

A New Antibiotic in the Treatment of UTI (Urinary Tract Infection) A Review Study

Arefnezhad M¹, Mohammadzade E², Shad F², Jafarian F², Arefnezhad M³

- 1- Assistant Professor of Molecular Microbiology, Department of Medical Laboratory Sciences, Kashmir Faculty of Medical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
- 2- Student of Medical Laboratory Sciences, Kashmar Faculty of Medical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
- 3- MSc Student of Microbiology, Faculty of Science, Islamic Azad University of Mashhad, Mashhad, Iran

Abstract

Received: 2024.12.16 Accepted: 2025.01.04

Purpose: One of significant challenges in treating urinary tract infection UTL is emergence of antibiotic resistance bacteria. Gepotidacin a new antibiotic, has been designed to combat bacterial infection, practically UTIs, and may serve as a traditional antibiotic. The review study aims to investigate the efficacy and safety of Gepotidacin in treating UTIs, practically those caused by antibiotic resistant bacteria.

Methods: A comprehensive search of PubMed and Google Scholar databases was conducted to identify relevant studies published between 2010 - 2024. The search keywords included urinary tract infection, Gepotidacin and antibiotic resistance.

Results: Gepotidacin has demonstrated potent antibacterial activity against range of pathogens, including Gram positive and Gram-negative bacteria, practically those resistant to Fluoroquinolones and other antibiotics. The minimums inhibitory concentrations MIC of Gepotidacin was found to be lower than that of other antibiotics, including its potential as a more effective treatment option.

Conclusion: Gepotidacin is a promising antibiotic that may provide a solution to growing problems on antibiotic resistance in UTIs its unique mechanisms of action, which targets the DNA gyrase and topoisomerase IV enzymes, makes it an attractive alternative to traditional antibiotics. Further studies are needed to fully explore the potential of Gepotidacin in clinical practice.

Keywords: Urinary tract infection, Gepotidacin, Antibiotic resistance, Antibiotic therapy.

Corresponding Author: Mohsen Arefnezhad

Email: arefnezhadm@mums.ac.ir

ORCID: 0000-0002-3650-3107



Copyright © 2023 Mashhad University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

► Please cite this article as: Arefnezhad M, Mohammadzade E, Shad F, Jafarian F, Arefnezhad M. A New Antibiotic in the Treatment of UTI (Urinary Tract Infection) A review study. JPSR 2024; 13(4): 75-84.

DOI: 10.22038/JPSR.2025.84590.2673

ژپوتیداسین: نوعی جدید از آنتی بیوتیک در درمان عفونت های ادراری، یک مطالعه مروری

محسن عارف نژاد^۱، الهه محمد زاده^۲، فائزه شاد^۳، فائزه جعفریان^۴، مبرا عارف نژاد^۳

هدف: یکی از چالش های مهم در درمان عفونت ادراری (Urinary Tract Infections; UTI) ظهور باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک است. ژپوتیداسین (Gepotidacin) یک آنتی بیوتیک جدید است که عملاً برای مبارزه با عفونت باکتریایی، طراحی شده است و ممکن است به عنوان یک آنتی بیوتیک تجاری خوب عمل کند. مطالعه مروری با هدف بررسی اثربخشی و ایمن بودن ژپوتیداسین در درمان عفونت های ادراری، که عملاً توسط باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک ایجاد می شوند، انجام شد.

روش بررسی: جستجوی جامع در پایگاه های اطلاعاتی PubMed و Google Scholar برای شناسایی مطالعات مرتبط منتشر شده بین سال های ۲۰۲۴ - ۲۰۱۰ انجام شد. کلمات کلیدی جستجو شامل عفونت دستگاه ادراری، ژپوتیداسین و مقاومت آنتی بیوتیکی بود.

یافته ها: ژپوتیداسین فعالیت ضد باکتریایی قوی در برابر طیف وسیعی از پاتوژن ها، از جمله باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، به ویژه آن هایی که به فلوروکینولون ها و سایر آنتی بیوتیک ها مقاوم هستند، نشان داده است. حداقل غلظت های مهاری (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) پوتیداسین کمتر از سایر آنتی بیوتیک ها مطرح و پتانسیل آن به عنوان یک گزینه درمانی موثرتر شناخته شده است.

نتیجه گیری: ژپوتیداسین یک آنتی بیوتیک امیدوارکننده است که ممکن است راه حلی برای مشکلات رو به رشد مقاومت آنتی بیوتیکی در عفونت های ادراری ارائه دهد. مکانیسم عملکرد منحصر به فرد آن، که آنزیم های DNA Gyrase و Topoisomerase IV را هدف قرار می دهد، آن را به جایگزینی جذاب برای آنتی بیوتیک های تجاری تبدیل می کند. مطالعات بیشتری برای بررسی کامل پتانسیل ژپوتیداسین در بالین مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: عفونت ادراری، ژپوتیداسین، مقاومت آنتی بیوتیکی، آنتی بیوتیک درمانی

ORCID: 0000-0002-3650-3107

نویسنده مسئول: محسن عارف نژاد، arefnezhadm@mums.ac.ir

آدرس: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده علوم پزشکی کاشمر، گروه علوم آزمایشگاهی

۱- استادیار میکروب شناسی مولکولی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی کاشمر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی کاشمر، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران

مقدمه

ویروس ها هستند که اغلب در دستگاه ادراری تحتانی (مثانه و پیشابراه) دیده می شوند. آناتومی بدن زنان این امکان را می دهد که نسبت به مردان بیشتر در معرض خطر ابتلا به UTI قرار بگیرند (۴). بیش از ۵۰٪ زنان حداقل در طول عمر خود این بیماری را تجربه می کنند (۴، ۳) و حداقل بین ۲۰-۳۰ درصد به علت های متفاوت از جمله عدم تشخیص و درمان به موقع بویژه مقاومت به درمان، دچار عود عفونت خواهند شد. عفونت های مجدد و مکرر (عفونت مزمن) بطور شایع در عفونت های ادراری دیده می شود که امکان دارد ناشی از مقاومت عامل ایتوپولوژی در مقابل آنتی بیوتیک ها و دستگاه ایمنی باشد. در صورت

