مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و دو، شماره نه، آذر ۱۴۰۳

تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۴/۱۶
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۰۷/۲۹

استفاده از ترکیبات آلی فرار تنفسی در تشخیص عفونت‌ها

مهدی بساکی*[۱]

مقاله مروری

مقدمه: بیماری‌های عفونی همچنان تأثیر زیادی بر سلامت انسان در سراسر جهان دارند. آزمایش‌های تشخیصی عفونت به دلیل محدودیت منابع، محدودیت‌های زمانی یا کاستی در دقت روش‌های تشخیصی موجود می‌تواند چالش برانگیز باشد. علاقه به توسعه روش‌های تشخیصی با تجزیه و تحلیل هوای بازدمی روبه افزایش است زیرا نمونه‌برداری تنفس غیرتهاجمی، ایمن و آسان است. ترکیبات آلی فرار (VOCs) موجود در هوای بازدم فرآیندهای متابولیک و بیوفیزیکی پشت بیماری‌ها را منعکس می‌کنند. این مرور، پیشرفت‌های امیدوارکننده اخیر در تشخیص مبتنی بر تنفس عفونت‌های تنفسی از جمله عفونت‌های ناشی از ویروس آنفولانزا، SARS-CoV-2، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سودوموناس آئروژینوزا، و آسپرژیلوس فومیگاتوس را تشریح می‌کند. علاوه بر این، چشم‌انداز فعلی تشخیص ۲ عفونت مهم دیگر یعنی عفونت گوارشی هلیکوباکتر پیلوری و مالاریا نیز بررسی می‌شوند.

نتیجه‌گیری: برخی از VOCهای تنفسی به‌طور مشخص و مکرر با چندین بیماری عفونی مرتبط هستند، که آنالیز تنفس را به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای توسعه روش‌های تشخیصی پیشنهاد می‌کند. چالش‌های کنونی شامل فقدان استانداردهای جمع‌آوری نمونه نفسی و تجزیه و تحلیل و فقدان مطالعات اعتبارسنجی است. تحقیقات بیشتری برای گسترش کاربرد تجزیه و تحلیل تنفس در فعالیت‌های بالینی لازم است.

واژه‌های کلیدی: ترکیبات آلی فرار، عفونت تنفسی، عفونت ویروسی، عفونت باکتریایی، عفونت انگلی، عفونت قارچی

ارجاع: بساکی مهدی. **استفاده از ترکیبات آلی فرار تنفسی در تشخیص عفونت‌ها**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۹): ۸۲۰۰-۸۱۹۱.

۱-گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

***(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۳۸۰۹۸۴۷۸۳، پست الکترونیکی:** m.basaki@tabrizu.ac.ir، **صندوق پستی: ۵۱۶۶۶۱۶۴۷۱**

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

مقدمه

تجزیه و تحلیل نفس ممکن است یکی از قدیمی‌ترین راهکارهای مورد استفاده برای تشخیص بالینی باشد. در حدود ۴۰۰ سال قبل از میلاد، بقراط به سودمندی تشخیصی بوی بدن پی برد و بوی خاص چندین بیماری را در ادرار و خلط گزارش کرد. در صده‌های ۷۰۰ و ۸۰۰ میلادی دی‌اکسیدکربن بازدم به عنوان یک محصول احتراق و استون بازدم به عنوان مشخصه افراد مبتلا به دیابت شناسایی شده بودند. برنده جایزه نوبل لینوس پائولینگ در دهه ۱۹۷۰ با طیف‌سنجی جرمی نشان داد که در هوای بازدم بیش از ۲۰۰ ترکیب آلی فرار (Volatile Organic Compounds or VOC) وجود دارد. امروزه تجهیزات مدرن نشان می‌دهد که نفس انسان ترکیبی فوق‌العاده پیچیده است که از چند هزار VOC تشکیل شده است (۱). تجزیه و تحلیل تنفس بر این فرض استوار است که ترکیب VOC در هوای تنفسی در پاسخ به حالات پاتولوژیک تغییر می‌کند و این تغییرات VOC را می‌توان شناسایی، اندازه‌گیری و برای تشخیص و پایش بیماری استفاده کرد. متابولیت‌های هوای بازدمی نه‌تنها فعالیت متابولیک دستگاه تنفسی و میکروبیوتای آن را منعکس می‌کنند، بلکه تغییراتی که در سایر قسمت‌های بدن اتفاق می‌افتد را نیز منعکس می‌کنند، زیرا متابولیت‌های فرار در حال گردش ممکن است به فضای آلوئولی منتشر شوند (۲). ماهیت غیر تهاجمی تجزیه و تحلیل نفس و اندازه‌گیری‌های مکرر با حداقل استرس یا ناراحتی مورد توجه خاص قرار گرفته‌اند (۳). تشخیص عفونت با استفاده از هوای تنفسی یک زمینه تحقیقاتی امیدوارکننده است، زیرا میکروارگانیسم‌ها اغلب VOCهای متمایزی تولید می‌کنند که می‌تواند در هوای تنفس انسان تشخیص داده شود. در دهه گذشته، پیشرفت‌های قابل‌توجهی در شناسایی VOC مرتبط با بیماری‌های خاص صورت گرفته است، که زمینه را برای تشخیص سریع و زودهنگام عفونت‌ها فراهم کرده است (۴). در این مرور کاربرد بالقوه تنفس در تشخیص بالینی بیماری‌های عفونی شرح داده می‌شود.

