

## ارتباط نتایج تست متاکولین با علایم تنفسی: بررسی ۱۴۶ بیمار

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۲۴

### چکیده

ام البنین پاک‌نژاد<sup>۱</sup>

سیده امینه حجتی<sup>۲\*</sup>

مرضیه پازوکی<sup>۳</sup>

۱- گروه ریه، بیمارستان شریعتی تهران

۲- گروه داخلی، بیمارستان شریعتی تهران

۳- گروه ریه بیمارستان سینا تهران

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، بیمارستان شریعتی

تلفن: ۰۲۱-۸۴۹۰۱۰۰۰

email: amineh\_hojati@yahoo.com

کلمات کلیدی: تست متاکولین، آسم، علایم تنفسی.

### مقدمه

بدون این‌که تشخیص و یا درمان مناسبی دریافت کنند. در این‌گونه موارد انجام تست‌های تحریکی برای تشخیص انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی ضروری به‌نظر می‌رسد. برای انجام تست‌های تحریکی می‌توان از هیستامین، متاکولین، هیپرونتیلیاسیون در مواجهه با سرما و یا فعالیت فیزیکی استفاده کرد.<sup>۵-۷</sup> در این میان استفاده از متاکولین بهترین روش جهت تشخیص آسم در صورت نرمال بودن اسپرومتری می‌باشد متاکولین یک منقبض‌کننده راه‌های هوایی است که آنالوگ پاراسمپاتیک و یک مشتق صنایع نورتراستیمیل استیل کولین می‌باشد در مقایسه با استیل کولین این دارو به‌میزان قابل توجهی آهسته‌تر توسط استیل کولین استراز هیدرولیز می‌شود و از آنجا که در برابر کولین استرازهای غیر اختصاصی نیز مقاوم است و هیدرولیز نمی‌شود تأثیر آن طولانی‌تر است اما اثر آن را می‌توان با

آسم (Asthma) یک بیماری تهدیدکننده حیات است که می‌تواند با اسپاسم و انسداد راه‌های هوایی سبب مرگ شود. آمارها از ژاپن نشان می‌دهد که آسم سبب ۵,۱۰۰,۰۰۰ مرگ در سال می‌شود که این بسیار بیشتر از آمارهای ارایه شده از غرب می‌باشد.<sup>۱</sup> جهت تشخیص آسم در کنار علایم بالینی نظیر خس‌خس سینه، تنگی نفس حمله‌ای، سرفه مزمن و یا سرفه به‌دنبال تماس با هوای سرد و یا به‌دنبال فعالیت وجود معیار اسپرومتری نیز لازم می‌باشد که به‌صورت افزایش ۱۲٪ و یا ۲۰۰ ml در FEV1 و یا FVC به‌دنبال مصرف دو پاف (Puff) آگونیست بتا۲درنژیک می‌باشد.<sup>۲-۵</sup> با این حال در تعدادی از بیماران در کنار علایم بالینی آسم معیار اسپرومتری لازم جهت تشخیص وجود ندارد و این بیماران از مجموعه علایم بالینی مزمن رنج می‌برند

