذرات نقره بر سویه‌های استاندارد *P. mirabilis* و *S. dysenteriae*، بررسی اثر مهاري آن‌ها بر سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک این باکتری‌ها، مرحله بعدی در بررسی اثر ضد باکتریایی این ترکیبات است.

تعارض منافع:

بین نویسندگان و مجله میکروبی‌شناسی پزشکی ایران هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

چهار مشتق تتراهیدروپیریدین در این بررسی فاقد اثر مهاري بر باکتری‌های مورد آزمایش بودند، که بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریدین روی تعداد زیادی از باکتری‌های پاتوژن توسط Prachayasittikul و همکاران نیز نشان داد که از باکتری تست شده شامل *E. coli*، *Aeromonas hydrophila*، *Salmonella*، *S. dysenteriae*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Moraxella catarrhalis typhi* و *Staphylococcus pyogenes* تنها یکی از مشتقات تست شده با MIC ۱۲۸ و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب فقط بر روی دو باکتری *M. catarrhalis* و *S. pyogenes* اثر مهاري داشت که تحقیق گویایی عدم وسیع الطیف بودن اثرگذاری همه مشتقات تتراهیدروپیریدین بر باکتری‌های گوناگون است (۳۰).

سه مشتق ایمیدازولین در این بررسی فاقد اثر مهاري بر باکتری‌های گرم منفی مورد آزمایش بودند این در حالی است که برخی مشتقات ایمیدازول توانایی مهار باکتری‌های گرم منفی چون *Pseudomonas* و *E. coli* را داشته‌اند که احتمالاً این تفاوت قدرت مهاري باکتریایی این مشتقات به علت وجود ترکیباتی چون کلر است (۳۱). از دلایل عدم اثر مشتقات ایمیدازول باید به ترکیب متیل نیترو ایمیدازول اشاره کرد که آزمایش‌ها قدرت این ترکیب را در مهار باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه به‌خصوص *P. mirabilis* و *Proteus vulgaris* اثبات کرده است و نشان داده‌اند که این مشتق با تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب و مرگ باکتری می‌شود، توانایی که احتمالاً مشتقات ایمیدازول از آن بی‌بهره می‌باشند (۳۲).

نتایج این تحقیق نشان داد که تنها یک مشتق از چهار مشتق تiazول بررسی شده یعنی مشتق ۶d دارای اثر مهاري بود که بررسی ساختار این مشتق می‌تواند به روشن کردن این تفاوت اثر کمک کند، این مشتق علاوه بر حلقه تiazول، دارای دو ساختار مهم و تأثیرگذار است یکی وجود حلقه تiazولیدین و دیگری وجود اتصال اکسیژن به حلقه تiazول است. مشتقات تiazولیدین از جمله جدیدترین ترکیبات ضد باکتریایی هستند که اثر مهاري آن‌ها بر بسیاری از باکتری‌های گرم منفی خانواده انتروباکتریاسه چون *S. typhi*، *E. coli* و *Klebsiella pneumoniae* گزارش شده است (۳۳). البته مشتقات ۶a-c دارای حلقه تiazول و تiazولیدین هستند و تفاوت ساختاری مشتق ۶c با این سه مشتق، اتصال