روش بررسی

با استفاده از کلمات کلیدی تجزیه و تحلیل نفس، ترکیبات آلی فرار تنفسی، ترکیبات فرار بازدمی، عفونت و بیماری عفونی یک جستجوی گسترده در پایگاه‌های اطلاعاتی مهم از جمله PubMed، google scholar و Web of Science انجام شد. پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، مقالات تکراری، غیر مرتبط با موضوع، غیرانگلیسی و مقالاتی که امکان دسترسی به متن کامل آن‌ها وجود نداشت از مطالعه حذف شدند و با استفاده از مقالات جدیدتر، با ارجاع بیش‌تر و از مجلات معتبرتر مروری بر کاربرد ترکیبات آلی فرار تنفسی در تشخیص عفونت‌ها انجام شد.

منشأ مواد فرار تنفسی: موارد فرار موجود در تنفس، از جمله متابولیت‌های رایج مانند ایزوپرن، اتان، پنتان و استون، فقط در مقادیر کمی (در حد ppm یا کمتر) یافت می‌شوند. این ترکیبات در هوای بازدمی که عمدتاً از نیتروژن، اکسیژن، دی‌اکسیدکربن، آرگون و هم‌چنین بخار آب تشکیل شده است رقیق می‌شوند (۴). در حالیکه تشخیص الگوهای VOC از طریق بویایی انسان به‌طور طبیعی مستعد خطا است، امروزه ابزارهای تحلیلی بسیار حساسی در دسترس هستند که امکان تشخیص و شناسایی قابل‌اعتماد مولکول های فرار و نیمه فرار کوچک را فراهم می‌کنند. منشأ VOC های موجود در تنفس ممکن است محیط، متابولیسم درون‌زا و یا متابولیسم میکروب‌های مرتبط با انسان، از جمله پاتوژن‌ها و میکروبیوم راه‌های هوایی و روده، باشند (۴). بیشتر VOCهای شناسایی شده در هوای بازدم منشأ برون‌زا دارند اما VOCهای درون‌زا و میکروبی کاربرد بالینی بیشتری دارند. انواع VOCهای درون‌زا می‌توانند یک نمای کلی از وضعیت فیزیولوژیکی کلی یک فرد ارائه دهند، در حالی‌که VOCهای میکروبی برای شناسایی پاتوژن‌ها استفاده می‌شوند (۱). مواد فرار تولید شده یا متابولیزه شده توسط فرآیندهای سلولی یا میکروبی، که در معرض انتشار مستقیم به هوای بازدمی نیستند، باید از طریق جریان خون در سراسر بدن حرکت کنند. از بافت‌های مختلف عبور می‌کنند، از طریق مسیرهای آنزیمی متابولیزه می‌شوند و با عبور از دیواره آلوئول از جریان خون به فضای کیسه‌های هوایی ریه می‌رسند. در ریه و قبل از بازدم،

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

VOCهای آزاد شده از خون با تمام متابولیت‌های موضعی و عوامل متابولیزه کننده مخلوط می‌شوند. در دهان مواد فرار از ریه، دهان، بینی، دستگاه گوارش فوقانی (UGI) و معده قبل از نمونه‌گیری مخلوط می‌شوند (۵).

روش‌های بررسی نفس در تشخیص عفونت‌ها: طیف گسترده‌ای از روش‌های نمونه‌گیری برای تجزیه و تحلیل نفس استفاده شده است. به‌طور کلی، استراتژی نمونه‌گیری تنفسی انتخاب شده به بیماری مورد نظر و محیطی که نمونه در آن جمع‌آوری می شود بستگی دارد. روش‌های نمونه‌گیری "آفلاین" نیازمند انتقال متابولیت‌های تنفسی و تجزیه و تحلیل بعدی توسط ابزاری است که ممکن است از نظر فیزیکی در مکانی جدا از بیمار باشد. در مقابل، در روش «آنلاین» تنفس به‌طور بلادرنگ، مستقیماً توسط دستگاه در همان محل مراقبت از بیمار تجزیه و تحلیل می‌شود. نمونه‌برداری آفلاین در حال حاضر گسترده‌ترین رویکرد است. اکثر محققین از کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی (GC-MS) یا کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی دو بعدی (GC×GC-MS) برای تجزیه و تحلیل استفاده می‌کنند. گازهای تنفسی باید قبل از تجزیه و تحلیل با لوله‌های جذب حرارتی (Thermal desorption) تغلیظ شوند. ابزارهای دقیق آنلاین مزیت تجزیه و تحلیل پیوسته (یعنی اندازه‌گیری‌های مکرر در کوتاه‌مدت) را دارد (۴). سیستم‌های آنلاین روی تخت یا آزمایشگاهی، مانند طیف‌سنجی تحرک یونی (Ion mobility spectrometry)، یا طیف‌سنجی جرمی لوله جریان یون انتخابی (Selected ion flow tube–mass spectrometry) و طیف‌سنجی جرمی واکنش انتقال پروتون (Proton transfer reaction–mass spectrometry)، متداول‌ترین فناوری‌های آنلاین هستند (۴). اکثر مطالعات با تمرکز بر VOCهای هوای بازدمی این واقعیت را برجسته می‌کنند که هوای بازدمی پتانسیل بالایی برای تشخیص عفونت‌ها دارد.