یکی از شایع ترین انواع عفونت در هر دو جنس مردان و زنان، عفونت ادراری (Urinary Tract Infection; UTI) می باشد که سالانه بیش از دو میلیون نفر را روانه پزشک و بیمارستان ها می کند (۱). عفونت مجاری ادراری بدلیل عواقب ناشی از آن و هزینه هایی که بر بیماران و سیستم بهداشتی تحمیل می کند، حائز اهمیت است. در امریکا، بیش از ۹۵٪ عفونت های بیمارستانی را عفونت های ادراری (۲) و بیش از ۷۵٪ عفونت های ادراری بیمارستانی از طریق کاتترها و بدون عارضه می باشند (۳). عوامل میکروبی UTI، باکتری ها، قارچ ها و بندرت

آنتی بیوتیک نیز توسط محققان شرکت دارویی GSK (GlaxoSmithKline) با بررسی مهار و جهش دو آنزیم DNA gyrase و توپوایزومراز IV در تکثیر باکتری مورد توجه قرار گرفت (۱۱). این فعالیت آنتی بیوتیک بیشتر در مورد باکتری های عامل UTI مقاوم به درمان مانند *Escherichia Coli* و *Staphylococcus Saprophyticus*، اعلام گردیده است. فقط در مقایسه با آنتی بیوتیک نیتروفورانئوئین در بیماران مبتلا به *Escherichia coli* مقاوم به درمان با سابقه عود بیماری (سنین بالای پنجاه سال)، اثربخشی ثابتی را نشان داد (۱۲). علی رغم اثر بخشی یکسان، عوارض بالینی مصرف ژپوتیداسین بسته به دوز مصرفی اسهال می باشد و مصرف نیتروفورانئوئین تهوع می باشد (۱۳، ۱).

DNA gyrase نوعی خاص از آنزیم توپوایزومراز است که در فرایند تکثیر و رونویسی نقش دارد و جدا سازی رشته های DNA (توپولوژی) را تسهیل می بخشد. در طول فرآیند تکثیر DNA وقتی که آنزیم هلیکاز رشته های DNA را باز می کند، تنش هایی در ناحیه پیش از چنگال همانندسازی ایجاد می شود DNA gyrase. با برش و دوباره پیوند زدن رشته ها، این تنش ها را کاهش می دهد و به این ترتیب از پیچیدگی های اضافی جلوگیری می کند. توپوایزومراز IV در برش و دوباره پیوند زدن صحیح DNA موثر است. به طور کلی DNA gyrase و توپوایزومراز IV نقش حیاتی در تکثیر باکتری ها دارند و هدف اصلی بسیاری از درمان های آنتی بیوتیکی به ویژه فلوروکینولون-ها هستند. مقاومت در برابر فلوروکینولون ها به دلیل جهش های ژنتیکی در ژن های مربوط به این آنزیم DNA gyrase (gyr A و gyr B) و آنزیم توپوایزومراز IV (par E و par C) می باشد. جهش ها منجر به تغییرات ساختاری در آنزیم های DNA ژیراز و توپوایزومراز IV و متعاقباً کاهش میل ترکیبی کینولون، کاهش نفوذپذیری دارو و بیان زیاد پمپ های دفعی و در نتیجه کاهش مهار تکثیر سلولی می گردد (۱۴).

نگرانی های فزاینده در مورد افزایش میزان مقاومت به درمان های بدون علامت ادراری زنان مطرح می باشد و سال های متمادی است که آنتی بیوتیک خوراکی موثر عفونت های ادراری و تناسلی اعلام نشده است. بیش از نیمی از زنان در طول زندگی خود عفونت ادراری را تجربه می کنند و بیش از یک چهارم این عفونت با پیامد های

عدم درمان عفونت ادراری، امکان دارد به اندام های دیگر بدن از جمله مثانه (سیستیت)، کلیه (پیولونفریت) و حتی خون (سپتی سمی) سرایت نماید. عفونت در مادران باردار خطر زودرس و وزن کم نوزاد را افزایش می دهد و به همین علت، بررسی عفونت ادراری علی رغم هیچ علائم بالینی در این افراد ضرورت دارد. همچنین باعث افزایش فشار خون در مادران باردار و کودکان می گردد. افراد دیابتی نوع دو هم مستعد عفونت ادراری می باشند (۵، ۲). این بیماری علائمی مانند ادرار خونی، استفراغ و تب و لرز ایجاد می کند. بهترین روش درمان، مصرف آنتی بیوتیک موثر تحت نظر پزشک می باشد.

سال هاست که مطالعه در مورد مقاومت باکتری ها و ناکارآمد بودن آنتی بیوتیک های جدید در حال انجام است که حاکی از نیاز مبرم به یک آنتی بیوتیک موثر می باشد. امروزه میکروارگانیزم ها بویژه باکتری ها بدلیل گوناگون با جهش ژنی نسبت به آنتی بیوتیک ها مقاومت پیدا کردند و به یک چالش مهم بهداشتی درمانی تبدیل شده اند. کماکان موضوع بروز و شیوع مقاومت های میکروبی یکی از موانع درمان بیماری های عفونی و نگرانی جامعه جهانی می باشد. استفاده از آنتی بیوتیک های مناسب، ریسک عفونت های مجدد را به ویژه برای درمان باکتری های گرم منفی UTI کاهش می دهد. سازمان بهداشت جهانی الویت توسعه ساخت آنتی بیوتیک را با توجه به پاتوزن های خطرناک دسته بندی کرده و در جدول ۱ (۶) نشان داده شده است.

