مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا | سال ششم | شماره ۲ | تابستان ۱۳۹۵

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات ضد باکتریایی مشتقات جدید بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین بر *آئرومونـاس هیدروفیلا*، *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* به عنوان سه باکتری بیماری‌زای مشترک بین آبزیان و انسان

رضا آرین[۱*]، بهزاد قاسمی[۲]، حمید بیضائی[۱]، محسن نجیمی[۲]

۱- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۸/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: رفع تهدید مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری‌های بیماری‌زای زئونوز آبزیان، نیاز به استفاده از ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی چون مشتقات تیازول و پیریمیدین دارد. در این تحقیق به بررسی اثر مهارکنندگی تعدادی از مشتقات جدید بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین که به تازگی سنتز شده‌اند بر روی *آئرومونـاس هیدروفیلا*، *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* از مهم‌ترین باکتری‌های بیماری‌زای زئونوز آبزیان پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: مشتقات بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین سنتز و محلول‌هایی از آن‌ها با غلظت ۸۱۹۲ µg/mL در حلال DMSO تهیه شد. سپس جهت بررسی اثرات ضد باکتریایی، از دو روش انتشار در دیسک و براث میکرودایلوشن استفاده شد. در نهایت نتایج به صورت قطر هاله مهار رشد و حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) گزارش گردید.

نتایج: بررسی‌ها، عدم اثر گذاری دو مشتق تتراهیدروپیریمیدین بر هر سه باکتری مورد مطالعه را نشان داد، همچنین هیچ گونه اثر مهارکنندگی از سه مشتق بنزوتیازول بر باکتری *آئرومونـاس هیدروفیلا* مشاهده نگردید. البته اثر مهارکنندگی برای مشتقات بنزوتیازول با [MIC] ۲۵۶ تا ۱۰۲۴ و قطر هاله مهار رشد ۴/۳±۰/۳ تا ۱۸/۲±۰/۱ بر *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* ثبت شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه اثرات ضد باکتریایی مشتقات جدید بنزوتیازول بر دو باکتری *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* اثبات گردید. این امیدواری وجود دارد تا با انجام آزمایشات تکمیلی بر آبزیان به ویژه در شرایط مزرعه، این ترکیبات جایگزین مناسبی برای آنتی بیوتیک‌های رایج که باکتری‌ها به آن‌ها مقاوم شده‌اند، شوند.

کلمات کلیدی: اثر ضد باکتریایی، باکتری‌های بیماری‌زای آبزیان، بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین

مقدمه

با توجه به افزایش جمعیت و نیاز روز افزون به فرآورده‌های آبزیان به عنوان بخش مهمی از هرم غذایی، در سال‌های اخیر پرورش متراکم، هم در استخرها و هم در قفس‌های دریایی، در دستور کار بسیاری از پرورش دهندگان قرار گرفته است. گسترش این گونه پرورش‌ها، موجب شیوع روزافزون بیماری‌های مشترک بین انسان و دام به ویژه عفونت‌های باکتریایی شده است. استفاده از آنتی بیوتیک‌ها به عنوان رایج‌ترین راه حل کنترل این بیماری‌ها مطرح است. اما استفاده وسیع از آنتی بیوتیک‌ها در آبزی پروری سبب توسعه گونه‌های مقاوم باکتریایی شده است که علاوه بر صنعت آبزی پروری، سلامت انسان را نیز به مخاطره انداخته است (۱). *آئرومونـاس هیدروفیلا*، یک باکتری گرم منفی است که باعث بروز زخم‌های اولسراتیو و سپتسمی در آبزیان و اسهال در انسان می‌گردد (۲). *استرپتوکوکوس اینیایی*، باکتری گرم مثبتی است که بیماری‌زائی آن با علائمی چون بیرون زدگی چشم، زخم‌های سطحی در باله و آبشش ماهیان و زخم در ناحیه دست و پاهای انسان همراه است (۳). *ادواردزیلا تاردا*، یک باکتری گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه است که سبب بروز سپتسمی هموراژیک در ماهیان و گاستروآنتریت در انسان می‌شود (۴). در سال‌های اخیر گزارشات متعدد از مقاومت این پاتوژن‌ها به آنتی بیوتیک‌های رایج، نگرانی‌هایی را در بخش شیلات و سلامت عمومی در پی داشته است، که این امر شناسایی و