عفونت‌های دستگاه تنفسی: بسیاری از VOCها، از جمله الکل‌های مختلف، آلدئیدها و ترپن‌ها، محصولات جانبی شناخته شده متابولیسم میکروبی‌اند. تجزیه و تحلیل با طیف‌سنجی جرمی نشان می‌دهد که هر یک از میکروارگانیسم‌های مختلف الگوهای متمایز و مشخصی از VOC ها دارند. از آنجایی‌که عفونت‌های تنفسی معمولاً شامل هجوم پاتوژن‌ها به راه‌های هوایی است، جایی‌که VOCهای تولید شده توسط میزبان یا میکروب ممکن است مستقیماً در بازدم آزاد شوند، تجزیه و تحلیل VOCهای تنفسی به‌طور گسترده برای تشخیص عفونت‌های تنفسی مورد بررسی قرار گرفته است (۱).

آنفولانزا: آنفولانزا یک عفونت ویروسی شایع تنفسی است که توسط RNA ویروس‌های خانواده Orthomyxoviridae (آنفولانزای A و B) ایجاد می‌شود. متداول‌ترین آزمایش‌های تشخیصی سریع آنفلوانزا آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و نتایج را در حدود ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در محل مراقبت ارائه می‌کنند. تست‌های سریع و راحت آنفولانزا، حساسیت تشخیص مولکولی آنفولانزا را ندارند و معمولاً نیاز به نمونه‌برداری از نازوفارنکس دارند که می‌تواند ناراحت کننده باشد (۶). ویروس آنفولانزا برای فعالیت متابولیک به یک سلول میزبان نیاز دارد. از آنجایی‌که تکثیر ویروسی عمدتاً در دستگاه تنفسی رخ می‌دهد، انتظار می‌رود که VOCهای بازدم شده از ریه در طول عفونت آنفولانزا به‌طور قابل‌توجهی تغییر کنند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که عفونت سلول‌های میزبان توسط ویروس آنفلوانزا بر تولید ترکیبات فرار تأثیر می‌گذارد. الگوی VOC ها سلول‌های آلوده به آنفولانزای A را از سلول‌های غیر آلوده و سلول‌های دارای عفونت همزمان ویروسی-باکتریایی متمایز می‌کند (۷). انگشت‌نگاری VOC نشان می‌دهد که تفاوت های مشخصی در پروفایل‌های VOC بین سلول‌های آلوده به ویروس سنسیشیال تنفسی و سلول‌های آلوده به آنفولانزا A وجود دارد (۸). به دنبال عفونت با آنفولانزای A ترکیب VOCها در داخل بدن نیز تغییر می‌کند. مشخصات هوای بازدمی انسان به دنبال واکسیناسیون داخل بینی با آنفولانزای A ضعیف شده تغییر می‌کند. چند روز پس از واکسیناسیون بیومارکرهای تنفسی استرس اکسیداتیو به ویژه مشتقات آلکان (مانند ۲و ۸-دی متیل آندکان) افزایش یافته و تا یک تا دو هفته بالا می‌ماند (۹). هم‌چنین بعد از واکسیناسیون با واکسن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

زنده آنفولانزای (H1N1) اکسید نیتریک، ایزوپرن و سایر مواد فرار در هوای بازدمی گیرندگان واکسن افزایش می‌یابد (۱۰). بنابراین، تغییرات متابولیکی مرتبط با پاسخ میزبان به ویروس آنفولانزا وجود دارد. با استفاده از مدل عفونت خوک، مشخص شده است که افزایش استالدئید، پروپانال، n-پروپیل استات، متیل متاکریلات، استایرن، و ۱و۱-دی پروپوکسی پروپان با پیشرفت عفونت با آنفولانزا ارتباط دارد (۱۱).