اهمیت باکتریه ای تولید کننده آنزیم بتالاکتاماز را که مشکلات عدیده ای برای درمان عفونت های خطرناک با آنتی بیوتیک هایی نظیر پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، آزرترئونام و غیره را بوجود آورده اند، نشان می دهد که تغییر الگوی حساسیت در طول زمان با توجه به شرایط محیطی، فرهنگی و اقتصادی و تفاوت در سطح بهداشت نیاز به بررسی گسترده دارد (۷). مقاومت آنتی بیوتیک در باکتری-های شایع بیماری زا در ایران و سایر کشورها بسیار نگران کننده است. بعضی مطالعات ژپوتیداسین را به عنوان یک آنتی بیوتیک موثر عفونت های حاد دستگاه ادراری بدون علامت (سیستیت حاد) و سوزاک های مقاوم به درمان معرفی کردند (۹، ۸، ۱). اولین بار مکانیسم عمل این آنتی-بیوتیک در سال ۲۰۱۰ توسط Bax و همکاران (۱۰) در مجله نیچر چاپ گردید. همچنین کارآزمایی بالینی این

جدول ۱: اولویت بندی سازمان بهداشت جهانی با توجه به اهمیت پاتوژن های مقاوم. برای توسعه آنتی بیوتیک ها

| اولویت بحرانی | اولویت زیاد | اولویت متوسط |
|---|--|---|
| Acinetobacter Baumannii مقاوم به کارباپنم | Enterococcus Faecium مقاوم به ونکوماسین | Hemophilus Influenzae مقاوم به پنی سیلین |
| Pseudomonas Aeruginosa مقاوم به کارباپنم | Staphylococcus Aureus مقاوم به ونکوماسین و متی سیلین | Shigella Species مقاوم به فلوروکینولون |
| Enterobacteriaceae مقاوم به کارباپنم و نسل سوم سفالوسپورین | Helicobacter Pylori مقاوم به کلاریترمایسین | Streptococcus Pneumoniae غیر حساس به پنی سیلین |
| | Campylobacter Species مقاوم به فلوروکینولون | |
| | Salmonella Species مقاوم به فلوروکینولون | |
| | Neisseria Gonorrhoeae مقاوم به فلوروکینولون و نسل سوم سفالوسپورین | |

ستون اول از چپ اولویت باکتری های بحرانی شامل پاتوژن های گروه ESCAPE که نقش مهمی در عفونت های مقاوم بیمارستانی دارند را نشان می دهد. ستون دوم اشاره به پاتوژن های گرم مثبت و گرم منفی با بار اجتماعی با اولویت زیاد را خاطر نشان می کند. ستون سوم نیز اولویت متوسط شامل باکتری های گرم مثبت و منفی با درمان های محدود را نشان می دهد (۶).

بهترین روش های درمانی کمک کند و پروتکل های درمانی را به روز کند تا کارایی بیشتری داشته باشند. به طور کلی، مطالعه در مورد ژپوتیداسین نه تنها به پیشرفت علم پزشکی کمک می کند بلکه می تواند منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به عفونت های ادراری شود. از اهداف مطالعه این دارو، ارزیابی عوارض جانبی آن نسبت به سایر آنتی بیوتیک های موجود، مقایسه طیف عمل ضد باکتریایی و کارآزمایی های بالینی ژپوتیداسین بویژه اهمیت درمانی عفونت های مقاوم را متذکر گردد. همچنین مطالعه در مورد ژپوتیداسین در عفونت های ادراری، بررسی اثر بخشی و ایمنی این دارو به عنوان یک گزینه درمانی جدید در مقابله با عفونت های ادراری مطرح می باشد.

توسعه ژپوتیداسین

مکانیسم عمل این آنتی بیوتیک توسط Bax و همکاران (۱۰) با مهار آنزیم توپوایزومراز و عملکرد متفاوت با آنتی بیوتیک کینولین ها نشان داده شده است (۱۰). از مکانیسم های مقاومت باکتری ها به کینولون ها، تغییر در نفوذ پذیری دیواره سلولی، پمپ های خروجی، جهش های ژنی کد کننده در آنزیم های توپوایزومراز از جمله ژنهای کد کننده DNA gyrase و توپوایزومراز IV می باشند

بدتر و محدودیت در فعالیت های روزانه عود پیدا می کند (۱۶، ۱۵، ۳). تعداد عفونت های ادراری ناشی از باکتری- های مقاوم در حال افزایش است که می تواند منجر به نرخ شکست درمان بیشتر شود (۱۷). لذا با توجه به تنوع باکتری های مسبب عفونت های ادراری و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایران و دنیا ضروری بنظر می رسد با نگرش دقیق تر نسبت به ساخت آنتی بیوتیک های جدید و موثرتر اقدام گردد. ژپوتیداسین یک آنتی بیوتیک جدید که به ویژه برای درمان عفونت های باکتریایی طراحی شده است. همچنین به عنوان جایگزینی برای آنتی بیوتیک های رایج که اثرات مثبتی در درمان عفونت های ادراری ندارند، شناخته شده است. این موضوع می تواند به کاهش زمان درمان و بهبود نتایج بالینی بیماران کمک کند. O'Riordan و همکاران (۱۸) در مطالعه ای نشان دادند که ژپوتیداسین در ۲۰٪ شرکت کنندگان در مطالعه عوارض تهوع و در ۱۳٪ افراد، اسهال ایجاد نموده است که این میزان در بسیاری از آنتی بیوتیک های دیگر نیز دیده می شود که برای این دارو اختصاصی نیست (۱۸). اگر ژپوتیداسین بتواند عوارض کمتری نسبت به داروهای دیگر داشته باشد، ممکن است گزینه ای مناسب تر برای بیماران باشد. نتایج مطالعات بر روی ژپوتیداسین می تواند به پزشکان در انتخاب

