

## بررسی ارزش بالینی نسبت $FEF_{25-75}/FVC$ در مقایسه با تست متاکولین در شناسایی موارد افزایش پاسخدهی برونش

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۲۴

### چکیده

ام‌البنین پاک‌نژاد<sup>۱</sup>  
خاطره امیری<sup>۲\*</sup>  
مرضیه پازوکی<sup>۱</sup>

۱- گروه بیماری‌های ریوی  
۲- گروه داخلی

بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

**زمینه و هدف:** از آن جا که افزایش پاسخدهی مجاری هوایی (BHR) Bronchial Hyperresponsiveness به عنوان یک ریسک فاکتور برای آسم و کاهش عملکرد ریه شناخته شده است تلاش‌ها به تشخیص افزایش پاسخدهی مجاری هوایی معطوف شده است. هدف این مطالعه اندازه‌گیری ارتباط بین قطر مجاری هوایی در رابطه با سائز ریه (که با نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  مشخص می‌شود) با افزایش پاسخدهی مجاری هوایی (که با تست متاکولین تشخیص داده می‌شود) می‌باشد تا در صورت امکان یک حد تمایز برای نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  با تست‌های متاکولین مثبت به دست آورده شود. **روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی نتایج تست متاکولین (MCT) و  $FEF_{25-75}/FVC$  در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال‌های ۱۳۸۸، ۱۳۸۹ در ۱۳۸۸ بیمار سرپایی مشکوک به آسم بررسی شد. تعداد افراد تحت مطالعه ۳۷۶ نفر با سن بین ۷-۷۳ سال شامل ۱۹۰٪ (۵۰/۵) مرد و ۱۸۶٪ (۴۹/۵) زن با اسپیرومتري‌های نرمال یا دویپولو (یعنی نرمال نبوده و معیارهای اسم را هم ندارد) بود. MCT مثبت با  $PC20 \leq 4 \text{mg/ml}$  (مقداری از متاکولین که باعث افت ۲۰ درصدی در FEV1 شود) مشخص می‌شد و ارزش  $FEF_{25-75}/FVC$  برای تشخیص BHR در مقایسه با MCT (به عنوان استاندارد طلایی) با استفاده از حساسیت و ویژگی تعیین می‌شد. **یافته‌ها:** در ۱۹۱٪ (۵۰/۸) بیمار نتیجه تست متاکولین مثبت و در ۱۸۵ بیمار (۴۹/۲) منفی بود. میانگین  $FEF_{25-75}/FVC$  در موارد تست متاکولین مثبت ( $PC20 \leq 4 \text{mg/ml}$ )  $0.86 \pm 0.27$  و در موارد تست متاکولین منفی  $PC20 \geq 16 \text{mg/ml}$   $0.91 \pm 0.28$  بود ( $p=0.070$ ). در تمام بیماران حساسیت و ویژگی  $FEF_{25-75}/FVC$  برای پیش‌بینی نتایج تست متاکولین براساس حد تمایز ۰/۸۵ به ترتیب ۵۷/۱٪ و ۶۰/۲٪ بود و در بیماران دارای سابقه آلرژی براساس حد تمایز یک به ترتیب ۸۷/۵٪ و ۷۰/۷٪ به دست آمد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد شاخص  $FEF_{25-75}/FVC$  برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین در بیماران انتخابی دارای آلرژی مفید باشد.

**کلمات کلیدی:** تست متاکولین،  $FEF_{25-75}/FVC$ ، اسپیرومتري.

\* نویسنده مسئول: تهران، کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی  
تلفن: ۰۹۱۲-۳۶۳۲۴۹۹  
email: kh\_amiri@razi.tums.ac.ir

### مقدمه

ریوی درگیر کننده مجاری هوایی و انسداد دهنده این مجاری است، لیکن در طبقه‌بندی رایج بیماری‌های مذکور عدم توافق قابل توجهی وجود دارد.<sup>۱</sup> امروزه بیماری‌های انسدادی مزمن راه هوایی به دو دسته آسم و COPD طبقه‌بندی می‌شود که COPD خود شامل برونشیت مزمن و آمفیزم است. با این حال همپوشانی بسیاری در این بیماری‌ها وجود دارد.<sup>۲،۳</sup> علاوه بر این، در تعدادی از مراجعین به درمانگاه‌های داخلی علایم تبییک بیماری آسم وجود ندارد و برای افتراق آسم از سایر بیماری‌های گروه COPD و تشخیص آسم در

بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) از جمله شایع‌ترین علت مراجعه بیماران به پزشکان و شایع‌ترین بیماری ریوی است که توسط پزشکان مورد بررسی و درمان قرار می‌گیرد. COPD مجموعه‌ای از بیماری‌ها را در بر می‌گیرد که به لحاظ پاتوفیزیولوژیک با محدود شدن جریان هوا، اختلال عملکرد موکوسیلیاری التهاب و تغییر در ساختار جریان هوا مشخص می‌گردد.<sup>۱-۳</sup> با وجود آن‌که COPD به مفهوم بیماری‌های

برای بررسی ارزش تشخیصی  $FEF_{25-75}/FVC$  در مقایسه با تست متاکولین در شناسایی پاسخ‌دهی برونششال Bronchial Hyperresponsiveness (BHR) در بیماران دچار علائم تنفسی و مشکوک به آسم طراحی و اجرا شده است.

### روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی در سال ۱۳۸۸ و در درمانگاه بیماری‌های تنفسی بیمارستان شریعتی انجام شده است. جمعیت تحت مطالعه عبارت بوده است از بیمارانی که به دلیل علائم تنفسی، مشکوک به آسم بوده‌اند ولی در اسپرومتری تشخیص داده نشده‌اند. به همین دلیل بیماران جهت انجام تست متاکولین ارجاع می‌شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: داشتن یکی از علائم بیماری تنفسی نظیر سرفه مزمن، خس‌خس سینه، تنگی نفس، معاینه بالینی نرمال و اسپرومتری نرمال. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بود از:  $FEV_1 < 70\%$ ، حمله قلبی یا استروک در سه ماهه اخیر، هیپرتانسیون غیرقابل کنترل (فشارخون سیستولی بالاتر از ۲۰۰ و دیاستولی بالاتر از  $100\text{mmHg}$ )، آنوریسم شناخته شده آئورت، حاملگی، استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز مثلاً در میاستنی گراو، ابتلا به ریفلاکس مری به معده، ابتلا به سینوزیت، ابتلا به عفونت تنفسی جدید در هشت هفته اخیر، ابتلا به برونشیت و داشتن کتراتندیکاسیون برای انجام تست متاکولین. در این مطالعه تمام بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه به ترتیب وارد مطالعه شدند تا حجم نمونه محاسبه شده تکمیل گردید. لذا از روش Consequential برای انتخاب نمونه‌ها استفاده شده است. با توجه به نتایج مطالعات قبلی که همبستگی میان  $FEF_{25-75}/FVC$  با برابر با  $0/35$  بوده است و با در نظر گرفتن حد پایین  $0/95$  با فاصله اطمینان بیش از  $0/25$  حجم نمونه مورد نیاز ۳۳۵ بیمار محاسبه شد. ابتدا معاینه فیزیکی صورت می‌گرفت و پس از اطمینان از نرمال بودن معاینه و گرافی قفسه سینه و عدم وجود شرح حال ریفلاکس و ترشح پشت حلق برگه پرسشنامه جهت آن‌ها پر می‌شد. ابتدا تمام بیماران تحت اسپرومتری قرار می‌گرفتند و نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  مشخص می‌گردید. سپس تست متاکولین در خصوص بیماران انجام شده و موارد مثبت ثبت می‌گردید. قبل از انجام تست متاکولین برخی شرایط لحاظ می‌گردد و نیز موارد ممنوعیت مطلق و نسبی انجام تست مورد توجه قرار می‌گرفت. همچنین به بیماران

