ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the Efficacy of Synthetic Indole-Hydrazono-Thiazolidinone Compounds on Candida Isolates from Oral Infections

Ali Heydari[1]
Mojtaba Taghizadeh Armaki[2]
Jalal Jafarzade[3]
Behnaz Vahidi[1]
Mina Yazdizadeh[1]
Soraya khafri[4]
Neda Babaii[5]
Asieh Khalilpour[6]

[1] General Dentistry Student, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[2] Associate Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[3] MSc in Medical Mycology, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[5] Associate Professor, Dental Materials Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[6] Assistant Professor,Department of Environmental Health Engineering, Social Determinants of Health Research Center, School of Public Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received April 29, 2024 ; Accepted September 25, 2024)

Abstract

Background and purpose: Oral candidiasis is one of the most common infections affecting the mucosal surfaces and skin, specifically involving the oral mucosa. This disease is primarily caused by various species of *Candida*, including *Candida albicans*. Current treatments with polyene and azole antifungal drugs can affect patient cells, and there are also several limitations in treating fungal infections. These limitations include the shortage and high cost of antifungal drugs, their side effects, and the increasing resistance to azole drugs among *Candida* species. Given these challenges, researchers are exploring new antifungal drugs, particularly heterocyclic compounds. Heterocyclic compounds are widely used in the pharmaceutical industry. Thiazolidinone derivatives can weaken the fungal and bacterial resistance caused by many antibiotics and drugs. Additionally, oxindoles show significant pharmacological and biological activity. Given these factors and the notable biological properties of thiazolidinones and oxindoles, their potential for developing new antifungal drugs has gained interest among researchers. Therefore, this study aims to investigate the effectiveness of synthetic indole-hydrazono-thiazolidinones on *Candida* isolates obtained from oral infections.

Materials and methods: Antifungal susceptibility testing was conducted on 100 clinical isolates of *Candida*, including 53 *Candida albicans* isolates, 22 *Candida tropicalis* isolates, 17 *Candida parapsilosis* isolates, and 8 *Candida glabrata* isolates. The susceptibility of these isolates to 4a and 4b indole-hydrazono-thiazolidinone derivatives and nystatin was assessed using the broth microdilution method, based on CLSI-M27S4 guidelines for determining drug sensitivity in yeasts. Species identification was performed using phenotypic chrome agar and genetic PCR-RFLP methods. The compounds and antifungal drugs were tested at a dilution range of 0.016–16 µg/ml. The minimum inhibitory concentration (MIC) was defined as the concentration that resulted in at least 50% inhibition of growth compared to the positive control group. Data were analyzed using SPSS version 20 software, with a significance level of $P<0.05$.

Results: The results showed a significant difference in MIC values between the indole-hydrazono-thiazolidinone derivatives 4a and 4b, and nystatin against *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida parapsilosis*. There was also a significant difference in the average MIC values of the derivatives. However, no significant difference was observed in MIC values between these derivatives and nystatin against *Candida glabrata.*

Conclusion: The antifungal activity of the indole-hydrazono-thiazolidinone derivatives was lower than that of nystatin against *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida parapsilosis*. However, the activity against *Candida glabrata* was comparable to that of nystatin. Further studies on the cytotoxicity and side effects of these derivatives may pave the way for the development of new antifungal drugs and treatment options.

Keywords: indole-hydrazenothiazolidinone derivatives, *candida tropicalis*, *candida parapsilosis*, *candida glabrata*, *candida albicans*, nystatin

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (237): 30-39 (Persian).

Corresponding Author: Asieh Khalilpour - Social Determinants of Health Research Center, School of Public Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: Asieh.khalilpour@gmail.com) and **Neda Babaii** - Dental Materials Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: dr.nedababaee@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۷ مهر سال ۱۴۰۳ (۳۹-۳۰)

بررسی اثربخشی ترکیب سنتزی ایندول هیدرازنوتیازولیدینون بر روی ایزوله‌های کاندیداهای جدا شده از عفونت‌های دهانی

علی حیدری[۱]
مجتبی تقی زاده ارمکی[۲]
جلال جعفرزاده[۳]
بهناز وحیدی[۱]
مینا یزدی زاده[۱]
ثریا خفری[۴]
ندا بابایی[۵]
آسیه خلیل پور[۶]