کامپانی متافارم کانادا) استفاده شود. ابتدا یک اسپرومتری (Jeager ویراست ۴/۶) پایه از بیمار به عمل می‌آید و در صورتی که FEV1 بیشتر از ۶۰٪ مقدار مورد انتظار بود، اسپرومتری مجدد با محلول کنترل نرمال سالین و سپس محلول رقیق‌کننده متاکولین که در روش ما بنزیل الکل بود انجام می‌شد. بعد از انجام مراحل فوق در صورتی که افت FEV1 کمتر از ۲۰٪ بود تست وارد مرحله بعدی می‌شد و تنفس مداوم دو دقیقه‌ای با غلظت‌های دو برابر شونده متاکولین (۰/۰۳، ۰/۰۶، ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۶) انجام می‌شد. بعد از تنفس دو دقیقه‌ای هر غلظت فوق از بیمار اسپرومتری به عمل می‌آید و در صورتی که در هر یک از مراحل افت FEV1 بیشتر از ۲۰٪ بود تست متوقف می‌شد. در صورتی که افت FEV1 کمتر از ۲۰٪ بود، تست بعد از استنشاق غلظت ۱۶mg/ml متوقف شده و اسپرومتری به عمل می‌آید علائم حیاتی بیمار ثبت می‌شد غلظتی از متاکولین که سبب ۲۰٪ کاهش FEV1 می‌گردد به‌عنوان دوز تحریکی یا ۲۰pc در نظر گرفته می‌شد. ۲۰pc کمتر از چهار، مثبت و بیشتر از شانزده، منفی و بین ۱۶-۴ مرزی تلقی شده و ۲۰pc کم از ۱mg/ml نشان‌دهنده تحریک‌پذیری شدید راه‌های هوایی می‌باشد که در این مطالعه عدد زیر ۱۶ مثبت در نظر گرفته شده است. تست مثبت در کنار علائم بالینی که قویاً آسم را مطرح می‌کند. این آزمون با محلول متاکولین هیدروکلراید (پروکولین) که توسط FDA تأیید شده است انجام می‌گرفت و از بنزیل الکل نیز به‌عنوان رقیق‌کننده استفاده می‌شد. در این مطالعه تمام بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه و فاقد معیارهای خروج از مطالعه به‌ترتیب تحت بررسی قرار گرفتند تا حجم نمونه تکمیل گردد. برای تعیین حجم نمونه به توجه به آن‌که نتایج مثبت تست متاکولین در بیماران مشکوک به آسم در مطالعات مختلف در حد ۰/۲ اعلام شده و دقت مطالعه برابر با ۰/۰۷ در نظر گرفته شده است، حداقل حجم نمونه ۱۲۵ نفر تعیین شد که با توجه به احتمال ریزش افراد تحت مطالعه، ۱۰٪ به حجم نمونه اضافه شد. از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ برای آنالیز داده‌ها استفاده به عمل آمد. مقایسه میانگین‌ها در متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Student's t-test و ارتباط میان متغیرهای کیفی با آزمون  $\chi^2$  بررسی شد. برای بررسی مستقل بودن ارتباط متغیرها با نتیجه تست متاکولین از آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده شد. مقادیر  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

آتروپین و یا سایر آنتی‌کولینرژیک‌های مشابه کاهش داد و یا از بین برد. وجود تست منفی متاکولین آسم را با ارزش اخباری بالای ۹۰٪ رد می‌کند ولی تست مثبت در افرادی که علائم آسم دارند ارزش تشخیصی دارد (در غلظت کمتر از یک ارزش اخباری مثبت ۹۸-۹۰٪ و در غلظت ۴-۱ ارزش اخباری مثبت حدود ۷۰٪ دارد).<sup>۹</sup> با توجه به آن‌که مطالعات زیادی در خصوص رابطه نتایج آزمون متاکولین و علائم تنفسی مشکوک به آسم در جمعیت ایرانی صورت نگرفته است، مطالعه حاضر برای بررسی نتایج آزمون متاکولین در بیماران دچار علائم تنفسی مشکوک به آسم طراحی و اجرا شده است. همچنین از آنجا که تست متاکولین در تمام مناطق کشور در دسترس نیست، نتایج این مطالعه می‌تواند در انتخاب صحیح بیماران جهت انجام تست و یا درمان بیماران کمک‌کننده باشد.