بیمارانی که علائم تبیینک ندارد استفاده از روش‌هایی غیر از اسپرومتری، نظیر تست برونکودیلاتور و تست متاکولین پیشنهاد شده است.<sup>۸،۹</sup> آسم بیماری است که با انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی مشخص می‌شود.<sup>۱۰</sup> در کنار علائم بالینی نظیر خس‌خس سینه، تنگی نفس حمله‌ای، سرفه مزمن و یا سرفه به دنبال تماس با هوای سرد و یا مواد آلرژن و یا به دنبال فعالیت) وجود معیار اسپرومتری برای تشخیص آسم لازم می‌باشد که به صورت افزایش  $12\%$  یا  $200\text{ml}$  در  $FEV_1$  و یا FVC به دنبال مصرف دو پاف آگونیست بتاآدرنرژیک می‌باشد.<sup>۱۱-۱۴</sup> با این حال در تعدادی از بیماران در کنار علائم بالینی آسم معیار اسپرومتری لازم جهت تشخیص وجود ندارد و این بیماران از مجموعه علائم بالینی مزمن رنج می‌برند بدون اینکه تشخیص و یا درمان مناسبی دریافت کنند. در این گونه موارد انجام تست‌های تحریکی برای تشخیص انسداد برگشت‌پذیر مجاری هوایی ضروری به نظر می‌رسد.<sup>۱۵-۱۶</sup> در این میان استفاده از متاکولین بهترین روش جهت تشخیص آسم در صورت نرمال بودن اسپرومتری می‌باشد.<sup>۱۷</sup> با وجود آنکه تست متاکولین به عنوان یک روش تشخیص برای بیماری آسم محسوب می‌شود، دارای محدودیت‌های اجرایی است که مهمترین محدودیت آن عدم گستردگی آن در کلینیک‌ها و مراکز تشخیصی و درمانی است درحالی که اسپرومتری دارای گستردگی بسیاری بوده و در اغلب مناطق کشور قابل دسترسی است. محدودیت دیگر این تست وجود کتراتندیکاسیون‌هایی است که انجام آن را در تعداد قابل توجهی از بیماران محدود می‌سازد. به همین دلایل محققان و پزشکان در پی یافتن روش‌های تشخیص دیگری هستند که بتواند با حساسیت و دقت بالایی بیماری آسم را تشخیص دهد و مبتنی بر شواهد پاراکلینیکی مستدل باشد. اندکس‌های اسپرومتری از جمله مواردی هستند که مورد توجه محققان قرار گرفته است ولی هنگامی می‌توان از این اندکس‌ها برای تشخیص بیماری آسم استفاده کرد که ارتباط آنها با تست‌های دقیق‌تر نظیر متاکولین ارزیابی شده و حساسیت و ویژگی آن تعیین شده باشد. از جمله این اندکس‌ها می‌توان به نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  اشاره کرد که اندکس مناسبی جهت تعیین سبب مجاری هوایی شناخته شده است.<sup>۱۸-۲۱</sup> از آنجا که مطالعات زیادی در خصوص ارتباط نتایج  $FEF_{25-75}/FVC$  با نتایج آزمون متاکولین در جمعیت ایرانی که دارای علائم و نشانه‌های تنفسی هستند صورت نگرفته است، مطالعه حاضر

مطرح می‌کند، ارزشمند تلقی می‌گردد زیرا شرایطی همچون رینیت آلرژیک و COPD، CHF می‌تواند به صورت کاذب تست را مثبت گرداند. اما وجود تست منفی با ارزش اخباری بالای ۹۰٪ آسم را رد می‌کند. این آزمون با محلول متاکولین هیدروکلراید (پروکولین) که توسط FDA تأیید شده است انجام می‌گردد و از بنزیل الکل نیز به عنوان رقیق کننده استفاده می‌شود. در تمام طول تست پزشک شرایط بیمار را ارزیابی می‌کند و در صورتی که بیمار دچار تنگی نفس یا خس خس سینه و یا هر مشکلی که سبب مختل شدن علائم حیاتی بیمار می‌شود اقدامات لازم صورت می‌گیرد، تست متاکولین با استفاده از دستگاه PARI provocation test II ساخت کشور آلمان و اسپرومتری توسط دستگاه Jaeger masterscope ویراست ۴/۶ ساخت کشور آلمان انجام شد. به منظور نمایش داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای نمایش داده‌های کیفی از فراوانی و نسبت استفاده شده است. مقایسه نسبت‌ها با استفاده از آزمون  $\chi^2$  و مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون Student's t-test انجام شده است. ارزش نسبت FEF<sub>25-75</sub>/FVC برای ارزیابی نتیجه تست متاکولین با حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تعیین گردید. حد آماری معنی‌دار در این مطالعه  $p < 0.05$  بوده و نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ می‌باشد.