* نویسنده مسئول: رضا آرین، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
Email: rezaaryanchemist@yahoo.com

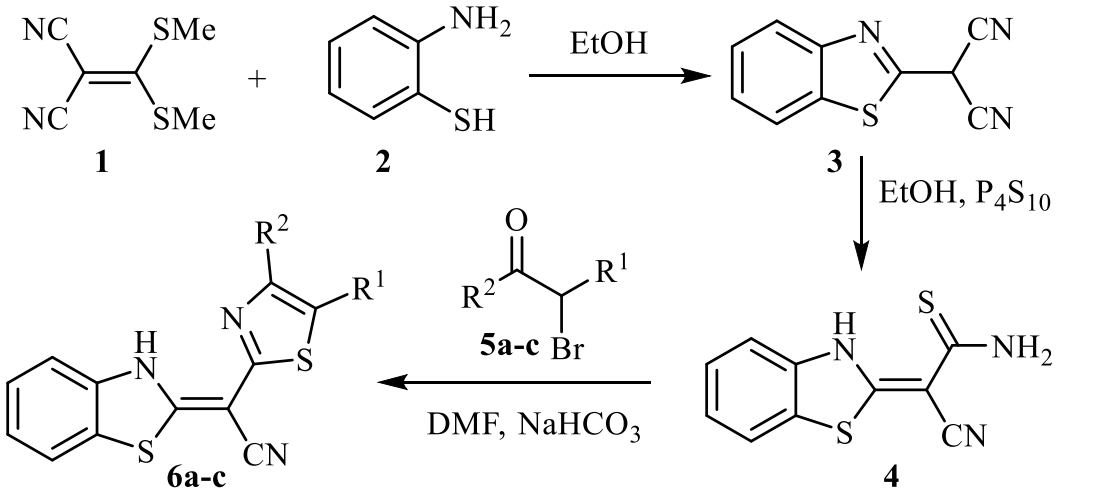
کاربرد ترکیبات ضد باکتریایی جدید برای مقابله با این باکتری‌های بیماری‌زا را به امری ضروری مبدل کرده است (۴-۲). مشتقات تیازول و تتراهیدروپیریمیدین ترکیبات ضد باکتریایی قوی هستند که اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. تیازول‌ها خانواده وسیعی از مشتقات را شامل می‌شوند که خواص گوناگون درمانی مانند اثر ضد سرطانی، فعالیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی از آن‌ها مشاهده شده است. در کنار این خواص، اثبات قدرت این مشتقات در مهار بسیاری از پاتوژن‌های قارچی و انگلی، تیازول‌ها را به ترکیباتی منحصر به فرد در زمینه درمانی مبدل کرده است (۵). اثر مهارکنندگی مشتقات تیازول بر بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا چون *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سوبتلیس*، *اشرشیاکلی* و *سودوموناس آئروجینوزا* اثبات شده است که در بسیاری موارد قدرت مهارکنندگی این مشتقات قابل ملاحظه بوده است (۶). همچنین، در سال‌های اخیر گزارش‌هایی از کاربرد مشتقات تتراهیدروپیریمیدین به عنوان ضد سل، ضد التهاب و مهارکننده قارچ‌هایی از قبیل *آسپرژیلوس نیجر* و *کاندیدا آلبیکنس* و ویروس آنفولانزا منتشر شده است (۷-۹). علی رغم گستردگی تحقیقات در مورد خواص درمانی مشتقات بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین، متاسفانه گزارش‌های محدودی در زمینه اثرات ضد باکتریایی این مشتقات بر آبزیان ارائه شده است. در تحقیق حاضر اثرات مهارکنندگی مشتقات جدید بنزوتیازول و تتراهیدروپیریمیدین که در ایران سنتز شده‌اند، برای اولین بار بر سه باکتری *آئروموناس هیدروفیلا*، *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

تهیه مشتقات

مشتقات بنزوتیازول به روشی که در شکل ۱ آمده است سنتز گردیدند.