توسط Flamm و همکاران (۱۱) بروش MBC/MIC در آزمایشگاه نشان داد که باکتری های استافیلوکوک اتوروس مقاوم به متی سیلین (Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*; MRSA)، استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به پنی سیلین و اشرشیا کلی (ESBL) نسبت MBC/MIC کمتر یا مساوی ۴ بترتیب باکتری ها ۹۸، ۹۸ و ۸۸٪ میباشد. بیشترین اثر مهاری آنتی بیوتیک با غلظت $0.05 \geq > 0.5$ برای گرم مثبت ها $0.82/7$ ٪ و برای گرم منفی ها $0.82/6$ ٪ اعلام گردید. Biedenbach و همکاران (۲۴) اثر مهاری ژئوتیداسین را مانند اثر فلورکوئین با جایگاه اثر متفاوت بر روی باکتری های مقاوم گزارش کردند (۲۵، ۲۴). اثر آزمایشگاهی ژئوتیداسین بر روی ۳۹۰۴ نمونه باکتری اشرشیا کلی و استافیلوکوک ساپروفیتیکوس جدا شده از عفونت های اداری ۲۵ کشور (زنان $0.81/1$ ٪ و مردان $0.18/9$ ٪) توسط Ryan Arends در سال ۲۰۲۳ انجام گردید (۲۶). عبارتی به لحاظ فنوتیپی تا 0.94 ٪ بر نمونه های مقاوم اشرشیا کلی (ESBL)، $0.97/2$ ٪ نمونه های مقاوم اشرشیا کلی به سیپروفلوکساسین، $0.96/1$ ٪ نمونه های مقاوم اشرشیا کلی به تریمتو پیریم - سولفومتاکسازول، $0.96/3$ ٪ نمونه های مقاوم اشرشیا کلی به چند دارو گزارش گردید.

اثر مهاری 0.100 ٪ بر روی استافیلوکوک با غلظت 4 mg/mL نشان داده شد. Biedenbach و همکاران (۲۴) اثر ژئوتیداسین را بر روی 4027 نمونه از طیف وسیعی باکتری های پاتوژن ۶۷ کشوردنیا مورد آزمایش قرار دادند. این نمونه ها از سال ۲۰۱۲-۱۹۹۷ ایزوله شده اند. در این بررسی اثر مهاری ژئوتیداسین در آزمایشگاه را بر علیه استافیلوکوک مقاوم (MRSA) و حساس به متی سیلین ($0.05 \mu\text{g/ml}$)، اشرشیا کلی و مورکسلا کاتاترلیس ($0.06 \mu\text{g/ml}$)، اشرشیا کلی ($> \text{MIC90}$)، استرپتوکوک پنومونیه ($0.25 \mu\text{g/ml}$)، هموفیلوس آنفلانزا ($1 \mu\text{g/ml}$)، کلستریدیوم پرفرانژنز ($0.05 \mu\text{g/ml}$) و شیگلا مقاوم به لوفلوکسین ($1 \mu\text{g/ml}$)، $0.82/6$ ٪ گزارش نمودند. در مطالعه دیگر که توسط Koeth و همکاران (۸) نشان داده شد که پارامترهای مختلف ادرار مانند اسمولاریته، سیستین و شرایط بی‌هوازی بر فعالیت آزمایشگاهی آنتی بیوتیک های ژئوتیداسین و

(۲۰، ۱۹). توسعه طیف فعالیت آزمایشگاهی و کارآزمایی بالینی آن تا به امروز ادامه داشته است (۱۳، ۹). تصویر ۲ ساختمان شیمیایی آنتی بیوتیک ژئوتیداسین را نشان می دهد (۳).

با توجه به نوع استفاده آنتی بیوتیک های فعلی تزریقی، نوع خوراکی بالقوه ژئوتیداسین که مزایایی از جمله عوارض کمتر، هزینه های پایین، کاهش زمان بستری در نتیجه جلوگیری از افزایش باکتری های مقاوم و غیره دارد، انتخاب گردید (۲۱، ۱۸، ۳). این آنتی بیوتیک به طور تخصصی بر روی کاهش اثر آنزیم توپوایزومراز IV و قطعه B از آنزیم DNA gyrase که موثر در همانند سازی و تکثیر باکتری است و در نتیجه کاهش مقاومت باکتری می گردد، عمل می کند (۱۹، ۹). این مکانیزم متفاوت، حتی برای باکتری های مقاوم به درمان با فلوروکینولین ها موثر می باشد (۲۲، ۹).

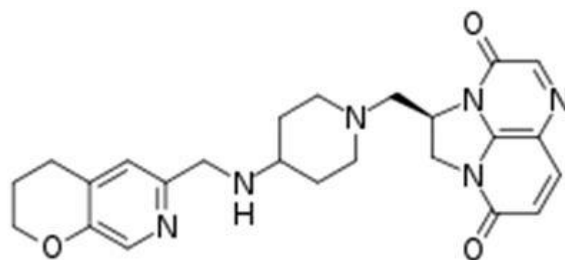
روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مروری بوده و جستجوی منابع بر اساس ترکیب کلیدواژه های "عفونت ادراری"، "ژئوتیداسین"، "مقاومت آنتی بیوتیکی"، از مقالات منتشر شده در پایگاه های اطلاع رسانی PubMed و Google Scholar طی جستجوی بین سال های ۲۰۲۴ - ۲۰۱۰ انجام شده است. از بین ۳۰۰ مقاله یافت شده، تعداد ۱۰۰ مقاله به دلیل مرتبط بودن با کلید واژه های انتخاب شده مورد مطالعه قرار گرفتند. مواردی مانند سایر عفونتها از بین مقاله های یافت شده حذف و در نهایت ۳۶ مقاله جهت مطالعه انتخاب گردیدند.