### یافته‌ها

نتایج حاصل از داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد ۳۷۶ بیمار شامل ۱۸۶ نفر (۴۹/۵٪) مونث و ۱۹۰ بیمار (۵۰/۵٪) مذکر وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران  $36/2 \pm 13/8$  سال با دامنه هفت الی ۷۳ سال بود. به لحاظ وضعیت مصرف سیگار ۲۰ بیمار (۵/۳٪) سیگاری و ۳۵۶ بیمار (۹۴/۷٪) غیر سیگاری بودند. در ۵۷ بیمار (۱۵/۲٪) علائم آلرژی در جاری تنفسی وجود داشت و در ۳۱۹ بیمار (۸۴/۸٪) این علائم منفی بود. در بیماران تست مطالعه ما میانگین شاخص FEF<sub>27-75</sub> برابر با  $3/18 \pm 1/23$ ، میانگین FVC برابر با  $3/8 \pm 1/9$  و میانگین FEF<sub>25-75</sub>/FVC برابر با  $0/88 \pm 0/27$  بوده است. یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که تست متاکولین در ۱۹۱ بیمار (۵۰/۸٪) مثبت و در ۱۸۵ بیمار (۴۹/۲٪) منفی بود. یافته‌ها نشان می‌دهند که میانگین FEF<sub>25-75</sub>/FVC در بیماران دارای تست متاکولین منفی  $0/91 \pm 0/28$  و در بیماران دارای تست متاکولین مثبت  $0/86 \pm 0/27$

توصیه می‌شد که مصرف آگونسیت‌های بتاآدرنرژیک کوتاه اثر را از هشت ساعت قبل، کورتون خوراکی را از ۱۲ ساعت قبل، برونکودیلاتور طولانی اثر را از ۴۸ ساعت قبل، تنوفیلین و بتاآگونسیت خوراکی را از ۲۴ ساعت قبل، آنتی‌هیستامین را از سه روز قبل و مصرف کرومولین سدیم را از هشت ساعت قبل قطع نمایند و در روز انجام تست از مصرف قهوه، چای، نوشابه و شکلات خودداری نمایند. بیماران حداقل از سه ساعت قبل سیگار نباید مصرف کنند و نیز حداقل در سه هفته اخیر با آنتی‌ژن‌های محیطی حساس‌کننده‌های شغلی و عفونت‌های تنفسی مواجه نشده باشند. قبل از شروع تست عوارض و خطرات آن برای بیمار توضیح داده می‌شود رضایت‌نامه آگاهانه توسط بیمار تکمیل و امضا می‌شود. در روش مورد عمل در این مطالعه که براساس راهنمای American Thoracic Society (ATS) بود، از تنفس مداوم دو دقیقه‌ای در ۱۰ غلظت دو برابر شونده از متاکولین استفاده می‌شود. ابتدا یک اسپرومتری پایه از بیمار به عمل می‌آید و در صورتی که FEV<sub>1</sub> 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 می‌شود. بعد از انجام مراحل فوق در صورتی که افت FEV<sub>1</sub> 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 می‌شود. بعد از تنفس دو دقیقه‌ای هر غلظت فوق از بیمار اسپرومتری به عمل می‌آید و در صورتی که در هر یک از مراحل افت FEV<sub>1</sub> بیشتر از ۲۰٪ بود تست متوقف می‌شود. در صورتی که افت FEV<sub>1</sub> کمتر از ۲۰٪ بود، تست بعد از استنشاق غلظت ۱۶mg/ml متوقف شده و اسپرومتری به عمل می‌آید علائم حیاتی بیمار ثبت می‌گردد و ۱۵ دقیقه بعد مجدداً اسپرومتری تکرار می‌شود. غلظتی از متاکولین که سبب ۲۰٪ کاهش FEV<sub>1</sub> می‌گردد به عنوان دوز تحریکی یا PC<sub>20</sub> در نظر گرفته می‌شود در روش ما که براساس معیارهای ATS می‌باشد PC<sub>20</sub> کمتر و مساوی ۴mg/ml مثبت تلقی می‌گردد و در صورتی که بیشتر از ۱۶mg/ml باشد منفی و مقادیر بین ۴-۱۶mg/ml به عنوان Border line تلقی می‌گردد. مقادیر PC<sub>20</sub> ۴-۱ به عنوان تحریک‌پذیر و مقادیر کمتر از ۱mg/ml نشان دهنده تحریک‌پذیری شدید راه‌های هوایی می‌باشد. تست مثبت در کنار علائم بالینی که به طور جدی آسم را

به نحوی که ضریب همبستگی آنها برابر با  $0/209$  - می‌باشد (پیرسون و  $p=0/004$ ) همچنین در موارد تست متاکولین مثبت نیز میان سن و  $FEF_{25-75}/FVC$  رابطه معنی‌داری دیده شده است به گونه‌ای که ضریب همبستگی آنها برابر با  $0/236$  - بوده است (پیرسون،  $p=0/001$ ) به منظور بررسی رابطه سن تمام بیماران با  $FEF_{25-75}/FVC$  همبستگی میان این دو بررسی شد که نشان داد ضریب همبستگی برابر با  $0/256$  - می‌باشد ( $p<0/001$ ).