References

- Mohammadimehr M, Feizabadi MM, Bahadori O, Motshaker Arani M, Khosravi M. Study of prevalence of gram-negative bacteria caused nosocomial infections in ICU in Besat hospital in Tehran and detection of their antibiotic resistance pattern-year 2007. *Iran J Med Microbiol* 2009;3(3):47-54.
- Shaikh-Bardsiri H, Shakibai M, Amini S. Plasmid Pattern of Biofilm Producing *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* among Clinical Isolates in Kerman University Hospitals during 2011-2012. *J of Kerman med* 2013;20(2):146-57.
- Mohamzade A, Hosini-Shahidi L, Moghiman M, Ebadi A, Shriatifar N. Evolution antibacterial resistant in *Sigella* isolated from diarrhea patients of Gonabad hospital. *J of gonabad Med university* 2008;14(1):33-7.
- Aslami K, Molaabas-Zade H, Hamidi M, Bahman-Abadi R. Patern of sensitivity and resistant of *Acinetobacter* isolated from Azad hospital in Tehran 2010-2011. *Iranian J of Infectious Dis* 2014;19(46):1-5.
- Rajkuberan C, Sudha K, Sathishkumar G, Sivaramakrishnan S. Antibacterial and cytotoxic potential of silver nanoparticles synthesized using latex of *Calotropis gigantea* L. *Spectrochimica Acta Part A: Molecule and Biomolecule Spectroscopy* 2015;136:924-30.
- Aggarwal R, Kumar S, Kaushik P, Kaushik D, Gupta G. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-(coumarin-3-yl)thiazoles. *Europ J of Med Chem* 2013;62:508-14.
- Asadi-Asadabad M, Khosravi-Darani K, Mortazavi A, Haj-Saidjavadi N, Azadnia A, Kani A, et al. Antimicrobial effect of silver nanoparticles on *E. coli* and *S. aureus*. *Iranian J of Nutrition Sciences & Food Technology* 2014;8(4):85-92.
- Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective Synthesis of New 2-(E)-Cyano(thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. *Molecule* 2009;14:4849-57.
- Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, Ramesh B. Invitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. *J of Saudi Chem Society* 2013;16:371-76.
- Helul MH, Salem MA, El-Gaby MSA, Aljahdali M. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *Europ J of Med Chem* 2013;65:517-26.
- Venugopla KN, Krishnappa M, Nayak SK, Subruhmany BK, Vaderapura, JP, Chalannavar RK, et al. Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d] thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*. *Europ J of Med Chem* 2013;65:295-303.
- Zelisko N, Atamanyuk D, Vasylenko O, Grellier P, Lesyk R. Synthesis and antitrypanosoma activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3] thiazoles. *Bio and Med Chem let* 2013;22:7071-4.
- Chementi F, Bizzarri B, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles anti *Candida ssp* agenst. *Europ J of Med Chem* 2011;46:378-82.
- Ghasemi B, Najimi M, Jalaei J. Evaluation of Antibacterial Effects of Benzothiazole Derivatives on Bacterial Food Pathogens. *Iran J Med Microb* 2015;9(1):35-41. [In Persian]
- Brahmayya M, Venkateswararao B, Krishnarao D, Durgarao S, Viprava-Prasad U, Damodharam T. Synthesis and fungicidal activity of novel 5-aryl-4-methyl-3-yl (imidazolidin-1-yl methyl, 2-ylidene nitro imine) isoxazoles. *J of pharma research* 2013;7:516-9.
- Jean-Michel HR, Sabourin C, Alvarez N, Piessard SR, Le Baut G, Le-Pape P. Synthesis and antileishmanil activity of new imidazolidin-2-one derivatives. *Eur J of Med Chem* 2003;38:711-8.
- Wittine K, Stipkovic-Babic M, Makuc D, Plavec J, Kraljevic-Pavelic S, Sedic M. Novel 1,2,4-triazole and imidazole derivatives of L-ascorbic and imino-ascorbic acid: Synthesis, anti-HCV and antitumor activity evaluations. *Bio Med Chem* 2012;20:3675-85.
- Salhi L, Bouzroua-Aichouche S, Benmalek Y, Benmalek B, Poulain-Martini S, Cacciuttolo B. An efficient conversion of maleimide derivatives to 2-thioxo imidazolidinones. *Org Commun* 2013;6(2):87-94.
- Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine-isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chinese Chem Let* 2012;23:446-9.
- Long S, Stefani FR, Biondi S, Ghiselli G, Panunzio M. N-Heteroarylmethyl-5-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic acid a novel scaffold for the design of uncompetitive α -glucosidase inhibitors. *Bio & Med Chem* 2013;21:5811-22.