یافته ها

طیف فعالیت میکروبیولوژیکی و حساسیت ضد میکروبی
فعالیت های آزمایشگاهی موثر این آنتی بیوتیک بر روی طیف وسیعی از باکتری های پاتوژن بین سالهای ۲۰۱۲-۲۰۱۰ انجام شده است (۲۱). اثر مهاری ژئوتیداسین بر روی باکتریهای مقاوم در جدول ۲ نشان داده شده است (۳).

Kresken و همکاران (۲۳) اثر ژئوتیداسین را بر روی اشرشیا کلی (Extended Spectrum Beta Lactamase; ESBL) که 0.75 ٪ موارد مقاوم به لوفلوکسین بودند را بررسی کردند. همچنین اثر بخشی این آنتی بیوتیک بر روی باکتری های گرم مثبت و گرم منفی

تصویر ۱: ساختمان شیمیایی آنتی بیوتیک ژپوتیداسین (C₂₄H₂₈N₆O₃).

ویژگی‌های منحصر به فرد از جمله یک هسته‌ی اصلی است که به گروه‌های مختلفی متصل شده است. این گروه‌ها می‌توانند شامل حلقه‌های آروماتیک، زنجیره‌های کربنی و سایر گروه‌های شیمیایی باشند که به فعالیت ضد باکتریایی آن کمک می‌کنند. ژپوتیداسین با نام شیمیایی (2S,4S)-4-(2- (amino-2-carboxyethyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrrole-1-carboxylic acid) دارای ساختمان پپتیدیک و فرمول شیمیایی جدید تریفنیل نفتالین بوزن مولکولی ۴۴۸.۵۲ می‌باشد.

جدول ۲: حداقل اثر مهاری ژپوتیداسین بر روی باکتریهای مقاوم.

| نام باکتری | MIC50(mg/L) حداقل غلظت مهاری | MIC90(mg/L) حداقل غلظت مهاری | دامنه |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|
| استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین | ۰/۲۵ | ۰/۵ | ۱-۰/۰۶ ≥ |
| استافیلوکوک حساس به متی سیلین | ۰/۵ | ۰/۵ | ۲-۰/۱۲ |
| استرپتوکوک پنومونیه | ۰/۱۲ | ۰/۲۵ | ۱-۰/۰۳ |
| استرپتوکوک پیوژن | ۰/۲۵ | ۰/۲۵ | ۰/۵-۰/۰۳ |
| هموفیلوس آنفلانزا | ۰/۵ | ۱ | ۸-۰/۰۱۵ ≥ |
| مایکو پلاسما کاتاتریسم | ≥۰/۰۶ | ≥۰/۰۶ | ≥۰/۰۶-۰/۱۲ |
| اشرشیا کلی | ۲ | ۲ | ۳۲- <0/03 ≥ |
| گونه های شیگلا | ۰/۵ | ۱ | انجام نشده |
| کلستریدیوم پرفرانژنز | ۰/۱۲ | ۰/۵ | انجام نشده |
| نیسریا گونورا | ۰/۲۵ | ۰/۵ | ۱-۰/۰۱۵ ≥ |

آزمایش، نوع محیط، PH و میزان دی اکسید کربن را موثر دانستند. مطالعه دیگر اثر ژپوتیداسین بر روی ۶۴۹ باکتری بیهوازی کلستریدیوم پرفرانژنز، گونه های لاکتوباسیلویس، بیفیدو باکتریوم جدا شده از نمونه های بالین متفاوت نشان داد که فعالیت قوی نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها دارد و برای کاربرد درمانی گزینه خوبی می باشد (۲۸). شایان ذکر است که Gepotidacin با مهار آنزیم های حیاتی DNA gyrase و توپوایزومراز IV، که برای همانندسازی و تثبیت DNA باکتری هستند، عمل می کند. این مهار منجر به اختلال در فرآیندهای ابرپیچ شدن و تجزیه DNA می شود که برای رشد و بقای باکتری ها به ویژه باکتری های بی هوازی کمک می کند و یک گزینه امیدوارکننده در درمان

لووفلوکسازین بر روی فعالیت عوامل ایجاد کننده عفونت ادراری از جمله استافیلوکوک اپیدرمایدیس و استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و اشرشیا کلی تا حدودی امکان تاثیر دارد و همچنین اثر ادرار بر نتایج MIC ژپوتیداسین و لووفلوکسازین حداقل بوده و شامل همه سویه ها نمی شود. مطالعه دیگری فعالیت ژپوتیداسین را بر روی ۱۴۵ ایزوله باکتری نیسریا گونورا در مقایسه با سفتریاکسن و سیپروفلوکسوسین بررسی کردند (۲۷). حداقل غلظت مهاری MIC₅₀ of 0.25 mg/mL و MIC₉₀ of 0.5 mg/mL و حداکثر آن ۱ mg/mL برای تمام نمونه ها گزارش شد که در مقایسه با دو آنتی بیوتیک دیگر بیشتر است و متغیرهای موثر در آزمایش از جمله شرایط و روش

Fortuitum قادر به ایجاد مقاومت در برابر آنتی بیوتیک ژپوتیداسین در شرایط آزمایشگاهی نبود و باعث کاهش قابل توجهی در بار باکتریایی در اندام‌های مختلف در غلظت ده برابر کمتر از آمیکاسین شد. در نهایت می توان به عنوان یک آنتی بیوتیک جدید ضد باکتری عفونت های میکوباکتریایی مقاوم به دارو با مداخلات درمانی محدود پیشنهاد کرد.