در جدول شماره ۲ مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب نتیجه تست متاکولین بر حسب مصرف سیگار و داشتن و نداشتن سابقه آلرژی نشأت داده شده است. در جدول ۳ حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برحسب مقادیر مختلف حد تمایز  $FEF_{25-75}/FVC$  برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین ارائه شده است. نمودار ROC برای نشان دادن ارزش  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب مقادیر مختلف حد تمایز، برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین در نمودار ۱ ارائه شده است. نمودار ROC برای نشان دادن ارزش  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب مقادیر مختلف حد تمایز، برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین در بیماران آلرژیک در نمودار ۲ ارائه شده است.

بوده است. مقایسه این نسبت‌ها حاکی از تفاوت آماری نزدیک به حد معنی‌دار است ( $p=0/070$ ) (نمودار ۱). یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که میانگین سنی بیماران دارای تست متاکولین مثبت  $34/7 \pm 13/7$  سال و در بیماران دارای تست متاکولین منفی  $37/8 \pm 13/6$  سال بوده است مقایسه این مقادیر تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p=0/029$ ) (نمودار ۲). براساس نتایج به دست آمده در این مطالعه از مجموع ۱۸۶ بیمار مونث ۱۰۰ بیمار دارای تست متاکولین مثبت و ۸۶ بیمار ( $46/2\%$ ) دارای تست متاکولین منفی بودند. از مجموع ۱۹۰ بیمار مذکر ۹۱ بیمار ( $47/9\%$ ) دارای تست متاکولین مثبت و ۹۹ بیمار ( $52/1\%$ ) دارای تست متاکولین منفی بودند. مقایسه نسبت‌های مذکور به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p=0/255$ ). در جدول ۱ مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب جنسیت بیماران نشان داده شده است. مندرجات این جدول نشان می‌دهد که در جنس مونث رابطه نزدیک به حد معنی‌داری میان  $FEF_{25-75}/FVC$  با تست متاکولین وجود دارد ولی در جنس مذکر این ارتباط دیده نمی‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهند که در موارد تست متاکولین منفی میان سن و  $FEF_{25-75}/FVC$  رابطه معنی‌داری وجود دارد

جدول-۱: مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب نتیجه تست متاکولین به تفکیک جنسیت

جنسیت	نتیجه تست متاکولین	تعداد	میانگین (SD±)	p <sup>*</sup>
مونث	منفی	۸۶ (۴۶٪)	۰/۹۷±۰/۳۲	۰/۰۶۳
	مثبت	۱۰۰ (۵۴٪)	۰/۸۴±۰/۲۲	
مذکر	منفی	۹۹ (۵۲٪)	۰/۸۶±۰/۲۳	۰/۳۸۰
	مثبت	۹۱ (۴۸٪)	۰/۸۳±۰/۲۵	
مجموع	منفی	۱۸۵ (۴۹٪)	۰/۹۱±۰/۲۸	۰/۰۷۰
	مثبت	۱۹۱ (۵۱٪)	۰/۸۶±۰/۲۷	

از آزمون آماری t-test استفاده شده است و مقادیر  $p<0/05$  از نظر آماری نشان‌گر اختلاف معنی‌دار است.