چکیده

سابقه و هدف: کاندیدیازیس دهانی از شایع‌ترین عفونت‌های سطحی و جلدی مخاطی می‌باشد که مخاط دهان را درگیر می‌کند. این بیماری توسط گونه‌های مختلف از جمله کاندیدا آلبیکنس در دهان ایجاد می‌شود. امروزه درمان با دارو های ضد قارچ گروه پلی ان و آزول، سلول های بیمار را تحت تاثیر قرار می‌دهند. وجود محدودیت‌هایی در درمان بیماری‌های قارچی مانند کمبود و گرانی داروهای ضدقارچی، عوارض جانبی آن‌ها و نیز گسترش مقاومت‌های دارویی آزول در میان گونه‌های کاندیدا به عنوان یک مشکل مهم می‌باشد. با توجه به مشکل درمان‌های حاضر، توجه پژوهشگران به داروهای ضد قارچی جدید به‌ویژه ترکیبات هتروسیکلیک جلب شده است. از ترکیبات هتروسیکلیک به‌طور وسیع در صنایع داروسازی استفاده می‌شود. مشتقات تیازولیدینون، مقاومت قارچی و باکتریایی که توسط تعداد زیادی از آنتی‌بیوتیک و داروها ایجاد می‌شود را تضعیف نموده و همچنین اکسیندول ها فعالیت دارویی و بیولوژیکی قابل توجهی از خود نشان می‌دهند. با توجه به نکات ذکر شده در بالا و در نظر گرفتن خصوصیات بیولوژیکی قابل توجه تیازولیدینون‌ها و اکسیندول، استفاده از آن‌ها برای تولید داروی ضد قارچی جدید مورد توجه محققان و پژوهشگران است. لذا این تحقیق به منظور بررسی اثر بخشی ترکیب سنتزی ایندول هیدرازونو تیازولیدینون بر روی ایزوله های قارچی کاندیدای جدا شده از عفونت دهانی انجام می شود.

مواد و روش‌ها: حساسیت دارویی ۱۰۰ ایزوله بالینی کاندیدا شامل ۵۳ ایزوله کاندیدا آلبیکنس، ۲۲ ایزوله کاندیدا تروپیکالیس، ۱۷ ایزوله کاندیدا پاراپسیلوزیس و ۸ ایزوله کاندیدا گلابراتا نسبت به مشتقات 4a و 4b ایندول هیدرازنو تیازولیدینون و داروی نیستاتین به روش میکرودایلوشن براث و براساس دستورالعمل CLSI-M27S4 برای تعیین حساسیت دارویی و مخمرها و برای شناسایی گونه‌ها براساس روش فنوتیپی کروم آگار و ژنتیکی PCR-RFLP استفاده گردید. دامنه رقت دارویی ترکیبات و داروهای ضدقارچی به ترتیب ۱۶-۰/۰۱۶ میکروگرم/میلی‌لیتر بوده است. غلظتی از ترکیبات که حداقل ۵۰ درصد مهار رشد نسبت به گروه کنترل مثبت را داشتند، به‌عنوان MIC (حداقل غلظت مهاری رشد) در نظر گرفته شد. آنالیز آماری با نرم‌افزار SPSS ۲۰ انجام و سطح معنی‌داری به‌صورت $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بین MIC مشتقات 4a و 4b ایندول هیدرازنوتیازولیدینون و داروی نیستاتین علیه گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* اختلاف معناداری وجود داشت و بین میانگین MIC های مشتقات با یکدیگر نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید؛ اما بین MIC این مشتقات با داروی نیستاتین علیه کاندیدا گلابراتا اختلاف معناداری وجود نداشت.

استنتاج: تاثیرگذاری مشتقات ایندول هیدرازونوتیازولیدینون در مقایسه با داروی نیستاتین برای ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* کم‌تر بود، در حالی که تاثیرگذاری آن‌ها بر روی گونه‌های *کاندیدا گلابراتا* نسبت به نیستاتین در یک محدوده بود. با بررسی اثرات سایتوتوکسیسیتی و عوارض جانبی این مشتقات و هم‌چنین انجام بررسی‌های بیش‌تر برروی آن‌ها می توان در آینده از این ترکیبات برای ساخت و سنتز داروهای ضدقارچی جدید و آلترناتیوهای درمانی بهره برد.

واژه های کلیدی: مشتقات ایندول هیدرازونو تیازولیدینون، *کاندیدا ترو پیکالیس*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا آلبیکنس*، نیستاتین

مولف مسئول: آسیه خلیل پور- بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت E-mail: Asieh.khalilpour@gmail.com
و ندا بابایی- بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات مواد دندانی، پژوهشکده سلامت E-mail: dr.nedababaee@yahoo.com
۱. دانشجوی دندان پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. کارشناس ارشد قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵. دانشیار، مرکز تحقیقات مواد دندانی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۶. استادیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۲/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۲/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۷/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مقدمه