SARS-CoV-2: عامل بیماری همه‌گیر COVID-19، SARS-CoV-2، عضوی از خانواده کروناویروس است که توسط قطرات تنفسی و ذرات معلق در هوا که در طی عفونت آزاد می‌شوند، منتقل می‌شود (۱۲). دو روش اولیه برای تشخیص بالینی عفونت SARS-CoV-2 وجود دارد: (الف) آزمایش‌های مولکولی و آزمایش‌های مبتنی بر آنتی‌ژن که به ترتیب مقدار RNA ویروسی یا پروتئین ویروسی را در سواب‌های تنفسی تعیین می‌کنند و (ب) آزمایش‌های سرولوژیکی که از تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه ویروس استفاده می‌کنند. آزمایش مولکولی به آزمایشگاه‌های مجهز با سطح ایمنی زیستی بالا و تکنسین‌های آزمایشگاهی ماهر نیاز دارد، در حالی‌که آزمایش‌های مبتنی بر آنتی‌ژن ویژگی‌های عملکردی پایین‌تری دارند. انجام آزمایش‌های سرولوژیک آسان است، اما نیاز به خون‌گیری دارد، و کاربرد بالینی آن‌ها برای تشخیص عفونت حاد محدود است، زیرا ممکن است آنتی‌بادی‌ها هنوز در اوایل دوره بیماری وجود نداشته باشند (۱). برای کوتاه کردن زمان آزمایش و غربالگری انبوه، تجزیه و تحلیل VOCهای نفس به عنوان یک روش نمونه‌برداری و آزمایش جایگزین پیشنهاد شده است (۴). مطالعات اولیه تشخیص مبتنی بر تنفس عفونت SARS-CoV-2 نویدبخش است. آنالیز نمونه‌های تنفسی با استفاده از کروماتوگرافی گازی نشان می‌دهد که آلدئیدها (اتانال، اکتانال)، کتون‌ها (استون، بوتانون) و متانول هوای بازدمی، مبتلایان به COVID-19 را با دقت حدود ۸۰ درصد متمایز می‌کند (۱۳). میزان افزایش برخی از ترکیبات مانند آلدهید هپتانال با پیش‌آگهی بیماری ارتباط دارد. ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 آلدئیدهای اکتانال، هپتانال و نونانال را به‌طور قابل‌توجهی در تنفس کودکان افزایش داد اما استون و ۲-بوتانون، که مشخصه COVID-19 در بزرگسالان هستند را افزایش نداد (۱۴). آلدئیدها محصول فرعی تخریب غشای سلولی در نتیجه استرس اکسیداتیو هستند. گونه‌های فعال اکسیژن ممکن است توسط انواع مختلف سلول‌های التهابی، ایمنی و ساختاری در مجاری هوایی ایجاد شوند. با استفاده از انواع مختلف طیف‌سنجی جرمی COVID-19 از سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) با علل غیرCOVID-19 با دقت ۹۳ درصد متمایز شد. چهار ترکیب فرار مهم تنفسی در بیماران کووید-۱۹ متیل پنت-۲-انال، ۲،۴-اکتادین، ۱-کلروهپتان و نونانال بودند (۱۵). افزایش آلدئید نونانال در بیماران مبتلا به COVID-19 پیش‌تر نیز گزارش شده بود. هم‌چنین با استفاده از ابزارهای موجود مانند IMS می‌توان بین عفونت‌های SARS-CoV-2 و آنفولانزای A تمایز قائل شد. بنابراین ویروس‌های مختلف ممکن است منجر به پاسخ‌های متفاوتی در میزبان شوند و بنابراین طیف‌های IMS متمایز ایجاد کنند (۱). هم‌چنین بر پایه تغییرات مواد فرار از دستگاه‌های الکترونیکی بینی (حس‌گرهای eNose) نیز برای تشخیص COVID-19 استفاده شده و موفقیت‌هایی حاصل شده است (۱۶).

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس: عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (Mtb)، عامل ایجاد کننده سل، یکی از علل اصلی عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در سراسر جهان است که سالانه موجب ۱۰ میلیون مورد جدید سل فعال و ۱/۲ میلیون مرگ می‌شود. از آنجایی‌که Mtb یک ارگانیسم با رشد آهسته است، کشت موفق Mtb از نمونه‌های تنفسی به چندین هفته زمان برای تایید تشخیص و ارزیابی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیاز دارد (۱۷). مطالعات متعددی استفاده از VOCهای تنفسی را برای تشخیص سل با استفاده از مدل‌های انسانی و حیوانی بررسی کرده‌اند. نفتالن، ۱-متیل-۳-هپتانون، متیل سیکلودودکان، هپتان، ۲،۲،۴،۶،۶-پنتامتیل بنزن، ۱-متیل-۴-(۱-متیل اتیل)-سیکلوهگزان و ۱،۴-دی متیل-سیکلوهگزان فراوان‌ترین VOC های مرتبط با سل هستند

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

(۱۸). هم‌چنین VOCهای مربوط به محصولات استرس اکسیداتیو (آلکان‌ها و مشتقات آلکان) و متابولیت‌های فرار مانند سیکلوهگزان و مشتقات بنزن نیز در این ارتباط شناسایی شده‌اند (۱۹). عفونت Mtb در بزرگسالان و کودکان با مشخصات بوی بد تنفس مشخص می‌شود. دکان و ۴-متیل اکتان نیز در هوای بازدمی اطفال مبتلا به سل شناسایی شده است (۲۰). مواد فرار تنفسی مرتبط با Mtb در مدل‌های عفونت موش و پستانداران نیز تأیید شده است. با این‌حال، به استانداردسازی روش‌های جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل تنفس برای بهبود قدرت تشخیص و تکرارپذیری نیاز است (۱).

سودوموناس آئروژینوزا: سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن مهم ریوی، به‌ویژه در افراد مبتلا به فیبروز کیستیک (CF)، است. ریه‌های بیماران مبتلا به CF ممکن است کلونیزه یا آلوده به سودوموناس آئروژینوزا شوند که تأثیرات کوتاه‌مدت و بلندمدت بر عملکرد ریوی و پیش‌آگهی کلی دارد. تشخیص زودهنگام سودوموناس آئروژینوزا در افراد مبتلا به CF بسیار سودمند خواهد بود. ترکیبات فراری مانند متیل تیوسیانات و ۲-آمینواستوفنون (2AA)، با بوی مشخص "انگور مانند"، توسط سویه‌های سودوموناس آئروژینوزا تولید می‌شود و توسط GC-MS و SPME-GC-MS در هوای بازدمی قابل تشخیص هستند (۲۱,۲۲).