Jensen و همکاران (۳۶) در آزمایشگاه اثر فعالیت تری از آسنفتیلین ژپوتیداسین را جداگانه و به صورت ترکیبی با داروی داکسی سایکلین بر روی میکوپلاسمای تناسلی مقاوم به درمان را بررسی کردند (۳۶). ژپوتیداسین توانست تمام نمونه های *Mycoplasma Genitalium* متنوع جغرافیایی ژنتیکی و مقاوم بالین را با $MIC \leq 0.5 \text{ mg/L}$ مهار کند و تفاوت خاصی با عملکرد نمونه های فلوروکینولون (۳۳٪) و مقاوم به ماکرولید (۵۷٪) مشاهده نشد. همچنین در ترکیب با داروی داکسی سیلین اثر هم افزایی در بعضی نمونه ها مشاهده شد. بررسی ریشه کنی *Mycoplasma Genitalium* به عنوان یک نتیجه ثانویه یا اکتشافی این مطالعه ارزشمند است.

مطالعه Jakielaszek و همکاران (۵) که با مدل حیوانی مشابه عفونت انسان نوعی میمون (*Cynomolgus* Macaque Model; CMM) انجام گرفت، حاکی بر موفقیت درمان با آنتی بیوتیک ژپوتیداسین بود. در شرایط آزمایشگاه حیوانات آلوده به بیماری خطرناک پنومونی فراسیلا تلورانسیس (*Francisella Tularensis*; SCHU S4) در مقابل گروه شاهد با درمان ۱۰۰٪ اثر بخشی ($p > 0.0001$) و رفع علائم بالینی گزارش گردید، که در صورت عدم درمان درصد مرگ و میر تا ۸۵٪ مطرح می باشد. آنتی بیوتیک با همان دز انسانی 72 mg/kg/day ، سه بار در روز به حیوان آلوده تزریق گردید. در نمونه های خون و سایر اندام های حیوان درمان شده هیچ آثاری از باکتری فوق مشاهده نگردید. همچنین اثر ژپوتیداسین با مهار تکثیر DNA بویژه باکتری های مقاوم به دارو (بتالاکتاماز) با MIC_{90} of 0.5 to mg/mL) بررسی شده است. مکانیسم اثر جدید آنتی بیوتیک و داده های اثر بخشی آن بعنوان یک درمان بالقوه برای بیماری پنومونی تولارمی که بیوتروریست باکتری گرم منفی درون سلولی با مرگ و میر بالا محسوب میشود، حائز اهمیت و در موارد اضطراری تهدید زیستی مورد تایید می باشد (۵). این باکتری با مکانیسم های متفاوت از جمله لیز پروتین های سیستم ایمنی (کمپلمان)،

عفونت های ناشی از باکتری های بی هوازی به دلیل اثرات مهاری قوی و مکانیسم اثر خاص آن است (۲۹) گسترش مقاومت ضد میکروبی دو عفونت شایع، درمان عفونت های مجاری ادراری بدون عارضه (UTIs) و سوزاک ادراری تناسلی را به طور فزاینده ای دشوار کرده است (۳۰). Watkins و همکاران (۳) نیز نقش موثر آنتی بیو تیک خوراکی ژپوتیداسین را برای درمان عفونت های ادراری و سوزاک گزارش کردند. باکتری اشرشیا سویه اوره لیتیکوم دومین عامل مرگ و میر در سال ۲۰۱۹ اعلام شده است. سوزاک ادراری تناسلی درمان نشده و عبارتی نوع مقاوم آن میتواند منجر به عوارض جدی از جمله بیماری های التهابی لگن و حتی ناباروری گردد. سازمان بهداشت جهانی این بیماری را به عنوان یک تهدید فوری برای سلامت جامعه همتراز با عامل بیماری هایی از جمله اسپنتو باکتر، کلسترییدیوم دیفشلسی، کاندیدا و آنترباکتریاسه مقاوم به کارباپنم دانسته است (۳۱). گزینه های درمانی سفتریاکسن نیز برای درمان همه افراد این بیماری توصیه نمیشود حتی جنتامایسین نیز عوارش گوارشی دارد (۳۲). درمان سفیکسیم نیز بعلت ناپایدار بودن نسبت به سفتریاکسن پیشنهاد نمی شود. گزارش های بالینی مقاوم شدن به سفتریاکسن نیز وجود دارد که نیاز آنتی بیوتیک خوراکی سوزاک را اهمیت می بخشد (۳). لذا در نتیجه این نوع مقاومت عفونت های ادراری و سوزاک، نیاز به آنتی بیوتیک خوراکی ژپوتیداسین ملموس بوده است (۳۳). کار آزمایشی بالینی، مقدار و فاصله آزمایش های مورد نیاز را برای درمان های عفونت ادراری بدون عارضه و سوزاک ادراری تناسلی با توجه به مقاوم نشدن عوامل اتیولوژی ارائه داده شد (۳۳، ۱۳). البته بعضی از سویه های جهش یافته نادر نسبت به ژپوتیداسین مقاومت نشان دادند (۳۴).

مطالعه دیگر نیز در فاز آزمایشگاهی و حیوانی انجام شد (۳۵). ژپوتیداسین را بعنوان یک مهارکننده آنزیم توپوایزومراز موثر بر فعالیت در برابر باکتری سل *Mycobacterium Tuberculosis* و همچنین علیه سایر گونه های باکتری میکوباکتریوم غیر سلی مرتبط به بالین، از جمله *Mycobacterium Abscessus* مقاوم به فلوروکینولون معرفی کرد. فعالیت باکتری کشی ژپوتیداسین بسته به غلظت در برابر پاتوژن های مختلف میکوباکتریایی با اثر هم افزایی بعضی از داروها نشان داده شده است. در یک مدل عفونت نوتروپنیک موش، *Mycobacterium ATCC 6841*

به طور خلاصه، مطالعه بر روی ژپوتیداسین نشان داد که در آینده داروهای جدید خواهند توانست مشکلات درمانی که بشر با آن درگیر است را حل کنند و این نیاز به برنامه ریزی دقیق و مبتنی بر هدف در مطالعات پزشکی در درمان عفونت های میکروبی دارد.