گونه‌های کاندیدا جزء فلور نرمال پوست و مخاط بوده و در صورت فراهم بودن فاکتورهای زمینه مانند ضعف سیستم ایمنی و لوسمی، به حالت پاتوژن تغییر می‌یابد. در بین اشکال کاندیدیازیس، فرم دهانی شایع‌ترین عفونت فرصت طلب مخاط دهان می باشد که به‌دنبال رشد بیش از حد کاندیدا در حفره دهان ایجاد می‌شود. *کاندیدا آلبیکنس* شایع‌ترین گونه کاندیدا در ایجاد کاندیدیازیس دهانی می‌باشد(۲،۱). از عوامل زمینه‌ساز کاندیدیازیس دهانی می‌توان به استفاده از آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، خشکی دهان، استفاده از دندان مصنوعی متحرک، تغییرات فلورمیکروبی، مصرف سیگار، و بهداشت ضعیف دهان و دندان اشاره نمود(۷-۳). شایع‌ترین‌داروهای ضد قارچی مورد استفاده در درمان کاندیدیازیس دهانی متعلق به داروهای گروه پلی‌ان (نیستاتین) و آزول‌ها (مایکونازول) می‌باشد(۸). درمان‌های مکرر با داروهای ضدقارچ معمولاً موجب ایجاد عوارض جانبی متعدد، مقاومت‌های دارویی و عود مکرر عفونت‌های کاندیدیایی می‌شود(۹). بنابراین استفاده از راهکارهای مناسب برای جایگزینی داروهای سنتزی که مشکلات ذکر شده را از بین ببرد همواره مورد توجه بوده است. یکی از این راهکارها بهره‌گیری از ترکیبات سنتز شده جدید است(۱۰). از ترکیبات هتروسیکلیک به طور گسترده در صنایع داروسازی استفاده می‌شود و سنتز ترکیبات هتروسیکل جدید، همیشه موضوع جالب توجهی برای محققان بوده است(۱۳-۱۱). تیازولیدین یک ترکیب هتروسیکلیک با حلقه اشباع پنج عضوی با گروه تیو اتر و گروه آمین در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه است که با اتم‌های گوگرد و نیتروژن در حلقه پنج عضوی، در داروهای بالینی استفاده شده است(۱۴). این داروها به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی و دارویی متنوعی که دارند از جمله خاصیت ضدالتهاب(۱۵)، ضددرد(۱۶)، ضد تشنج(۱۷)، ضد دیابت(۱۸)،کاهنده چربی خون(۱۶)، مقاوم در برابر سل(۱۹)، ضد سرطان(۲۰) و ضد HIV (۲۱) یکی از نوید بخش‌ترین ترکیبات هستند که در ساخت دارو از آن‌ها استفاده شده است. علاوه بر این، مشتقات تیازولیدینون، مقاومت قارچی و باکتریایی که توسط بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها و داروها ایجاد می‌شود را بسیار تضعیف نموده‌اند(۲۵-۲۲). با توجه به خاصیت ضد میکروبی این ترکیبات علیه میکروارگانیسم‌های مختلف، در صورت تأیید اثر ضدقارچی آنها می‌توانند جایگزین مناسبی برای داروهای ضد قارچی رایج باشند. لذا هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثرات ضدقارچی ترکیب سنتزی ایندول هیدرازنو تیازولیدینون بر روی ایزولههای کاندیداهای جدا شده از عفونت‌های دهانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه

مطالعه حاضر یک مطالعه‌ی تجربی- آزمایشگاهی بوده که بر روی ۱۰۰ ایزوله کاندیدا جدا شده از عفونت‌های دهانی که شامل ۵۳ ایزوله *کاندیدا آلبیکنس*، ۲۲ ایزوله *کاندیدا تروپیکالیس*، ۱۷ ایزوله *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و ۸ ایزوله *کاندیدا گلابراتا* بوده است، در سال ۱۴۰۲-۱۴۰۱ انجام گرفت. ایزوله‌های کاندیدا که با استفاده از تست‌های فنوتیپی مانند کروم آگار و تست‌های ژنوتایپی PCR-RFLP تایید گردیده بودند و در بانک گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی دانشکده علوم پزشکی بابل موجود بودند در شرایط استریل در محیط کشت قارچی سابورو دکستروز آگار حاوی کلرآمفنیکول کشت داده شدند و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردیدند.

سنتز مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون

واکنش‌های سه جزئی مخلوطی از اکسیندول (۱ میلی‌مول)، تیوسمی کاربازید (۲ میلی‌مول) و مالیمید (۱ میلی‌مول) در حضور ۰/۰۱ گرم اسید کلرواستیک به عنوان کاتالیزور در EtOH مطلق به‌صورت مغناطیسی در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

دمای اتاق به‌مدت ۱۲-۲۴ ساعت هم زده شد. پس از اتمام واکنش (به‌دنبال TLC)، حلال حذف شد و باقیمانده در EtOH تبلور مجدد یافت و محصول منجر به تولید تیازولیدینون به‌صورت پودر نارنجی به‌دست آمد (تصویر شماره ۱).

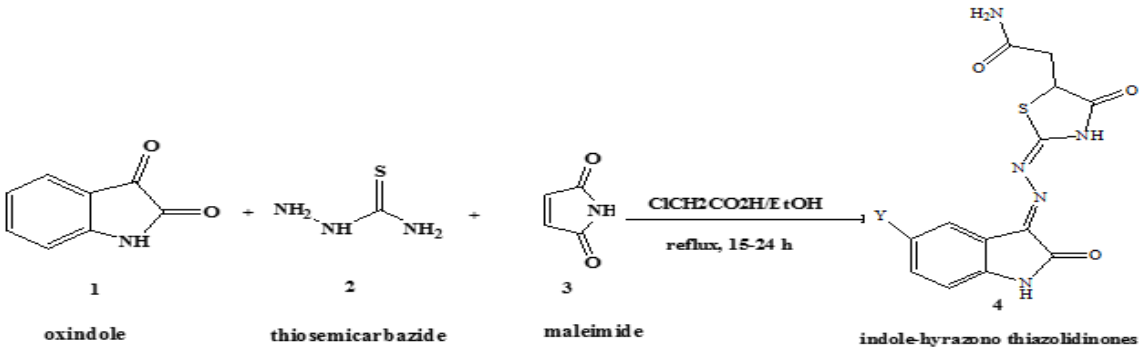
نام شیمیایی و تفاوت در مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون (4a-4b) در جدول شماره ۱ بیان شد.