## روش بررسی

این مطالعه نوعی مطالعه مقطعی (Cross sectional) است که در بخش اسپرومتری بیمارستان شریعتی تهران در سال ۱۳۸۷ انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه عبارت بودند از بیماران دارای علائم بیماری‌های تنفسی نظیر سرفه مزمن، خس‌خس سینه، تنگی نفس که در معاینه بالینی نرمال بوده و اسپرومتری پایه نرمال داشتند. بیماران ذیل از مطالعه خارج شدند:

بیماران دارای کتراندیکاسیون نسبی یا مطلق انجام تست متاکولین شامل بیماران دارای FEV1 کمتر از ۶۰٪ یا کمتر از یک لیتر، بیماران باردار، مادران شیرده، بیماران دارای سابقه حمله قلبی یا مغزی در سه ماه گذشته، بیماران دارای فشار خون کنترل‌نشده  $BP > 200/100$  mmHg، بیماران مصرف‌کننده مهارکننده کولین استراز (در میاستنی گراو)، مبتلایان به آنوریسم آئورت شناخته شده.

برای اجرای مطالعه ابتدا بیماران تحت معاینه بالینی قرار گرفته و پس از اطمینان از نرمال بودن معاینه و گرافی قفسه‌سینه، روش اجرای تست و خطرات احتمالی آن برای بیماران توضیح داده می‌شد و در صورت رضایت بیماران تست متاکولین در مورد آن‌ها اجرا می‌شد. روش مورد عمل در این مطالعه براساس راهنمای American Thoracic Society (ATS) بوده است که توصیه نموده است از تنفس مداوم دو دقیقه‌ای در ۱۰ غلظت دو برابر شونده از متاکولین (متاکولین هیدروکلراید با نام تجاری پروکولین ساخت

**یافته‌ها**

جدول ۱- فراوانی و نسبت شدت تحریک‌پذیری مجاری هوایی

میزان PC20	فراوانی	نسبت (%)	درصد تجمعی
کمتر از ۱ mg/dl	۲۱	۳۴/۴	۳۴/۵
۱-۴ mg/dl	۲۴	۳۹/۳	۷۳/۸
۵-۱۶ mg/dl	۱۶	۲۶/۲	۱۰۰
مجموع	۶۱	۱۰۰	

PC20: غلظتی از متاکولین که سبب ۲۰٪ کاهش FEV1 می‌گردد

نتایج حاصل از داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد ۱۴۶ بیمار وارد مطالعه شده‌اند که ۵۹ بیمار (۴۰/۴٪) مونث و ۸۷ بیمار (۵۹/۶٪) مذکر بودند. میانگین سن بیماران تحت مطالعه ۳۳/۸±۱۳/۸ سال بوده است. ۸۳ بیمار (۵۶/۸٪) سابقه آلرژی داشته‌اند و در ۲۸ بیمار (۱۹/۲٪) سابقه خانوادگی آسم داشتند بررسی نتایج تست

جدول ۲- رابطه علایم بالینی بیماران با نتایج تست متاکولین

علامت یا سابقه بالینی	تست متاکولین منفی	تست متاکولین مثبت	p*	ارزش اخباری منفی	ارزش اخباری مثبت
تنگی نفس کوششی	ندارد	۲۴ (۳۸/۱٪)	۰/۳۷۰	(۶۱/۹٪)	(۴۵/۶٪)
خس خس سینه	ندارد	۲۲ (۲۴/۷٪)	<۰/۰۰۱	(۷۵/۳٪)	(۷۱/۱٪)
سرفه به‌دنبال تماس با هوای سرد	ندارد	۳۳ (۴۱/۳٪)	۰/۷۸۳	(۵۸/۸٪)	(۴۳/۵٪)
سرفه به‌دنبال تماس با مواد خاص	ندارد	۳۱ (۴۵/۶٪)	۰/۴۴۳	(۵۴/۴٪)	(۳۹/۲٪)
سرفه به‌دنبال فعالیت	ندارد	۳۷ (۴۲٪)	۰/۹۴۹	(۵۸٪)	(۴۲/۶٪)
سرفه بیش از هشت هفته	ندارد	۴۷ (۴۱/۲٪)	۰/۶۱۸	(۵۸/۸٪)	(۴۶/۴٪)
تنگی نفس حمله‌ای حاد	ندارد	۴۴ (۳۹/۳٪)	۰/۱۶۷	(۶۰/۷٪)	(۵۳/۳٪)
تنگی نفس کوششی و خس خس سینه	ندارد	۳۷ (۳۲/۷٪)	<۰/۰۰۱	(۶۷/۳٪)	(۷۲/۷٪)
تنگی نفس کوششی و سرفه	ندارد	۵۳ (۴۱/۷٪)	۰/۹۷۵	(۵۸/۳٪)	(۴۲/۱٪)
سرفه به‌دنبال فعالیت و تماس با هوای سرد و تماس با مواد خاص	ندارد	۴۹ (۴۹/۵٪)	۰/۵۱۲	(۵۰/۵٪)	(۴۴٪)
خس خس و سابقه آسم	ندارد	۴۹ (۳۸٪)	۰/۰۱۰	(۶۲٪)	(۷۰٪)
سابقه خانوادگی آسم	ندارد	۴۳ (۳۹/۴٪)	۰/۱۷۷	(۶۰/۶٪)	(۵۳/۳٪)
سابقه آلرژی	ندارد	۱۷ (۳۰/۴٪)	۰/۰۲۶	(۶۹/۶٪)	(۴۹/۴٪)
تنگی نفس کوششی و سابقه آلرژی	ندارد	۵۰ (۴۰٪)	۰/۲۸۷	(۶۰٪)	(۵۲/۴٪)