آسپرژیلوس فومیگاتوس: آسپرژیلوس فومیگاتوس یک پاتوژن قارچی فرصت‌طلب است که باعث عفونت‌های ریوی کشنده در بیماران دارای نقص ایمنی می‌شود. علائم آن غیراختصاصی هستند و تشخیص آن در مراحل اولیه به دلیل محدودیت‌های عمده در آزمایش‌های تشخیصی موجود مانند رادیولوژی، کشت، تشخیص آنتی‌ژن‌های قارچی در سرم و مایع برونکوآلوئولار (BAL) و PCR، مشکل است. از جمله تکنیک‌های آسپرژیلوس دشوار است. یک روش تشخیصی حساس، سریع و دقیق برای آسپرژیلوس تهاجمی در مدیریت بالینی بیماران مبتلا به نقص ایمنی بسیار سودمند خواهد بود. ۲-پنتیل‌فوران (۲-PF) یکی از متابولیت‌های فرار تولیدی توسط آسپرژیلوس است. این ترکیب در نمونه‌های تنفسی افراد مبتلا به CF با کشت های مثبت برای آسپرژیلوس وجود داشته اما در افراد سالم وجود نداشت (۲۳). هم‌چنین وجود α و β-ترانس-برگاموتن، سسکوئیترپن شبیه β-واتیرنن، یا ترانس ژرانیل استون در هوای بازدمی مبتلایان به پنومونی آسپرژیلوسی آنها را از افراد سالم متمایز کرد (۲۴). هرچند متابولیت‌های شناسایی شده در شرایط بالینی کاملاً با متابولیت‌های موجود در شرایط آزمایشگاهی هم‌پوشانی ندارند.

سایر بیماری‌های عفونی: منطقی است که تجزیه و تحلیل تنفس برای بررسی عفونت های تنفسی استفاده شود چرا که در این بیماری‌ها دستگاه تنفس محل تقابل میزبان و پاتوژن است. با این‌حال، آلوئول‌های ریه محل فیزیولوژیک تبادل گاز بین میزبان و دنیای بیرون است. ترکیبات فرار تولید شده در هر نقطه از بدن احتمالاً در جریان خون گردش می‌کنند و وارد هوای بازدمی می‌شوند. به همین دلیل، VOC های تنفسی می‌توانند انعکاسی از شرایط فیزیولوژیکی کل بدن، از جمله عفونت در قسمت‌های دورتر از ریه‌ها نیز باشند.

هلیکوباکتر پیلوری: هلیکوباکتر پیلوری یک پاتوژن باکتریایی مهم و رایج در جهان است که تقریباً ۵۰٪ از جمعیت جهان را آلوده می‌کند. در حالیکه عفونت‌ها ممکن است خفیف یا بدون علامت باشند، موارد مزمن می تواند منجر به سوء هاضمه یا حتی سرطان معده شود. در حالیکه تشخیص برای جلوگیری از عوارض طولانی مدت مهم است، استاندارد طلایی برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری آندوسکوپی همراه با بیوپسی و بررسی هیستوپاتولوژیک است که تا حد زیادی در مناطق کم درآمد و متوسط در سراسر جهان غیرممکن است. در سال ۱۹۹۶، سازمان غذا و دارو آزمایش تنفسی با اوره ^{13}C (UBT) را برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری تایید کرد. فرض این تست افزایش قابل تشخیص فعالیت آنزیم اوره‌آز است که در غیاب عفونت کم است. اوره‌آز باکتریایی اوره خوراکی را به $^{13}CO2$ نشان‌دار تبدیل می‌کند که از طریق تنفس از بدن دفع می‌شود. این آزمایش در مدیریت بالینی عفونت مشکوک هلیکوباکتر پیلوری و هم‌چنین در نظارت بر پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی مفید است. حساسیت و ویژگی این تست بیش از ۹۰ درصد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

است. با توجه به نیاز به تجهیزات و زیرساخت‌های تخصصی برای مدیریت مواد رادیواکتیو، هنوز کاربرد جهانی UBT محدود است. با این‌حال، UBT بسیاری از مزایای وعده داده شده برای یک تست مبتنی بر تنفس را، به‌ویژه در مقایسه با بیوپسی، دارد. از مزایای آن می توان ماهیت غیرتهاجمی آزمایش و کاهش خطای نمونه‌گیری را بیان کرد (۲۵،۲۶). تست‌های تنفسی مشابه شامل تست تنفس هیدروژنی (HBT) است که با هدف تعیین کمیت باکتری‌های تولیدکننده هیدروژن که در روده بزرگ زندگی می‌کنند، ایجاد شده است. یک کاربرد استفاده از HBT در تشخیص رشد بیش از حد باکتری در روده کوچک (SIBO) است (۲۷).

آپاندیسیت حاد: مطالعه ۵۳ نمونه تنفسی تفاوت قابل‌توجهی را در غلظت استون، ایزوپروپانول، پروپانول، اسید بوتیریک و برخی ترکیبات ناشناس در بیماران مبتلا به آپاندیسیت حاد ثابت شده در مقایسه با بیماران بدون آپاندیسیت نشان داد (۲۸).