ارزیابی حساسیت دارویی

حساسیت دارویی ایزوله کاندیدا با استفاده از روش Borth Microdilution و بر اساس پروتکل استاندارد CLSI-M27-S4 انجام گرفت(۲۶). داروی نیستاتین(Sigma-Aldrich USA) مشتقات ایندول هیدرازنو تیازولیدینون، به منظور رسیدن به رقت نهایی ۱۶ µg/ml، ابتدا به میزان ۳/۲ میلی‌گرم پودر خالص آن‌ها در یک میلی‌لیتر DMSO حل گردید. برای تهیه پلیت حساسیت دارویی، ابتدا داخل ستون اول ۲۰۰ میکرولیتر از مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون، داروی نیستاتین ریخته شد، سپس ۱۰۰ میکرولیتر از محیط RPMI به بقیه چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای ته صاف (به جزء ستون اول) اضافه گردید. ستون‌های ۱۱و ۱۲ به عنوان کنترل منفی (فقط دارو، بدون ارگانیسم) و کنترل مثبت (فقط ارگانیسم، بدون دارو) در نظر گرفته شد. برای ایجاد گرادیان دارویی به صورت سریالی از ستون اول ۱۰۰ میکرولیتر برداشته و به ستون دوم انتقال داده و این عمل تا ستون دهم ادامه یافت و ۱۰۰ میکرولیتر انتهایی دور ریخته شد. در انتها به همه ستون‌ها به جزء ستون کنترل منفی، ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون‌های تهیه شده قارچی ۷۵ تا ۷۷ درصد اضافه شد و پلیت‌ها در دمای $35\ ^{\circ}c$ به مدت ۲۴ساعت انکوبه و بعد از آن نتایج نهایی بصورت چشمی خوانده شد و چاهکی که در آن ۵۰ درصد رشد مشاهده شد به عنوان کم‌ترین غلظت مهارکننده رشد ایزوله (MIC) در نظر گرفته شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ شدند و با آزمون‌های آماری کروسکال- والیس و من- ویتنی در سطح اطمینان ۹۵ درصد آنالیز شدند.



تصویر شماره ۱: نحوه سنتز مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون

جدول شماره ۱: نام شیمیایی مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون (4a-4b)

ترکیب	استخلاف Y	نام ترکیب
4a	H	2-[(2Z)-4-Oxo-2-[(2Z)-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)hydrazono]-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide,C13H11N5O3S
4b	Cl	2-[(2Z)-2-[(2Z)-(5-Chloro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)hydrazono]-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide,C13H10ClN5O3S

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

یافته‌ها

در این تحقیق اثر مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون و داروی شاهد نیستاتین بر روی ۱۰۰ ایزوله کاندیدا جدا شده از بیماران کاندیدیازیس دهانی شامل ۵۳ ایزوله *کاندیدا آلبیکنس*، ۲۲ ایزوله *کاندیدا تروپیکالیس*، ۱۷ ایزوله *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و ۸ ایزوله *کاندیدا گلابراتا* انجام گرفت. میانگین MIC مشتقات 4a و 4b ایندول هیدرازنو تیازولیدینون به ترتیب برای کاندیدا آلبیکنس ۲/۴۷ و برای *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا تروپیکالیس* ۵/۶۳ و ۴/۱۸ گزارش شد که نسبت به میانگین MIC داروی ضدقارچی نیستاتین که برای *کاندیدا آلبیکنس*۱/۰۳ و *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا تروپیکالیس* ۰/۹۶ بالاتر بود. نتایج آزمون تحلیل تعقیبی T-test نشان داد حداقل غلظت مهاری (MIC) در نیستاتین از MICهای مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون برای گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* به‌طور معنی‌داری کم‌تر می‌باشد($P<۰/۰۰۱$) و داروی ضد قارچی نیستاتین با توجه به کم‌تر بودن میانگینMIC، MIC۹۰ و GM اثرات مهارکنندگی بیش‌تری نسبت به مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون بر روی گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* داشتند (جدول شماره ۲). در مقایسه مقادیر MICهای مشتقات ایندول هیدرازونوتیازولیدینون با هم (4a و4b)، رابطه معنی‌اری بین آن‌ها وجود نداشت ($P>۰/۰۵۶۲$). تفاوت معنی‌داری بین میانگین MICهای *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا گلابراتا* مشاهده نشد که نشان می‌دهد مشتقات 4a و4b ایندول هیدرازونوتیازولیدینون اثرات ضد قارچی مشابهی بر روی ایزوله‌های کاندیدا دارند (جدول شماره ۲).