سپاسگزاری

این مطالعه توسط همکار گرام سر کار خانم دکتر تاج زاده پیشنهاد شده بود.

نقش نویسندگان

دکتر محسن عارف نژاد: نویسنده مسئول و نگارش.
الهه محمد زاده، فائزه شاد، فائزه جعفریان و مبرا عارف نژاد: بررسی و جمع آوری مقالات.

منابع مالی

با توجه به نوع مطالعه منبع مالی خاصی نیاز نبود.

تعارض منافع

نویسندگان در این مقاله هیچ تعارضی ندارند.

منابع

1. Wagenlehner F, Perry CR, Hooton TM, Scangarella-Oman NE, et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2024; 403(10428): 741-755.
2. Anderson GG, Goller CC, Justice S, Hultgren SJ, Seed PC. Polysaccharide capsule and sialic acid-mediated regulation promote biofilm-like intracellular bacterial communities during cystitis. *Infect Immun* 2010; 78(3): 963-975.
3. Watkins RR, Dipendra Thapaliya D, Lemonovich TL, Bonomo RA. Gepotidacin: a novel, oral, 'first-in-class' triazaacenaphthylene antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections and urogenital gonorrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(5): 1137-1142.

فراراز سیستم ایمنی (ساختمان LPS مانع از اتصال و سیگنال های سلول های (Toll-like Receptor 4 and 2) و مقاومت در ماکروفاژهای بدن (سیستم ترشحی ویژه IV) تکثیر و بیماری را می باشد. نقش ژپوتیداسین، تغییر ساختار آنزیم توپوایزومراز II باکتری که در همانند سازی نقش مهمی دارد در مقایسه با آنتی بیوتیک فلوروکولین ها کاملاً مشهود و قابل تمایز می باشد (۱۰، ۳). همچنین اثر بخشی مدل حیوانی موش در مقایسه با آنتی بیوتیک فلوکسازین تا ۹۱٪ اعلام گردیده است (۵). استفاده از ژپوتیداسین به ویژه در درمان عفونت های ادراری ناشی از باکتری های مقاوم به درمان مورد استقبال گرفته است. اثر کشندگی ژپوتیداسین نیز بر سایر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی بیماری زا که مقاومت دارویی نشان می دهند نیز اثبات شده است (۲۸). در نهایت فاز آزمایشگاهی و مدل تجربی آن با موفقیت انجام شده است (۲۸) و آمادگی و ارائه گزینه های درمانی جدید برای بیوتروریسم تولارمی ضروری می باشد (۵). شایان ذکر است که تولارمی در آسیا مجدداً مستند شده است و نیاز به توجه خاص و بررسی ناقلین بیماری در استان های مستعد ایران جهت پیشگیری و درمان این بیماری خطرناک می باشد.

مقاومت های آنتی بیوتیکی به ویژه در نزد عفونت های ادراری پیچیده و سخت درمان، باعث شد در سال ۲۰۱۰ داروی جدید ژپوتیداسین که با مکانیسم متفاوت مهار آنزیم های DNA Gyrase و Topoisomerase IV در مقابل خانواده آنتی بیوتیک های کینولون ها، پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و آزترونام ها بر روی عفونت های ادراری و حتی در برخی موارد عفونت های تنفسی با عوارض درمانی محدود بطور موثر عمل کند. ژپوتیداسین در درمان عفونت هایی با باکتری های گرم مثبت، گرم منفی و نیز باکتری های بیهوازی و برخی از عفونت ها با عوامل خاص نظیر فرانسیسلا تولارمی تاثیر بسیار مناسبی از خود نشان داد. مطالعات حاکی از آن است که آنتی بیوتیک ژپوتیداسین با حداکثر شواهد و فعالیت آزمایشگاهی (MIC100، ۰/۲۵) برای درمان های بالینی عفونت های ادراری، سوزاک و سایر باکتری های مقاوم باین گرم مثبت و گرم منفی بویژه به صورت خوراکی برای اولین بار پیشنهاد گردد. آنچه که در مطالعات در مورد ژپوتیداسین نیاز به زمان و مطالعات بیشتری دارد مقایسه عوارض و تاثیر آن در درمان عفونت های مختلف در مقایسه با سایر آنتی بیوتیک های رایج است.

4. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *J Chemother* 2018; 30(2): 107-114.
5. Jakielaszek C, Hilliard JJ, Mannino F, Hossain M, et al. Efficacy of Intravenously Administered Gepotidacin in *Cynomolgus* Macaques following a *Francisella tularensis* Inhalational Challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2023; 67(5): e0138122.
6. Sebastian Walesch S, Joy Birkelbach J, Jezequel GFP, Jake Haeckl FP, et al. Fighting antibiotic resistance—strategies and (pre)clinical developments to find new Antibacterials. *EMBO Rep* 2023; 24(1): e56033.
7. Mousavi SMM, Tazari F. Evaluating the prevalence antibiotic resistance pattern of bacteria isolated from urinary tract infection in Savadkuh city from the beginning of April 2020 to the end of September 2020. *NCMBJ* 2022; 12(46): 55-64.
8. Koeth LM, DiFranco-Fisher JM, Scangarella-Oman NE. Analysis of the effect of urine on the in vitro activity of gepotidacin and levofloxacin against *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Staphylococcus saprophyticus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023; 106(3): 115946.
9. Farrell DJ, Sader HS, Rhomberg PR, Scangarella-Oman NE, Flamm R. In vitro activity of gepotidacin (GSK2140944) against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(3): e02047-16.
10. Bax BD, Chan PF, Eggleston DS, Fosberry A, et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature* 2010; 466:935-940.
11. Flamm RK, Farrell DJ, Rhomberg PR, Scangarella-Oman NE, Sader HS. Gepotidacin (GSK2140944), In Vitro Activity against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(7): e00468-17.
12. Trautner BW, Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, et al. Risk Factors Associated With Antimicrobial Resistance and Adverse Short-Term Health Outcomes Among Adult and Adolescent Female Outpatients With Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(120): ofac623.
13. Barth A, Hossain M, Brimhall DB, Perry CR, et al. Pharmacokinetics of oral formulations of gepotidacin (GSK2140944), a triazaacenaphthylene bacterial type II topoisomerase inhibitor, in healthy adult and adolescent participants. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66(1): e0126321
14. Chanbari. M, Mirnejad R, Babapour E. Evaluation of Resistance to Fluoroquinolones and its Relationship with parC Gene mutation in *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates. *Iran J Med Microbiol* 2020; 14(3): 270-289.
15. Rich SN, Klann EM, Almond CR, Larkin EM, et al. Associations between antibiotic prescriptions and recurrent urinary tract infections in female college students. *Epidemiol Infect* 2019; 147: e119.
16. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019; 11: 175628721983217.
17. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, Joshi AV, et al. Antimicrobial resistance trends in urine *Escherichia coli* isolates from adult and adolescent females in the United States from 2011 to 2019: rising ESBL strains and impact on patient management. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11): 1992-1999.
18. O'Riordan W, Tiffany C, Scangarella-Oman N, Perry C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of patients with suspected or confirmed Gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(6): e02095-16.
19. Gibson EG, Bax B, Chan PF, Osheroff N. Mechanistic and structural basis for the actions of the antibacterial gepotidacin against *Staphylococcus aureus* gyrase. *ACS Infect Dis* 2019; 5(4):570-581.
20. Rozwadowski M, Gawel D. Molecular factors and mechanisms driving multidrug resistance in uropathogenic *Escherichia coli*—an update. *Genes (Basel)* 2022; 13(8): 1397.
21. Watkins RR. Antibiotic stewardship in the era of precision medicine. *JAC Antimicrob Resist* 2022; 4(3): dlac066.

22. Bouchillon S, Hackel M, Miller LA, Scangarella-Oman NE. In vitro activity of GSK2140944, a novel topoisomerase inhibitor, against isolates associated with lower respiratory tract and skin infections. Fifty-Third Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, CO, USA, 2013. Abstract F-1216.
23. Kresken M, Wohlfarth E, Weikel C, Butler D, et al. In vitro activity of gepotidacin against urine isolates of *Escherichia coli* from outpatient departments in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 418-22.
24. Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Hackel M, Miller LA, et al. In vitro activity of gepotidacin, a novel triazaacenaphthylene bacterial topoisomerase inhibitor, against a broad spectrum of bacterial pathogens. *Antimicrobe Agents Chemotherapy* 2016; 60(3): 1918-1923.
25. Tiffany CA, Hossain M, McDonald M, Patel A, et al. Safety and pharmacokinetics of single escalating oral doses of GSK2140944, a novel bacterial topoisomerase inhibitor, abstr F-1216. Abstr 53rd Intersci Conf. *Antimicrob Agents Chemother* 2013.
26. Ryan Arends SJ, Butler D, Scangarella-Oman N, Castanheira M, Mendes RE. Antimicrobial Activity of Gepotidacin Tested against *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus* Isolates Causing Urinary Tract Infections in Medical Centers Worldwide (2019 to 2020). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2023; 67(4): e0152522
27. Scangarella-Oman NE, Dixon P, Koeth LM, DiFranco-Fisher J, Miller LA. Analysis of antimicrobial susceptibility testing methods and variables and in vitro activity of gepotidacin against urogenital *Neisseria gonorrhoeae* in men. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 101(4): 115484.
28. Hackel MA, Karlowsky JA, Canino MA, Sahm DF, Scangarella-Oman NE. In vitro activity of gepotidacin against Gram-negative and Gram-positive anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66(2): e0216521.
29. Oviatt AA., Gibson EG., Huang J, Mattern K, et al. Interactions between Gepotidacin and *Escherichia coli* Gyrase and Topoisomerase IV: Genetic and Biochemical Evidence for Well-Balanced Dual-Targeting. *ACS Infect Dis* 2024, 10(4): 1137-1151.
30. Martins JLR, Pinto EMH, Oliveira SA, Gomes FAC, Silva ON. Treatment of Sexually Transmitted Infections (STIs) Caused by *Neisseria gonorrhoeae* and the Global Shortage of Antibiotics. *Venereology* 2022, 1(3): 235-244.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508>.
32. Walensky RP, Houry DD, Jernigan DB, Bunnell R, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, *MMWR Recomm Rep* 2021; 70(4): 1-187.
33. Taylor SN, Morris DH, Avery AK, Workowski KA, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. *Clin Infect Dis* 2018; 67(4): 504-512.
34. Golparian D, Kittiyaowamarn R, Paopang P, Sangprasert P, et al. Genomic surveillance and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Bangkok, Thailand in 2018. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77(8): 2171-2182.
35. Naiyaz AM, Garg T, Singh S, Shukla R, et al. In Vitro and In Vivo Activity of Gepotidacin against Drug-Resistant Mycobacterial Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66(12): e0056422.
36. Jensen JS, Nørgaard C, Scangarella-Oman N, Unem M. In vitro activity of the first-in-class triazaacenaphthylene gepotidacin alone and in combination with doxycycline against drug-resistant and-susceptible *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1388-1392.