مالاریا: پلاسمودیوم فالسیپاروم، عامل ایجاد مالاریا در انسان، همچنان یک نگرانی برای سلامت جهانی است، به ویژه برای نوزادان و کودکان خردسال که به‌طور منحصربه‌فردی مستعد ابتلا به بیماری‌های جدی و مرگ هستند. آزمایشات تشخیصی سریع بر اساس تشخیص پروتئین HRP2 انگل برای کنترل مالاریا دگرگون کننده بوده است، اما نتایج مثبت کاذب بالا دارد. علاوه بر این، سویه‌هایی از پلاسمودیوم فالسیپاروم ظهور و گسترش یافته‌اند که دیگر HRP2 تولید نمی‌کنند. سازمان بهداشت جهانی روش‌های جدید تشخیص مالاریا را یک اولویت کلیدی بهداشت جهانی اعلام کرده است (۱). گلبول‌های قرمز آلوده به پلاسمودیوم فالسیپاروم، ترپن‌های شبه-گیاهی α-پینن و لیمونن را آزاد می‌کنند که احتمالاً از آپیکوپلاست انگل، یک اندامک غیر معمول با منشأ مشابه با کلروپلاست، منشأ می‌گیرند (۲۹). عفونت مالاریا با حضور مواد فراری مانند متیل آندکان، دی متیل دکان، تری متیل هگزان، نونآنال، ایزوپرن و تری‌دکان در هوای بازدمی مرتبط است (۳۰). حتی نونانال ساطع شده از پوست پاهای افراد آلوده به پلاسمودیوم افزایش یافته بود (۳۱). تراکم انگل، مرحله انگل، سن یا وضعیت ایمنی میزبان ممکن است طیفی از تغییرات فیزیولوژیکی را در بدن انسان ایجاد کند که در مشخصات هوای بازدمی مشخص می شود. به‌طوری که ترکیبات فرار موجود در هوای بازدمی اطفال آلوده به پلاسمودیوم فالسیپاروم متفاوت از بزرگسالان است (۳۰). مطالعات بیشتر می‌تواند بر تشخیص گونه‌های خاص تمرکز کند، و به راهنمایی درمان ضد مالاریا کمک کند، و این تکنیک همچنین می‌تواند ابزار موثری برای ارزیابی پاکسازی عفونت باشد (۴).

لشمانیوز پوستی: در مطالعه‌ای در تانزانیا شناسایی ترکیبات فرار ۲،۲،۴-تری متیل پنتان، ۴-متیل-۲-اتیل-۱-پنتانول، متیل وینیل کتون، نونان، ۲،۳،۵- تری متیل هگزان، هیدروکسی-۲،۴،۶-تری متیل-۵-(۳- متیل-۲ بوتنیل) سیکلوهگزیل متیل استات، اکتان، ۳-اتیل-۳-متیل هپتان، و ۲- متیل-۶-متیلن-اکتا-۱،۷-دی ان-۳-اول در هوای بازدمی با کرماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی توانست با حساسیت ۹۶ درصد و اختصاصیت ۱۰۰ درصد مبتلایان به لشمانیوز پوستی را تشخیص دهد (۳۲).

اکینوکوزیوس: بررسی وجود ۱-تری دکن و ۱۳-دوکوزنوئیک اسید در هوای تنفسی برای تشخیص اکینوکوزیوس کیستیک (کیست هیداتید) و هگزادکان، هپتادکان، ایکوزان، ۱۱-(پنتا-۳-ایل) هنیکوزان، تتراتری آکونات، ۲-متیل اکتا کوزان، هنتری آکونات برای تشخیص اکینوکوزیوس آلوئولی پیشنهاد شده است. همچنین این روش می‌تواند دو فرم مختلف اکینوکوزیوس را از هم تفریق کند (۳۳).

نتیجه‌گیری

هوای بازدمی به عنوان یک استراتژی جذاب و غیرتهاجمی برای بررسی تغییرات متابولیک در طول سلامت و بیماری مطرح شده است. امروزه ابزارهای تحلیلی مدرن (به عنوان مثال، GC-MS و کروماتوگرافی گازی-IMS) به آسانی و با تکرارپذیری بالا مقادیر کم آنالیت‌ها را در نفس تشخیص می‌دهند و کشف نشان‌گرهای زیستی را تسهیل می‌کنند. اما چالش‌های زیادی پیش از رواج تجزیه و تحلیل تنفس برای

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

استفاده بالینی باقی است. این چالش‌ها شامل استانداردسازی نمونه‌گیری تنفس، روش‌های تحلیلی، تجزیه و تحلیل داده‌ها، و هم‌چنین اعتبارسنجی نشان‌گرهای کاندید در جمعیت‌های مختلف و متنوع با استفاده از کنترل‌های بالینی مناسب است. مطالعات کمی تاکنون به منشا شیمیایی و بیولوژیکی مجموعه پیچیده VOCهای موجود در نفس انسان، که بسیاری از آن‌ها محصولات جانبی شناخته شده متابولیسم انسانی نیستند، پرداخته است. برخی از این VOC های تنفسی از متابولیسم ثانویه میکروبی ناشی می‌شوند. بسیاری دیگر از VOCهای تنفسی، به‌ویژه آنهایی که در طول عفونت ویروسی به وفور افزایش می‌یابند، احتمالاً از پاسخ میزبان ناشی می‌شوند. زیرا ویروس‌ها متابولیسم خاص خود را ندارند، در عوض از ماشین‌های متابولیک سلول میزبان برای تکثیر و انتشار استفاده می‌کنند. درک منشاء سلولی و شیمیایی مواد فرار تنفسی مرتبط با حالات بیماری، ابزار مهمی برای پیش‌بینی اختصاصیت یک نشان‌گر زیستی برای یک بیماری خاص خواهد بود. در نهایت، با پیشرفت تشخیص مبتنی بر نفس، محققین باید به اعتبارسنجی عملکرد نشانگرهای زیستی در کل جمعیت بیمار هدف ادامه دهند. علی‌رغم اهمیت عفونت‌ها برای سلامت کودک و پاسخ‌های ایمونولوژیک بالینی متمایز به عفونت در کودکان در مقایسه با بزرگسالان، در مطالعات نشان‌گرهای زیستی تنفسی عفونت کمتر به کودکان توجه می‌شود. گنجاندن جمعیت‌های کودکان در مطالعات کشف نشان‌گر زیستی و اعتبارسنجی برای توسعه تشخیص‌های مبتنی بر تنفس با کاربرد گسترده ضروری است.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