داروی نیستاتین با رنج ۱۶-۲ و ترکیبات 4a و 4b با رنج ۸-۲ و ۲-۱۶ برای گونه‌های *کاندیدا گلابراتا* نشان‌دهنده اثرات ضد قارچی مشابه مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون و داروی ضد قارچی نیستاتین بر روی این گونه‌ها می‌باشد. میانگین MIC مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون به‌ترتیب برای گونه *کاندیدا گلابراتا* ۵ و برای داروی ضد قارچی نیستاتین ۵/۲۵ گزارش شد و اختلاف بین میانگین‌های MIC ترکیبات مختلف مورد سنجش با داروی نیستاتین برای ایزوله‌های *کاندیدا گلابراتا* بی‌معنی بوده است ($P>۰/۰۵۶۲$) و داروی ضدقارچی اثرات مهارکنندگی یکسانی با مشتقات ایندول هیدرازنوتیازولیدینون بر روی گونه *کاندیدا گلابراتا* داشت. میانگین MIC برای گونه *کاندیدا گلابراتا* نسبت به گونه‌های دیگر مورد سنجش کم‌تر بود و اختلاف میانگین‌های MIC بین گونه *کاندیدا گلابراتا* با دیگر گونه‌های کاندیدا مورد سنجش معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). در مجموع مشتقات هیدرازنوتیازولیدینون اثرات ضد قارچی بهتری بر روی گونه‌های *کاندیدا گلابراتا* نسبت به گونه‌های کاندیدای مورد سنجش دیگر داشتند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از تست حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا پاراپسیلوزیس مورد مطالعه نسبت به مشتقات ایندول هیدرازونوتیازولیدینون و نیستاتین

ایزوله		(µg/ml) 4a	(µg/ml) 4b	نیستاتین (µg/ml)
کاندیدا آلبیکنس	میانگین	۲/۴۷	۲/۴۷	۱/۰۳
	mean.G	۲/۰۸	۲/۱۳	۰/۳۶
	رنج	۱-۸	۱-۸	۰/۰۳۲-۸
	MIC50	۲	۲	۰/۲۵
	MIC90	۴	۴	۲
کاندیدا ترویپکالیس	میانگین	۵/۶۳	۴/۱۸	۰/۹۶
	mean.G	۴	۲	۰/۵۶
	رنج	۲-۳۲	۱-۱۶	۰/۱۲۵-۸
	MIC50	۴	۱	۰/۵
	MIC90	۸	۱۶	۱
کاندیدا پاراپسیلوزیس	میانگین	۵/۶۳	۴/۱۸	۰/۹۶
	mean.G	۴	۲	۰/۵۶
	رنج	۲-۳۲	۱-۱۶	۰/۱۲۵-۸
	MIC50	۴	۱	۰/۵
	MIC90	۸	۱۶	۱

* geometric mean: میانگین هندسی

جدول شماره۳: نتایج حاصل ازتست حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا گلابراتا مورد مطالعه نسبت به مشتقات ایندول هیدرازونوتیازولیدینون و نیستاتین

ایزوله		(µg/ml) 4a	(µg/ml) 4b	نیستاتین (µg/ml)
کاندیدا گلابراتا	میانگین	۵	۵	۵/۲۵
	رنج	۲-۸	۲-۱۶	۲-۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

بحث

باتوجه به محدودیت داروهای ضدقارچی، افزایش بیماری‌های قارچی تهاجمی و ظهور گونه‌های مقاوم به درمان، محققان به سمت استفاده از ترکیبات مختلف با ساختارهای شیمیایی مناسب با اثرات ضد قارچی که می‌توانند در آینده برای ساخت و سنتز داروهای ضد قارچی جدید بکار روند، روی آورده‌اند. تیازولیدین یک ترکیب هتروسیکلیک با حلقه اشباع پنج عضوی با گروه تیو اتر و گروه آمین در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه است که با اتم‌های گوگرد و نیتروژن در حلقه پنج عضوی، در داروهای بالینی استفاده شده است(۱۴). علاوه بر این، مشتقات تیازولیدینون، مقاومت قارچی و باکتریایی که توسط بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها و داروها ایجاد می‌شود را بسیار تضعیف نموده‌اند(۲۵-۲۲). در مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضدقارچی ترکیب سنتزی ایندول هیدرازنو تیازولیدینون بر روی ۱۰۰ ایزوله‌های کاندیدا جدا شده از عفونت‌های دهانی در کنار داروی ضدقارچی نیستاتین پرداخته شد. نتایج نشان داد اختلاف بین میانگین‌های MIC ترکیبات مورد سنجش با داروی نیستاتین برای ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* معنادار است؛ اما اختلاف بین میانگین‌های MIC ترکیبات با داروی نیستاتین برای ایزوله‌های *کاندیدا گلابراتا* بی معنی گزارش شد. Moorthy و همکارانش در سال ۲۰۱۹ خاصیت ضد میکروبی و ضدقارچی دو سری از مشتقات ۲،۴ تیازولیدین دیون حاوی ایمیدازول سنتز شده را با تکنیک انتشار دیسک کاغذی و حداقل غلظت بازدارنده (MIC) بر روی ایزوله‌های میکروبی و قارچی استاندارد آسپرژیلوس نایجر و آسپرژیلوس فومیگاتوس ارزیابی کردند. تمام ترکیبات فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی خفیف تا متوسط را از خود نشان دادند. از بین ترکیبات متیل-۲-(۴-(۳-(۲-متوکسی-۲-اکسواتیل)-۲،۴-دیوکسوتیازولیدین-۵-ایلیدین) متیل)-H۱- ایمیدازول-۱-ایل) استات (T2)، متیل-۲-(۵-((۱-(۲-(۴-فلوروفنیل تیو) اتیل)-H۱- ایمیدازول-۴-یل) متیلن)-۲،۴-دیوکسو تیازولیدین-۳-ایل) استات (T4) و متیل-۲-(۲-((۳-(۲-متوکسی-۲-اکسواتیل)-۲،۴-دیوکسوتیازولیدین-۵-ایلیدین) متیل)-H۱-ایمیدازول-۱-ایل) استات (T8) دارای فعالیت ضد قارچی نسبتاً قوی بودند(۲۷). در مطالعه حاضر نیز مشتقات تاثیرات ضد قارچی خوبی بر روی ایزوله های *کاندیدا گلابراتا* داشتند. Trotsko و همکارانش هم‌چنین Sucheta و همکارانش در دو مطالعه مختلف در سال ۲۰۱۸ به ارزیابی اثرات ضد باکتریایی ترکیبات تیازولین-۲، ۴- دی یون‌ها بر روی ایزوله‌های مختلف باکتریایی پرداختند که نتایج اثرات مناسب و بعضا معنی‌دار ترکیبات را بر روی باکتری‌های گرم مثبت و ایزوله‌های باکتریایی باسیلوس سوبتیلیس، استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کلای نسبت به داروهای استاندارد از خود نشان دادند(۲۹،۲۸).