\* آزمون آماری مورد استفاده % بود، مقادیر p<۰/۰۵ معنی‌دار بود.

گرفت. در این تحقیق مقطعی که بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به سرفه مزمن انجام شده بود ۵۲ نفر (۵۵/۴٪) مبتلا به ازدیاد پاسخ‌دهی راه‌های هوایی بوده و در ۴۱ نفر (۴۴/۶٪) تست منفی داشتند. در این مطالعه مثبت شدن آزمون متاکولین تنها با حس‌خس سینه ارتباط آماری معنی‌داری داشت.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Matsumoto بر روی ۱۱۳ بیمار مبتلا به آسم کلاسیک و آسم همراه با سرفه، دیده شد افرادی که مبتلا به آسم همراه با سرفه بودند در پاسخ به تست متاکولین کمتر دچار افزایش تحریک‌پذیری مجاری هوایی می‌شدند و علت ایجاد این حالت به نظر می‌رسد ناشی از مکانیسم متفاوت آسم ناشی از سرفه باشد.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Derakhshan در بیمارستان امام‌خیمینی تهران بر روی ۸۱ بیمار، نتیجه بررسی نشان داد بین سابقه آلرژی و نتیجه مثبت تست متاکولین ارتباط معنی‌داری وجود دارد و شانس وجود آلرژی در افرادی که تست مثبت داشتند ۳/۳۱ برابر افرادی بود که تست منفی داشتند.<sup>۱۲</sup>

همچنین در مطالعه Waked بر روی ۱۳۴ بیمار، نشان داده شد که بین تنگی‌نفس و حس‌خس سینه با نتایج تست متاکولین ارتباط مستقیم وجود دارد.<sup>۳</sup> از مجموع نتایج این مطالعه می‌توان استنباط نمود که با توجه به عدم وجود رابطه بین اکثر علائم بالینی و نتایج تست متاکولین نمی‌توان از علائم بالینی بدون استفاده از تست متاکولین، جهت تشخیص و درمان آسم استفاده کرد و با توجه به این‌که هیچ‌کدام از علائم دارای ارزش اخباری منفی بالا نمی‌باشد نمی‌توان بر اساس علائم بالینی بیمار را از انجام تست متاکولین معاف کرد. در این خصوص باید توجه نمود که بیماران دچار علامت حس‌خس سینه مناسب‌ترین بیماران برای تست متاکولین هستند و وجود حس‌خس سینه با ارزش اخباری مثبت ۷۱٪ می‌تواند احتمال وجود آسم را پیشگویی کند و عدم وجود آن با ارزش اخباری منفی ۷۵٪ می‌تواند احتمال وجود آسم را رد کند. همچنین احتمال تست مثبت در بیماران زیر ۳۰ سال که با سابقه آلرژی و شکایت حس‌خس سینه مراجعه کرده بودند نسبت به افرادی که این علائم را نداشتند ۶/۷ برابر بود و وجود این سه علامت در کنار هم با ارزش اخباری ۷۶٪ که معادل تست متاکولین مثبت در حد ۴-۱ mg/dl می‌باشد و در صورت عدم دسترسی به متاکولین می‌توان درمان آسم را جهت بیمار شروع کرد و این یافته می‌تواند کمک بزرگی به درمان بیمارانی بکند که دسترسی به مراکز درمانی پیشرفته ندارند.