References:

1-Berna AZ, Odom John AR. ***Breath Metabolites to Diagnose Infection***. Clin Chem 2022; 68(1): 43-51.

2-Sharma A, Kumar R, Varadwaj P. ***Smelling the Disease: Diagnostic Potential of Breath Analysis.*** Mol Diagn Ther 2023; 27(3): 321-47.

3-Drabińska N, Flynn C, Ratcliffe N, Belluomo I, Myridakis A, Gould O, et al. ***A Literature Survey of All Volatiles from Healthy Human Breath and Bodily Fluids: The Human Volatilome***. J Breath Res 2021; 15(3): 034001.

4-Ghosh C, Leon A, Koshy S, Aloum O, Al-Jabawi Y, Ismail N, et al. ***Breath-Based Diagnosis of Infectious Diseases: A Review of the Current Landscape***. Clin lab Med 2021; 41(2): 185-202.

5-Issitt T, Wiggins L, Veysey M, Sweeney ST, Brackenbury WJ, Redeker K. ***Volatile Compounds in Human Breath: Critical Review and Meta-Analysis***. J Breath Res 2022; 16(2): 024001.

6-Beck E, Fan J, Hendrickson K, Kumar S, Shively R, Kramp W, Villanueva J, Jernigan D, Klimov A, Chen LM, Donis R. ***Evaluation of 11 Commercially Available Rapid Influenza Diagnostic Tests-United States, 2011-2012***. MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report 2012; 61(43): 873-76.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

7- Traxler S, Barkowsky G, Saß R, Klemenz A-C, Patenge N, Kreikemeyer B, et al. ***Volatile Scents of Influenza a and S. Pyogenes (Co-) Infected Cells.*** Sci Rep 2019; 9(1): 18894.

8- Purcaro G, Rees CA, Wieland-Alter WF, Schneider MJ, Wang X, Stefanuto P-H, et al. ***Volatile Fingerprinting of Human Respiratory Viruses from Cell Culture***. J Breath Research 2018; 12(2): 026015.

9-Phillips M, Cataneo RN, Chaturvedi A, Danaher PJ, Devadiga A, Legendre DA, et al. ***Effect of Influenza Vaccination on Oxidative Stress Products in Breath***. J Breath Res 2010; 4(2): 026001.

10- Mashir A, Paschke K, Van Duin D, Shrestha N, Laskowski D, Storer M, et al. ***Effect of the Influenza a (H1N1) Live Attenuated Intranasal Vaccine on Nitric Oxide (FENO) and Other Volatiles in Exhaled Breath.*** J Breath Res 2011; 5(3): 037107.

11- Traxler S, Bischoff A-C, Saß R, Trefz P, Gierschner P, Brock B, et al. ***VOC Breath Profile in Spontaneously Breathing Awake Swine during Influenza A Infection.*** Sci Rep 2018; 8(1): 14857.

12- Wu Z, McGoogan JM. ***Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention***. JAMA 2020; 323(13): 1239-42.

13-Ruszkiewicz DM, Sanders D, O'Brien R, Hempel F, Reed MJ, Riepe AC, et al. ***Diagnosis of COVID-19 by Analysis of Breath with Gas Chromatography-Ion Mobility Spectrometry-A Feasibility Study.*** EClinicalMedicine 2020; 29: 100609.

14-Berna AZ, Akaho EH, Harris RM, Congdon M, Korn E, Neher S, et al. ***Reproducible Breath Metabolite Changes In Children With SARS-Cov-2 Infection.*** ACS Infectious Dis 2021; 7(9): 2596-603.

15-Grassin-Delyle S, Roquencourt C, Moine P, Saffroy G, Carn S, Heming N, et al. ***Metabolomics of Exhaled Breath in Critically Ill COVID-19 Patients: A Pilot Study***. EBioMedicine 2021;63: 103154.

16-de Vries R, Vigeveno RM, Mulder S, Farzan N, Vintges DR, Goeman JJ, et al. ***Ruling out SARS-Cov ۲-Infection Using Exhaled Breath Analysis by Electronic Nose in a Public Health Setting***. MedRxiv 2021: 2021.02. 14.21251712.

17-Bagcchi S. ***WHO's Global Tuberculosis Report 2022***. The Lancet Microbe 2023; 4(1): e20.

18-Phillips M, Cataneo RN, Condos R, Erickson GAR, Greenberg J, La Bombardi V, et al. ***Volatile Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis in the Breath***. Tuberculosis 2007; 87(1): 44-52.

19-Phillips M, Basa-Dalay V, Bothamley G, Cataneo RN, Lam PK, Natividad MPR, et al. ***Breath Biomarkers of Active Pulmonary Tuberculosis***. Tuberculosis 2010; 90(2): 145-51.