مطالعه حاضر نیز همانند مطالعات فوق اثرات ضد میکروبی ترکیبات واجد ساختار تیازولیدین را تایید کرد. در سال ۲۰۱۴ Salah و همکارانش در نتایج مطالعه خود نشان دادند قطر هاله‌ی عدم رشد برای ترکیب هیتروسیکل‌های اشباع شده با ۲-تینیل بر علیه *کاندیدا آلبیکنس* بیش‌تر از داروی ضد قارچی شاهد کلوتریمازول است(۳۰).

هم‌چنین Abdelmajeid و همکارانش در سال ۲۰۱۷ فعالیت ضد میکروبی مشتقات (Z)-5-Benzylidene-3-(5-heptadecyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) imino thiazolidin-4-one را در برابر اشرشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، آسپرژیلوس فلاووس و *کاندیدا آلبیکنس* با استفاده از تکنیک انتشار دیسک ارزیابی کردند و ترکیب شماره 7a (C40H75N5O6S2)، 7b (C52H99N5O10S2)، 7c (C64H123N5O14S2) بیش‌ترین فعالیت ضد قارچی را نسبت به ایزوله‌های قارچی از خود نشان دادند (قطر هاله *کاندیدا آلبیکنس*: ۲۲/۱ mm/mg، *آسپرژیلوس فلاووس*: ۲۰/۹ mm/mg) که فعالیت آن‌ها از داروی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

استاندارد آمفوتریسین B نیز بهتر بود (قطر هاله *کاندیدا آلبیکنس*: ۲۰ mm/mg، *آسپرژیلوس فلاووس*: ۱۶ mm/mg). Barakat و همکارانش در سال ۲۰۱۸ فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی قوی تر، ترکیبات سنتزی شده هتروسیکلی چند حلقه‌ای 4a (-10R,7a'R)-200-thioxo-2'-(p-tolyl)-50,60,70,7a'-tetrahydro-20Hdispiro[indoline-3,30-pyrrolizine-10,500-(thiazolidine]-2,400-dione و 4b (10 R,7a'R)-20-phenyl-200-thioxo-50 ,60 ,70 ,7a'-tetrahydro-20 Hdispiro[indoline-3,30 -pyrrolizine-10 ,500-thiazolidine]-2,400-dione, که حاوی حلقه‌های اسپیروکسیندول، پیرولیدین، و تیوکسوتیازولیدین-۴-وان را بر علیه باکتری های *استافیلوکوکوس پنومونی* (RCMB 010010)، *باسیلوس سوبتلیس* (RCMB 010067)، *سودوموناس آئروژینوزا* (RCMB 010043) و *اشریشیا کلی* (RCMB 0100052) و *قارچ های آسپرژیلوس فومیگاتوس* (RCMB 002568)، *سینسفالستروم راسموزوم* (RCMB 016001) *ژئوتریکوم کاندیدوم* (RCMB 05097) و *کاندیدا آلبیکنس* (RCMB 05036) را نسبت داروهای استاندارد آمپی سیلین، جنتامایسین، آمفوتریسین ب و فلوکونازول گزارش کردند(۳۱). نتایج مطالعات فوق با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. هرچند که در مطالعه ما اثراث ضد قارچی مشتقات علیه گونه‌های کاندیدا خصوصا گونه‌های *کاندیدا گلابراتا* گزارش شد اما ترکیبات بر خلاف مطالعات فوق اثرات ضد قارچی ضعیف‌تری نسبت به داروی استاندارد نیستاتین از خود نشان دادند که این تفاوت در نتایج می‌تواند به دلیل تفاوت در ساختار داروی‌های استاندارد، هم‌چنین عدم استفاده از سوش‌های استاندارد و هم‌چنین تفاوت در روش‌های مورد استفاده در مطالعه حاضر باشد. در مطالعه قاسمی و همکاران در سال ۲۰۱۵ هیچ‌کدام از مشتقات تیازول و نانو ذرات نقره(6a-c) اثر مهاری بر روی *کاندیدا آلبیکنس* نداشتند(۳۲) هم‌چنین Desai و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مطالعه خود نشان دادند که مشتقات تیازولیدین دارای اتصال کوینازولین اثر مهاری بر روی *کاندیدا آلبیکنس* دارند (MIC= ۱۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم/میلی لیتر)، اما مشتقات تیازولیدین بدون اتصال کوینازولین فاقد اثر بر روی *کاندیدا آلبیکنس* می‌باشند(۳۳). در مطالعات فوق برخی ترکیبات با پایه تیازولیدین اثرات ضد قارچی بر علیه *کاندیدا آلبیکنس* نداشتند که با مطالعه فوق همخوانی دارد اما با تغییر در ساختار آن‌ها اثرات ضد قارچی در ترکیبات گزارش شده است که می‌تواند دلیل تفاوت در نتایج مطالعات با مطالعه حاضر باشد. نتایج مطالعات فوق اثرات ضد میکروبی، ضد باکتریایی و ضدانگلی مشتقات با داربست تیازولیدین را نشان دادند که در برخی از آن‌ها مشتقات اثرات بهتری نسبت به داروهای استاندارد مورد استفاده داشتند که این نتایج امیدوارکننده می‌تواند نوید بخش دست‌یابی به ترکیباتی دارویی با داربست تیازولیدین برای بیماری‌های میکروبی و قارچی باشد.