مشتقات **۶**a-c طی یک فرایند سه مرحله‌ای سنتز و ساختار شیمیایی آن‌ها توسط داده‌های طیفی H NMR، C NMR، IR، تجزیه عنصری و جرم تأیید شد. سپس محلول



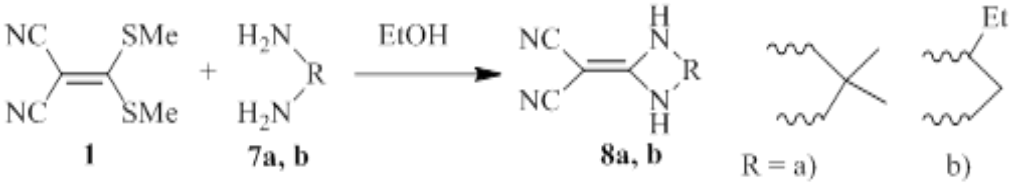
شکل ۱- مراحل سنتز مشتقات 6a, b

۶a: اتیل ۲-[(*E*)- بنزو [*d*] تیازول-۲(*۳H*)-ایلیدین)(سیانو) متیل] تیازول-۲-کربوکسیلات
۶b: (*E*)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تیازول-۲-ایل)-۲-(بنزو[*d*] تیازول-۲ (*۳H*)-ایلیدین) استونتریل
۶c: اتیل ۲-[(*E*)- بنزو[*d*] تیازول-۲(*۳H*) -ایلیدین(سیانو)متیل]۴-متیل تیازول-۵-کربوکسیلات

تجزیه عنصری و جرم تأیید شد. سپس محلول این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۱۹۲ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه گردید (۱۰).

مشتقات تتراهیدروپیریمیدین به روشی که در شکل ۲ آمده است سنتز گردیدند.

مشتقات **۸**a,b طی یک فرایند یک مرحله‌ای سنتز شده و ساختار شیمیایی آن‌ها نیز توسط داده‌های طیفی ^{1}H NMR، IR،C NMR، تجزیه عنصری و جرم تأیید شد. سپس محلول



تصویر ۲- مراحل سنتز مشتقات تتراهیدروپیریمیدین 8a, b

8A: ۲-(۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱*H*)-ایلیدن) مالونونیتریل
8b: ۲-(۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱*H*)-ایلیدن) مالونونیتریل

این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۱۹۲ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه گردید (۱۱).

تهیه سوسپانسیون باکتریایی

باکتری‌های *استرپتوکوکوس اینیایی* (ATCC 29178)، *آئروموناس هیدروفیلا* (ATCC 7966) و ادورازیلا تاردا (ATCC 15974) مورد مطالعه از آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده دامپزشکی تهران تهیه گردیدند. هر باکتری در محیط مولر هینتون آگار برای ۲۴ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد کشت داده شد. سپس تحت شرایط استریل در محیط مولر هینتون و در فاز رشد لگاریتمی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر، غلظت CFU/ml ۱۰۶ × ۱ از هر باکتری به دست آمد که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته شد (۱۲).