20-Bobak CA, Kang L, Workman L, Bateman L, Khan MS, Prins M, et al. ***Breath Can Discriminate Tuberculosis from Other Lower Respiratory Illness in Children.*** Sci Rep 2021; 11(1): 2704.

21-Scott-Thomas AJ, Syhre M, Pattemore PK, Epton M, Laing R, Pearson J, et al. ***2-Aminoacetophenone as a Potential Breath Biomarker for Pseudomonas Aeruginosa in the Cystic Fibrosis Lung.*** BMC Pulm Med 2010; 10: 56.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

22-Shestivska V, Nemec A, Dřevínek P ,Sovová K, Dryahina K, Španěl P. ***Quantification of Methyl Thiocyanate in the Headspace of Pseudomonas Aeruginosa Cultures and in the Breath of Cystic Fibrosis Patients by Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry***. Rapid Commun Mass Spectrom 2011; 25(17): 2459-67

23-Chambers ST, Syhre M, Murdoch DR, McCartin F, Epton MJ. ***Detection of 2-Pentylfuran in the Breath of Patients with Aspergillus Fumigatus***. Med Mycol 2009; 47(5): 468-76.

24-Koo S, Thomas HR, Daniels SD, Lynch RC, Fortier SM, Shea MM, et al. ***A Breath Fungal Secondary Metabolite Signature To Diagnose Invasive Aspergillosis***. Clin Infect Dis 2014; 59(12): 1733-40.

25-Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. ***Accuracy of Urea Breath Test in Helicobacter Pylori Infection: Meta-Analysis***. World J Gastroenterol 2015; 21(4): 1305-14.

26-Pham YL, Beauchamp J. ***Breath Biomarkers in Diagnostic Applications.*** Molecules 2021; 26(18): 5514.

27-Nichols BL, Baker RD, Baker SS. ***Overview of Breath Testing in Clinical Practice in North America***. JPGN Reports 2021; 2(1): e027.

28-Andrews B, Das P, Denzer W, Ritchie G, Peverall R, Hamade A, et al. ***Breath Testing for Intra-Abdominal Infection: Appendicitis, A Preliminary Study.*** J Breath Res 2020; 15(1): 016002.

29-Kelly M, Su CY, Schaber C, Crowley JR, Hsu FF, Carlson JR, et al. ***Malaria Parasites Produce Volatile Mosquito Attractants.*** MBio 2015; 6(2): e00235-15.

30-Schaber CL, Katta N, Bollinger LB, Mwale M, Mlotha-Mitole R, Trehan I, et al. ***Breathprinting Reveals Malaria-Associated Biomarkers and Mosquito Attractants.*** J Infect Dis 2018; 217(10): 1553-60.

31-Robinson A, Busula AO, Voets MA, Beshir KB, Caulfield JC, Powers SJ, et al. ***Plasmodium-Associated Changes in Human Odor Attract Mosquitoes.*** Proceedings of the National Academy of Sciences 2018; 115(18): E4209-E18.

32-Welearegay TG, Diouani MF, Österlund L, Ionescu F, Belgacem K, Smadhi H, et al. ***Ligand-Capped Ultrapure Metal Nanoparticle Sensors for the Detection of Cutaneous Leishmaniasis Disease in Exhaled Breath.*** ACS Sens 2018; 3(12): 2532-40.

33- Welearegay TG, Diouani MF, Österlund L, Borys S, Khaled S, Smadhi H, et al. ***Diagnosis of Human Echinococcosis Via Exhaled Breath Analysis: A Promise for Rapid Diagnosis of Infectious Diseases Caused by Helminths***. J Infect Dis 2019; 219(1): 101-9

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 32| NO 9 | Nov 2024
Received: 6 July 2024
Accepted: 20 Oct 2024

Use of Respiratory Volatile Organic Compounds in the Diagnosis of Infections

Mehdi Basaki[*1]

Review Article

Introduction: Infectious diseases continue to significantly affect global human health. Conducting infection diagnostic tests can be difficult due to limited resources, time limitations, or the inadequacy of current diagnostic techniques. There is a growing interest in developing diagnostic methods through the analysis of exhaled air, as breath sampling is non-invasive, safe, and convenient. Volatile organic compounds (VOCs) present in exhaled air provide insights into the metabolic and biophysical processes associated with various diseases. This review highlights recent advancements in breath-based diagnosis for respiratory infections, including those caused by the influenza virus, SARS-CoV-2, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, and Aspergillus fumigatus. Furthermore, this review also examines the contemporary viewpoint on diagnosing two significant infections: Helicobacter pylori and malaria.

Conclusion: Certain volatile organic compounds (VOCs) linked to respiratory conditions are specifically and often associated with multiple infectious diseases, indicating that breath analysis could be a valuable approach for creating diagnostic tools. However, existing challenges encompass the absence of standardized protocols for collecting and analyzing breath samples, as well as a deficiency in validation studies. Additional research is essential to broaden the use of breath analysis in clinical practice.

Keywords: Volatile organic compounds, Respiratory infection, Viral infection, Bacterial infection, Parasitic infection, Fungal infection.

Citation: Basaki M. **Use of Respiratory Volatile Organic Compounds in the Diagnosis of Infections.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(9): 8191-8200.

[1]Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09380984783**, email:** m.basaki@tabrizu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-11-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i9.17090]

CC BY-NC 4.0