با توجه به MIC به‌دست آمده، با اینکه اثرات ضد قارچی مشتقات ایندول هیدرازونوتیازولیدینون تایید شد اما تاثیرگذاری آنها در مقایسه با داروهای ضد قارچی نیستاتین برای ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*، *کاندیدا ترووپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* کم‌تر بوده در حالی که تاثیرگذاری آن‌ها بر روی گونه‌های *کاندیدا گلابراتا* نسبت به داروی نیستاتین در یک محدوده بود. با بررسی اثرات سایتوتوکسیسیتی و عوارض جانبی این مشتقات و هم‌چنین انجام بررسی‌های بیش‌تر بر روی آن‌ها می‌توان در آینده از این ترکیبات برای ساخت و سنتز داروهای ضدقارچی جدید و آلترناتیوهای درمانی بهره برد.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی و نتیجه طرح تحقیقاتی با کد رهگیری ۷۲۴۱۳۴۵۷۱ و با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.167 مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل صورت پذیرفت.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

References

1. Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. Can J Gastroenterol Hepatol 2019; 2019(1): 3585136. PMID: 31772927.
2. Hizlisoy H, Dishan A, Bekdik IK, Barel M, Koskeroglu K, Ozkaya Y, Aslan O, Yilmaz OT. Candida albicans in the oral cavities of pets: biofilm formation, putative virulence, antifungal resistance profiles and classification of the isolates. Int Microbiol 2024. PMID: 38955904.
3. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Clin Dermatol 2016; 34(4): 487-494. PMID: 27343964.
4. Alphandéry E. Iron oxide nanoparticles for therapeutic applications. Drug Discov Today 2020; 25(1): 141-149. PMID: 31586641.
5. Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaee N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, et al. Assessment of Candida species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. Med Mycol 2011; 49(2): 208-211. PMID: 20795762.
6. Hibino K, Wong RW, Haegg U, Samaranayake LP. The effects of orthodontic appliances on Candida in the human mouth. Int J Paediatr Dent 2009; 19(5): 301-308. PMID: 19486368.
7. Chattopadhyay A, Patton LL. Smoking as a risk factor for oral candidiasis in HIV-infected adults. J Oral Pathol Med 2013; 42(4): 302-308.
8. Keyvanfar A, Najafiarab H, Talebian N, Tafti MF, Adeli G, Ghasemi Z, Tehrani S. Drug-resistant oral candidiasis in patients with HIV infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2024; 24(1): 546. PMID: 38822256.
9. Davari A, Ahmadkhani F, Jafarzadeh J, Mirzakhani R, Roodgari S, Bagheri S, et al. A New Approach to Virulence Factors of Candida albicans: From Gene to Function. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(178): 181-196 (Persian).
10. Amirrajab N, Mousavi SA, Taheri B, Salari S, Sarsahra NA. In vitro antifungal potency of the moronecidin-like peptide against Candida albicans, Candida glabrata, and Candida tropicalis. Iran J Microbiol 2023; 15(3):456-461. PMID: 37448671.
11. Abd Rehan T. Review on different five-membered heterocyclic aromatic compounds and their pharmaceutical applications. GSJ J Pub 2024 ;12(6): 266-297.
12. da Silva FM, Junior JJ, Hernández Muñoz JA. The Chemistry of Aldehydes and Ketones in the Synthesis of Heterocycles-Historical Reactions with a New and Green Perspective. Curr Organ Chem 2024; 28(13): 1023-1045.
13. Dixit V, Kumar G, Kumar P, Soni A, Nemiwal M. Emerging Strategies for Synthesis of Heterocyclic Compounds Enabled by Titanium Oxide Nanoparticles as Heterogeneous Catalyst. Tetrahedron 2024; 160: 134039.
14. Kumar S, Arora A, Sapra S, Kumar R, Singh BK, Singh SK. Recent advances in the synthesis and utility of thiazoline and its derivatives. RSC Adv 2024; 14(2): 902-953.
15. Jain A, Sahu SK. Thiazolidine derivatives and their pharmacological actions. E3S Web Conf 2024; 556: 01052.
16. Pfaller M, Diekema D. Progress in antifungal susceptibility testing of Candida spp. by use of Clinical and Laboratory Standards

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol 2012; 50(9): 2846-2856. PMID: 22740712.