تعیین حداقل غلظت مهاری رشد (MIC):

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ گوده‌ای استریل و با روش براث میکرو دایلوشن طبق استاندارد CLSI انجام شد. ابتدا از محیط کشت مولر هینتون براث (مرک آلمان) ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه گردید، سپس به اولین چاهک ۱۰۰ میکرولیتر از مشتقات تیازول و تتراهیدروپیریمیدین (در گروه‌های کنترل ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی بیوتیک‌های جنتامایسین و پنی سیلین شرکت سیگما) اضافه گردید و پس از مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرولیتر از آن برداشته شد و به چاهک دوم اضافه گردید و به همین ترتیب رقت سازی در چاهک‌ها انجام شد. بعد به هر چاهک ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. برای کنترل منفی در آخرین چاهک هر ردیف ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت مولر هینتون براث (مرک آلمان)، ۱۰۰ میکرولیتر DMSO و ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. پس از ۲۴ ساعت در ۲۵ درجه سانتی گراد 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 گوده‌ای که کدورتی را نشان نداد به عنوان MIC گزارش گردید (۱۲).

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، ۲۰ میکرولیتر از MIC به دست آمده برای مشتقات تیازول و تتراهیدروپیریمیدین و آنتی بیوتیک‌ها روی دیسک‌های بلانک استریل ریخته شد، همچنین برای کنترل منفی میزان ۲۰ میکرولیتر DMSO به دیسک‌های بلانک اضافه گردید. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد قطر هاله مهار رشد توسط خط کش مخصوص اندازه گیری شد. نتایج قطر هاله مهار رشد به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شد که از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید (۱۲).

نتایج

در این مطالعه اثر ضد باکتریایی دو مشتق تتراهیدروپیریمیدین و سه مشتق بنزوتیازول بر سه باکتری *آئروموناس هیدروفیلا*، *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* بررسی گردید. نتایج این آزمایش‌ها، عدم اثر مهارکنندگی دو مشتق تتراهیدروپیریمیدین بر سه باکتری مورد مطالعه را نشان داد، همچنین اثر مهارکنندگی از سه مشتق بنزوتیازول بر *آئروموناس هیدروفیلا* مشاهده نگردید. اثر مهارکنندگی هر سه مشتق بنزوتیازول (۶a-c) با MIC ۲۵۶-۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر و قطر هاله مهار رشد ۱/۰±۱۸/۲-۰/۳±۴/۳ میلی متر بر *استرپتوکوکوس اینیایی* و اثر مهاری مشتق ۶b با MIC ۲۵۶ میکروگرم بر میلی لیتر و قطر هاله مهار رشد ۱/۰±۱۲/۵ میلی متر بر *ادواردزیلا تاردا* در این آزمایشات ثبت شد. در بررسی آنتی بیوگرام مشاهده گردید که جنتامایسین بیشترین اثر مهاری را بر

آئروموناس هیدروفیلا و پنی سیلین بر *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* داشتند (جداول ۱ و ۲).

استخلافات متصل به حلقه مانند کلر، فلوئور و گوگرد تشدید می‌گردد (۱۳). اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریمیدین

جدول ۱- قطر هاله مهار رشد (mm) آنتی بیوتیک‌ها و مشتقات تیازول و تتراهیدروپیریمیدین بر باکتری‌های مورد آزمایش

مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها	ادوارزیلا تاردا ATCC 15947	آئروموناس هیدروفیلا ATCC 7966	استرپتوکوکوس اینیایی ATCC 29178
۶a	—	—	۸/۰±۴/۲
۶b	۱۲/۰±۵/۱	—	۱۸/۰±۲/۱
۶c	—	—	۴/۰±۳/۳
۸a	—	—	—
۸b	—	—	—
جنتامایسین	۱۷/۰±۱/۰	۱۹/۰±۱/۱	۱۶/۰±۳/۱
پنی سیلین	۲۷/۰±۱/۳	۲۲/۰±۱/۱	۲۵/۰±۱/۲

— : عدم اثر مهارکنندگی در بالاترین غلظت آزمایش شده

جدول ۲- MIC (µg/ml) آنتی بیوتیک‌ها و مشتقات تیازول و تتراهیدروپیریمیدین بر باکتری‌های مورد آزمایش

مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها	ادوارزیلا تاردا ATCC 15947	آئروموناس هیدروفیلا ATCC 7966	استرپتوکوکوس اینیایی ATCC 29178
۶a	—	—	۵۱۲
۶b	۲۵۶	—	۲۵۶
۶c	—	—	۱۰۲۴
۸a	—	—	—
۸b	—	—	—
جنتامایسین	۸	۲	۴
پنی سیلین	۱	۴	۰/۵

— : عدم اثر مهارکنندگی در بالاترین غلظت آزمایش شده

بحث

در تحقیق حاضر بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و بنزوتیازول بر سه باکتری بیماری‌زای آبزیان صورت گرفت. مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و بنزوتیازول به عنوان ضد باکتری‌های جدید و قوی می‌توانند ترکیبات مناسبی برای مقابله با باکتری‌های مقاوم باشند. متاسفانه سهم شیلات در این تحقیقات در سال‌های اخیر بسیار ناچیز بوده است. Elumalai و همکاران قدرت مهاری بالای مشتقات تتراهیدروپیریمیدین را بر دو باکتری *اشرشیاکلی* و *باسیلوس سوبتلیس* نشان دادند که احتمالا این اثر تا حدود زیادی توسط

حاوی گروه‌های فنیل و کلر توسط Darandale و همکاران بر *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان داده شد (۱۴). در تحقیق ما، عدم وجود این گروه‌ها در ساختار مشتقات **۸**a,b احتمالاً می‌تواند از دلایل عدم مشاهده اثر مهاری بر باکتری‌های مورد آزمایش باشد. در این مطالعه، سه مشتق بنزوتیازول فاقد اثر مهارکنندگی بر *آئروموناس هیدروفیلا* بودند، اثر مهارکنندگی آن‌ها تنها بر *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* ثبت گردید، بیشترین اثر مهارکنندگی در بین این مشتقات مربوط به مشتق **۶**b بود که اثر یکسان بر هر دو باکتری *ادواردزیلا تاردا* و *استرپتوکوکوس*

اینیایی داشت. در تحقیقات سال‌های اخیر، مکانیسم اثر مشتقات تیازول برای مهارکردن باکتری‌ها از طریق مهار DNA یا آنزیم‌های حیاتی معرفی شده است. دو آنزیم ecKASIII یا FabH در سنتز اسیدهای چرب مورد نیاز در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت نقش دارند، همچنین آنزیم DANgyras جهت همانند سازی DNA باکتری‌ها ضروری است. ذکر این نکته که آنتی بیوتیک‌های خانواده کوئینولون زیر واحد A آنزیم DANgyras و مشتقات تیازول زیر واحد B این آنزیم را مهار می‌کنند، امیدها را برای مهار باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌های کوئینولون توسط مشتقات تیازول افزایش داده است (۱۵، ۱۶).

Maddila و همکاران اثر مهارکنندگی مشتقاتی از بنزوتیازول را بر باکتری‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اشرشیاکلی* با اندازه گیری MIC ۱۲-۵/۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش کردند. به نظر می‌رسد، اثر قوی مشاهده شده برخی از مشتقات در آزمایش‌های آن‌ها می‌تواند ناشی از حضور عنصر کلر یا حلقه‌های هتروسیکلی پیریمیدین در ساختار این مشتقات باشد (۱۷).