متاکولین حاکی از آن است که ۶۱ نفر (۴۱/۸٪) تست مثبت و ۸۵ نفر (۵۸/۲٪) تست منفی داشتند. فراوانی و نسبت شدت تحریک‌پذیری مجاری هوایی در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد ۲۷ بیمار از ۵۹ بیمار مونث (۴۵/۸٪) و ۳۴ بیمار از ۸۷ بیمار مذکر (۳۹/۱٪) تست متاکولین مثبت داشته‌اند. مقایسه این نسبت‌ها تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ( $p=0/460$ ). در جدول ۲ رابطه علائم بالینی بیماران با تست متاکولین مقایسه شده است. همان‌طور که از جدول فوق بر می‌آید بین حس‌خس سینه و سابقه آلرژی با نتیجه مثبت تست متاکولین رابطه آماری معنی‌داری وجود دارد. به‌منظور ارتباط سن بیماران با تست متاکولین میانگین سن بیماران در بیماران دارای تست مثبت و منفی متاکولین مقایسه شد که به ترتیب برابر با  $30/1 \pm 13/7$  و  $36/4 \pm 13/7$  سال بوده است. مقایسه این مقادیر تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p=0/007$ ). ۷۴ نفر (۵۰/۷٪) از بیماران سن بیش از ۳۰ و ۷۲ نفر (۴۹/۳٪) دارای سن ۳۰ سال و کمتر بودند. تست مثبت در بیماران بیش از ۳۰ سال  $32/4$ ٪ و در بیماران ۳۰ سال و کمتر  $51/4$ ٪ بود که تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $CI\ 95\%: 1/06-2/36$ ).  $Odds\ ratio= 1/548$  ( $p=0/020$ ).

به‌منظور بررسی رابطه مستقل متغیرهای مورد بررسی با نتایج تست متاکولین با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک مشخص گردید که میان سن و حس‌خس سینه و آلرژی با نتیجه تست متاکولین رابطه آماری معنی‌دار و مستقلی وجود دارد و Odds ratio نتیجه تست و حس‌خس سینه برابر با  $7/717$  ( $CI\ 95\%: 3/85-11/6$ ) و با سابقه آلرژی برابر با  $2/23$  با  $CI\ 95\%: 1/52-3/89$  می‌باشد.

## بحث

به لحاظ بالینی یافته‌ها نشان داده است که تست متاکولین با تنگی‌نفس، سرفه به‌دنبال تماس با هوای سرد، سرفه به‌دنبال تماس با مواد خاص، سرفه به‌دنبال فعالیت، سرفه بیش از هشت هفته و تنگی‌نفس حمله‌ای حاد رابطه معنی‌داری نداشته است. در این میان حس‌خس سینه ارتباط معنی‌داری را با تست متاکولین مثبت نشان داده است. در مطالعه Masjedi، موارد مثبت حاصل از انجام تست متاکولین و عوامل مرتبط در مبتلایان به سرفه مزمن مراجعه‌کننده به بیمارستان مسیح دانشوری تهران در طی سال‌های ۱۳۷۷ و ۱۳۷۸ مورد بررسی قرار