17. Davydov E, Hoidyk M, Shtrygol' S, Karkhut A, Polovkovych S, Klyuchivska O, et al. Evaluation of thiopyrano [2, 3-d] thiazole derivatives as potential anticonvulsant agents. Arch Pharm (Weinheim) 2024; 357(10): e2400357. PMID: 38943436.
18. Bhosle MR, Mali JR, Pal S, Srivastava AK, Mane RA. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2-hydrazolyl-4-thiazolidinone-5-carboxylic acids having pyrazolyl pharmacophores. Bioorg Med Chem Lett 2014; 24(12): 2651-2654. PMID: 24813740.
19. Subhedar DD, Shaikh MH, Arkile MA, Yeware A, Sarkar D, Shingate BB. Facile synthesis of 1, 3-thiazolidin-4-ones as antitubercular agents. Bioorg Med Chem Lett 2016; 26(7):1704-1708. PMID: 26927426.
20. Lesyk R, Zimenkovsky B, Kaminskyy D, Kryshchyshyn A, Havryluk R, Atamanyuk D, et al. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group. Biopolymer Cell 2011; 27(2): 107-117.
21. Rukyanaik V, Gamidi RK, Kumari J, Sriram D, Basavoju S. A Green one-pot three component synthesis of thiazolidine-2, 4-dione based bisspirooxindolo-pyrrolidines with [Bmim] BF4: their in vitro and in silico anti-TB studies. Mol Divers 2024. 1-5. PMID: 38789853.
22. Hassan SA, Ziwar JB, muhammed Aziz D, Abdullah MN. Sonochemical synthesis of New Thiazolidin-4-one derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents with Docking design, and Energy gap estimation. J Molecul Struct 2024; 1301: 137282.
23. Hassan SA, Aziz DM, Abdullah MN, Bhat AR, Dongre RS, Hadda TB, et al. In vitro and in vivo evaluation of the antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, hemolytic activities and in silico POM/DFT/DNA-binding and pharmacokinetic analyses of new sulfonamide bearing thiazolidin-4-ones. J Biomol Struct Dyn 2024; 42(7): 3747-3763. PMID: 37402503.
24. de Oliveira Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Espíndola JWP, Ferreira LFGR, de Simone CA, Ferreira RS, et al. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against Trypanosoma cruzi. Bioorg Med Chem 2015; 23(23): 7478-7486. PMID: 26549870.
25. Abumelha HM, Alatawi OM, Alessa AH, Alatawi FA, Bayazeed A, Obaid NA, et al. Synthesis of new pyridine-thiazolidin-4-one and pyridine-pyrazole-thiazolidin-4-one conjugates: Molecular modelling and docking as antimicrobial agents. J Molec Struc 2024; 1309: 138233.
26. Ghashari K, Mahdavi Omran S, Khalilpur A, Jafarzadeh J, Taghizadeh Armaki M, Hossein Nejad A, et al. Antifungal Susceptibility of 3, 4-di-hydropyrimidine-1-(H2)-L-H1-pyrrole Derivatives in Candida Clinical Isolates. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32(215): 26-34 (Persian).
27. Moorthy P, Ekambaram SP, Perumal SS. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of imidazolyl thiazolidinedione derivatives. Arab J Chem 2019; 12(3): 413-419.
28. Trotsko N, Kosikowska U, Paneth A, Plech T, Malm A, Wujec M. Synthesis and Antibacterial Activity of New Thiazolidine-2,4-dione-Based Chlorophenylthiosemicarbazone Hybrids. Molecules 2018; 23(5): 1023. PMID: 29701728.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

29. Tahlan S, Verma PK. Synthesis, SAR and in vitro therapeutic potentials of thiazolidine-2, 4-diones. Chem Cent J 2018; 12(1): 1-11. PMID: 30515635.
30. Youssef MSK, Abeed AAO. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-thienyl substituted heterocycles. Heterocycl Commun 2014; 20(1): 25-31.
31. Barakat A, Soliman SM, Al-Majid AM, Ali M, Islam MS, Elshaier YA, et al. New spiro-oxindole constructed with pyrrolidine/thiox othiazolidin-4-one derivatives: regioselective synthesis, x-ray crystal structures, Hirshfeld surface analysis, DFT, docking and antimicrobial studies. J Molecul Struc 2018; 1152: 101-14.
32. Ghasemi B, Najimi M, Mirzai MM, Mohmedi-Kartalai A, Askari VR. Study of antifungal effect of thiazole derivatives and silver nanoparticles, An in vitro study. J Jiroft Uni Med Sci 2016; 2(2): 10-15.
33. Desai N, Joshi V, Rajpara K, Vaghani H, Satodiya H. Facile synthesis of novel fluorine containing pyrazole based thiazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity. J Fluorin Chem 2012; 142: 67-78.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]