21. Martin HL, Mounsey RB, Sathe K, Mustafa S, Nelson MC, Evans RM. A peroxisomeproliferator-activatedreceptor-d agonist provides neuroprotectioninthe1-methyl-4-pehnyl-1,2,3, 6-tetrahydorpyridine modelofparkinson'sdisease. *Neuroscience*. 2013;240:191-203.
22. Aridoss G, Amirthaganesan S, Tae Jeong Y. Synthesis, crystal and antibacterial studies of diversely functionalized tetrahydropyridin-4-ol. *Bio & Med Chem Let* 2010;20:2242-9.
23. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene) malononitrile derivatives, *Organic Chem: An Indi J* 2014; ID:OCAIJ_2525.
24. Mohmedi-Kartalai A, Ghaffari-Moghaddam M, Samzadeh-Kermani A, Zand Karimi M, Sharifmoghadam MR, Khajeh M, Eslahi H. A rapid synthesis of silver nanoparticles using a radical initiator under UV light and evaluation of their antibacterial activities. *Rus J of General Chem* 2014;84(11):2257-61.
25. Solimani N, Satari M, Sepehri SS, Daneshmandi S, Drakhshan S. Evaluotion antibacterial effect Bunium persicum on gram negative and gram positive bacterial. *Iran J Med Microb* 2010;8(3):26-34. [In Persian]
26. Rasti A, Erfani Y, Yzdan H. Abundance Acetinobacter isolated from laboratory of Shariati hospital in Tehran. *Payavard Salamat* 2009;3(4):70-5. [In Persian]
27. Jafari S, Najafipour S, Kargar M, Abdollahy A, Mardaneh J, Fasihy Ramandy M. Phenotypical Evaluation of Multi-Drug Resistant Acinetobacter Baumannii. *J of Fasa University of Med Sciences* 2012;2(4):254-8. [In Persian]
28. Naghdh N, Safari M, Haj-Mehrabi P. Eva lotion effect of silver nanoparticls on E. coli. *Journal of Ghom Med University* 2012;6(2):65-8. [In Persian]
29. Muthukrishnan S, Bhakya S, Senthil Kumar T, Rao MV. Biosynthesis, characterization and antibacterial effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Ceropegia thwaitesii* – An endemic species. *Industri Crops and Products* 2015;63:119-24.
30. Prachayasittikul S, Pingaew R, Worachartcheewan A, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. A new sulfoxide analog of 1,2,3,6- tetrahyarophenylpyridine and antimicrobial activity. *Excli J* 2010;9:102-7.
31. Jamal Abdul-Nasser A, Idhayadhulla A, Surendra-Kumar R, Selvin J. Synthesis and Biological Activities of New Series of Imidazolidin-2,4-dione Derivatives. *Asi J of Chem* 2010;22(8):5853-8.
32. Shahid HA, Jahangir S, Yousuf S, Hanif M, Sherwan SK. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1H-imidazole. *Arab J of Chem* 2016;9(5):668-75.
33. Khalid H, Rehman A, Abbasi M, Malik A, Rasool S, Nafeesa K. Synthesis, spectral analysis and antibacterial study of N-substituted derivatives of 2-(5-(1 (phenylsulfonyl) piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol- 2-ylthio)acetamide. *J of Saudi Chem Society* 2016;20(1):615-23.
34. Zaky RR, Yousef TA. Spectral, magnetic, thermal, molecular modelling, ESR studies and antimicrobial activity of (E)-3-(2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazinyl)-3-oxo-n(thiazole-2-yl)propanamide complexes. *J of Molecul Structure* 2011;1002:76-85.
35. Brvar M, Perdih A, Oblak M, Masic LP, Solmajer T. In silico discovery of 2-amino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)thiazoles as novel inhibitors of DNA gyrase B. *Bio Med Chem Let* 2010;20:958-62.
36. Lv P, Wang KR, Yang Y, Mao WJ, Chen J, Xiong J. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bio Med Chem Let* 2009;19:6750-4.
37. Liaras K, Geronikaki A, Glamoclija J, Ciric A, Sokovic M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. *Bio & Med Chem* 2011;19:3135-40.
38. Bondock S, Naser T, Ammarb Y. Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Europ J of Med Chem* 2013;62:270-9.