در عمده تحقیقات صورت گرفته در مورد بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تیازول از دو روش اندازه گیری قطر هاله مهار رشد و تعیین MIC بهره گرفته شده است. به عنوان نمونه می‌توان به تحقیقی اشاره کرد که با اندازه گیری MIC و قطر هاله مهار رشد تحت شرایط آزمایشگاهی، قدرت مشتقات تیازول در مهار باکتری‌های *باسیلوس سوبتلیس*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشرشیاکلی*، *سودوموناس آئروجینوزا* نشان داده شده است (۱۸). مطالعه مشابه دیگری قدرت این مشتقات را در مهار باکتری‌های *سالمونلا تیفی*، *اشرشیاکلی*، *کلبسیلا پنمونیه*، *ویبریا کلرا* و *استافیلوکوکوس اورئوس* نشان داد (۱۹). در تحقیق دیگری که با اندازه گیری MIC در شرایط آزمایشگاهی همراه بود، قدرت مشتقات تیازول در مهار باکتری‌های *باسیلوس سوبتلیس*، *باسیلوس مگاتریوم* و *اشرشیاکلی* اثبات گردید (۲۰).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه اثرات ضد باکتریایی مشتقات بنزوتیازول را تنها بر دو نوع باکتری *استرپتوکوکوس اینیایی* و *ادواردزیلا تاردا* را در شرایط آزمایشگاهی نشان داد. متاسفانه هیچ یک از مشتقات به کار برده شده در تحقیق حاضر دارای اثر مهارکنندگی بر سه نوع باکتری مورد مطالعه نبودند. از آنجایی که سنتز این مشتقات در کشور خودمان بومی سازی شده است، می‌توان با انجام آزمایش‌های بیشتر و ساخت مشتقات متفاوت دیگر با ساختار اصلی بنزوتیازول نسبت به یافتن عوامل ضدباکتریایی توانمند برای مهار رشد و درمان آلودگی‌های باکتریایی امیدوار بود. بنابراین، در صورت دستیابی به این هدف همچنین می‌توان به کاربردی شدن این ترکیبات در درمان بیماری‌های صنعت آبزی پروری کشور و ارتقاء سلامت عمومی جامعه امیدوار بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر تقی زهرایی صالحی استاد دانشکده دامپزشکی تهران به جهت تحویل سویه‌های باکتری مورد استفاده در این تحقیق ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

References

1. Alishahi M, Mesbah M. Comparison of silver nanoparticle's toxicity in four fish species: Ctenopharyngodon idella, Barbus grypus, Astronorus ocellatus and Cichlasoma severums. J Marine Biol. 2010;2(7):45-52.
2. Shaffiey SF, Ahmadi M, Shaffiey SR, Shapoori M, Varshoie H, Azari F. Synthesis of copper oxide (CuO) nanoparticles and surveying its bactericidal properties against Aeromonas Hydrophila bacteria. J Fasa Univ Med Sci. 2015;5(2):36-43 [In Persian].
3. Park YK, Nho SW, Shin GW, Park SB, Jang HB, Cha IS, et al. Antibiotic susceptibility and resistance of Streptococcus iniae and Streptococcus parauberis isolated from olive flounder (Paralichthys olivaceus). Vet Microbiol. 2009;136(1-2):76–81.
4. Wei LS, Musa N, Seng CT, Shazili NA, Wee W, Musa N, et al. Antibiogram and plasmid profiling from Edwardsiella tarda isolated from freshwater fish in East Coast Malaysia. J Sustain Sci Manage. 2011;6(1):19-27.

5. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective synthesis of new 2-(*E*)-cyano(thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. Molecules. 2009;144849–4857.
6. Ghasemi B, Najimi M, Jalaei J. Evaluation of antibacterial effects of benzothiazole derivatives on bacterial food pathogens. Iran J Med Microbiol. 2015;9(1):35-41 [In Persian].
7. Gondkar AS, Deshmukh VK, Chaudhari SR. Synthesis, characterization and *in-vitro* anti-inflammatory activity of some substituted 1,2,3,4 tetrahydropyrimidine derivatives. Drug Invent Today. 2013; 5(3): 175–181.
8. Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine-isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. Chin Chem Lett. 2012; 23(4): 446-449.
9. Lou J, Yang X, Rao Z, Qi W, Li J, Wang H, et al. Design and synthesis of 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives as neuraminidase inhibitors. Eur J Med Chem. 2014;83466–473.
10. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(*E*)-(benzo[*d*]thiazol-2(3*H*) ylidene) (cyano)methyl] thiazoles. Heterocycl Commun. 2011;17(3-4):151-154.
11. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene) malononitrile derivatives. Org Chem Indian J. 2015;11(1):10-13.
12. Soltani M, Ghodratnema M, Ahari H, Ebrahimzadeh-Mousavi HA, Atee M, Dastmalchi F, et al. The inhibitory effect of silver nanoparticles on the bacterial fish pathogens Streptococcus iniae, Lactococcus garvieae, Yersinia ruckeri and Aeromonas hydrophila. Int J Vet Res. 2009;3(2):137-142.
13. Elumalai K, Ashraf Ali M, Srinivasan S, Elumalai M, Eluri K. Antimicrobial and *in vitro* cytotoxicity of novel sulphanilamidecondensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. J Taibah Univ Sci. 2015.
14. Darandale SN, Pansare DN, Mulla NA, Shinde DB. Green synthesis of tetrahydropyrimidine analogues and evaluation of their antimicrobial activity. Bioorg Med Chem Lett. 2013; 23(9): 2632–2635.
15. Lv P, Wang KR, Yang Y, Mao WJ, Chen J, Xiong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2009;19(23):6750–6754.
16. 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. Bioorg Med Chem Lett. 2010;20(3):958–962.
17. Maddila S, Gorle S, Seshadri N, Lavanya P, Jonnalagadda SB. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives. Arabian J Chem. 2013.
18. Karegoudar P, Karthikeyan M, Prasad D, Mahalinga M, Holla B, Kumari N. Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. Eur J Med Chem. 2008;43(2):261-267.
19. Bharti S, Nath G, Tilak R, Singh S. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. Eur J Med Chem. 2010;45(2):651–660.
20. Bondock S, Khalifa W, Fadda A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. Eur J Med Chem. 2007;42(7):948-954.

Original Article

Evaluation of The Antibacterial Effects of The New Benzothiazole and Tetrahydropyrimidine Derivatives against *Streptococcus Iniae*, *Edwardsiella Tarda* and *Aeromonas Hydrophila* as Some Zoonotic Bacterial Pathogens

Aryan R[1]*, Ghasemi B[2], Beyzaei H[1], Najimi M[2]

1- Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran.
2- Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran.

Received: 14 Nov 2015 Accepted: 10 Feb 2016

Abstract

Background & Objective: The novel stronger antibacterial compounds such as the thiazole and pyrimidine derivatives are needed in order to remove the threat of bacterial antibiotic resistance in zoonotic aquatic bacterial pathogens. In this study, we evaluated the inhibitory effect of the new benzothiazole and tetrahydropyrimidine derivatives against three important zoonotic aquatic pathogens including *Streptococcus iniae*, *Edwardsiella tarda* and *Aeromonas hydrophila*.

Material & Methods: Benzothiazole and tetrahydropyrimidine derivatives were synthesized and dissolved in DMSO with a concentration of 8129 µg/mL. Then, the disk diffusion and broth microdilution methods were applied to evaluate the antibacterial effects. Results were recorded as the minimum inhibitory concentration (MIC) and the growth inhibition zone diameter.

Results: The study showed that the two tetrahydropyrimidine derivatives had no inhibition effects on all of the studied bacteria. Moreover, no inhibitory effect was observed from the three banzothiazole derivatives against *A. hydrophila*. However, the benzothiazole derivatives showed significant inhibitory effect against *S. iniae* and *E. tarda* with MIC of 256-1024 µg/mL and the growth inhibition zone diameter of 4.3±0.3-18.2±0.1 mm.

Conclusion: The antibacterial effect of the new banzothiazole derivatives was confirmed on *S. iniae* and *E. tarda* pathogens for the first time.

Keywords: Antibacterial, Zoonotic Bacteria, Benzothiazole and tetrahydropyrimidine

***Corresponding author: Aryan Reza,** Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran. Tel: 09125081307, Email: rezaaryanchemist@yahoo.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences (2016) 6: 162-168