## References

1. Naeemi Hosseini F. A comparative study of two educational methods on anxiety and quality of life in asthmatic patients in Shiraz, southern Iran. *IRCMJ* 2007;9(3):150-3.
2. Emad A, Emad Y. Comparison of bronchial responsiveness to ultrasonically nebulized distilled water (UNDW), methacholine, and ultrasonically nebulized distilled cold water (UDCW) in patients with sulfur mustard gas-induced asthma. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(5):565-70.
3. Waked M, Salameh P, Attoue R, Khoury N, Bahous J. Methacholine challenge test: correlation with symptoms and atopy. *J Med Liban* 2003;51(2):74-9.
4. Vicgi PG. Standardization of lung function test. *Eurespire J* 2005;26:948-68.
5. Wang J, Mochizuki H, Muramatsu R, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Evaluation of bronchial hyperresponsiveness by monitoring of transcutaneous oxygen tension and arterial oxygen saturation during methacholine challenge in asthmatic children. *J Asthma* 2006;43(2):145-9.
6. Enright P. The diagnosis of asthma in older patients. *Exp Lung Res* 2005;31 Suppl 1:15-21.
7. Lundbäck B, Stjernberg N, Rosenhall L, Lindström M, Jönsson E, Andersson S. Methacholine reactivity and asthma. Report from the Northern Sweden Obstructive Lung Disease Project. *Allergy* 1993;48(2):117-24.
8. Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):292-3.
9. Liu SF, Lin MC, Chang HW. Relationship of allergic degree and PC20 level in adults with positive methacholine challenge test. *Respiration* 2005;72(6):612-6.
10. Masjedi MR. Evaluation of positive cases of methacholine test and its associated factors in the patients with chronic cough referred to Masih daneshvari hospital during 1998-1999. *Res J Researcher*;7(9):53-8.
11. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: a cross-sectional study. *Cough* 2009;5:3.
12. Derakhshan GR. Evaluation of methacholine challenge test result in chronic cough patients referring to clinic of pulmonary disease. *Acta Med Iran* 2009;74(3):175-80.

## The association between methacholine challenge test and respiratory symptoms: a study on 146 patients

Received: July 31, 2010 Accepted: September 15, 2010

### Abstract

Omalbanin Paknejad MD.<sup>1</sup>  
S Amineh Hojjati MD.<sup>2\*</sup>  
Marzieh Pazoki MD.<sup>3</sup>

1- Department of Pulmonology,  
Shariati Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Internal Medicine,  
Shariati Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Internal Medicine,  
Sina Hospital, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** Asthma is a life-threatening disease that can cause death due to bronchospasm. In addition to clinical symptoms such as wheezing, acute paroxysmal dyspnea, chronic cough after exposure to cold air or cough after exercise, spirometry is also necessary for the diagnosis of asthma. The association between respiratory symptoms and a positive methacholine challenge test (MCT) is still controversial. The aim of this study was to determine the association between methacholine test results and respiratory symptoms and allergy.

**Methods:** One hundred and forty-six patients with respiratory symptoms and normal baseline pulmonary function tests were enrolled in this cross-sectional study. The participants were divided into two groups according to their positive or negative response to MCT. The association between MCT and the clinical symptoms and allergy was later evaluated statistically.

**Results:** Out of 146 participants of the study 59 (40.4%) were female and 87 (59.6%) were male. The mean age of the participants was 33.8±13.8 years. Sixty-one patients (41.8%) had positive results for the test. There was an association between a history of allergy, wheezing and age with positive MCT results. The other clinical signs had no association with the test.

**Conclusion:** Methacholine challenge test is the best diagnostic test for ruling out asthma in patients with normal pulmonary function tests in whom we cannot definitely rule out asthma based solely on clinical symptoms. Nevertheless, in adults with a history of allergy, wheezing and also in patients below 30, the probability for a positive MCT is high.

**Keywords:** Asthma, methacholine challenge test, respiratory symptoms, spirometry.

\* Corresponding author: Dept. of  
Respiratory Diseases, Shariati Hospital,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-84901000  
email: amineh\_hojjati@yahoo.com