جدول-۲: مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  برحسب نتیجه تست متاکولین بر حسب مصرف سیگار و سابقه آلرژی

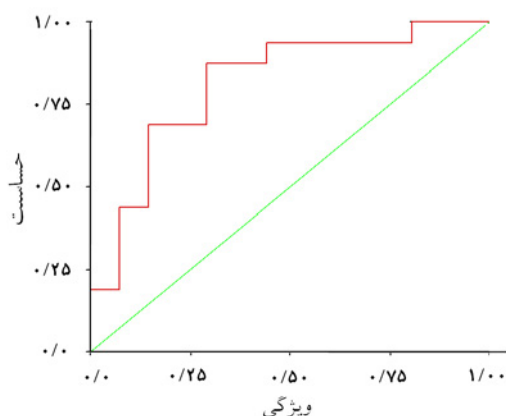
گروه تحت مطالعه	نتیجه تست متاکولین	تعداد	میانگین (SD±)	p <sup>*</sup>
سیگار مصرف می‌کند	منفی	۹ (۴۵٪)	۰/۸۸±۰/۱۱	۰/۸۷۸
	مثبت	۱۱ (۵۵٪)	۰/۸۶±۰/۲۶	
سیگار مصرف نمی‌کند	منفی	۱۷۶ (۴۹٪)	۰/۹۱±۰/۲۸	۰/۰۷۱
	مثبت	۱۸۰ (۵۱٪)	۰/۸۶±۰/۲۷	
آلرژی دارد	منفی	۴۱ (۷۲٪)	۱/۰۳±۰/۲۱	<0/001
	مثبت	۱۶ (۲۸٪)	۰/۷۹±۰/۰۸	
آلرژی ندارد	منفی	۱۴۴ (۴۵٪)	۰/۸۸±۰/۲۹	۰/۷۱۷
	مثبت	۱۷۵ (۵۵٪)	۰/۸۷±۰/۲۴	

از آزمون آماری t-test استفاده شده است و مقادیر  $p<0/05$  از نظر آماری نشان‌گر اختلاف معنی‌دار است.

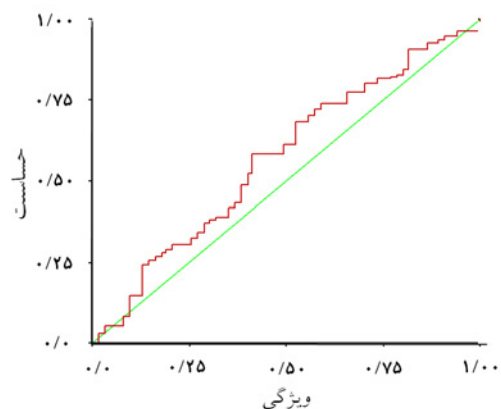
جدول-۳: حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی FEF25-75/FVC برحسب مقادیر مختلف حد تمایز، برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین

Cut off	نتیجه FEF25-75/FVC	متاکولین منفی	متاکولین مثبت	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	P*
۰/۸	<۰/۸۰	۱۱۷	۱۰۸	۰/۴۳/۴	۰/۶۳/۲	۰/۵۴/۹	۰/۵۲	۰/۰۰۴
۰/۸۵	<۰/۸۵	۶۸	۸۳	۰/۵۷/۱	۰/۶۰/۲	۰/۵۸/۹	۰/۵۷/۱	۰/۰۰۱
۰/۹	<۰/۹۰	۹۱	۷۶	۰/۶۰/۲	۰/۵۰/۸	۰/۵۵/۸	۰/۵۵/۳	۰/۰۱۴
۰/۹۵	<۰/۹۵	۸۸	۶۵	۰/۶۵/۹	۰/۴۷/۶	۰/۵۶/۵	۰/۵۷/۵	۰/۰۱۰
۱	<۱	۷۶	۵۳	۰/۷۲/۲	۰/۴۱/۱	۰/۵۵/۸	۰/۵۸/۹	۰/۰۰۲
۱/۰۵	<۱/۰۵	۴۹	۳۸	۰/۸۰/۱	۰/۲۶/۵	۰/۵۲/۹	۰/۵۶/۳	۰/۰۴۸
	≤۱/۰۵	۱۳۶	۱۵۳					

از آزمون آماری t-test استفاده شده است و مقادیر  $p < 0.05$  از نظر آماری نشان‌گر اختلاف معنی‌دار است.



نمودار-۲: منحنی ROC برای نشان دادن ارزش FEF25-75/FVC برحسب مقادیر مختلف حد تمایز، برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین در بیماران آلرژیک



نمودار-۱: منحنی ROC برای نشان دادن ارزش FEF25-75/FVC برحسب مقادیر مختلف حد تمایز، برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین در بیماران آلرژیک

## بحث

بیمار (۰/۵۰/۸) نتیجه تست مثبت و در ۱۸۵ بیمار (۰/۴۹/۲) نتیجه منفی است که از این لحاظ نسبت بیماران کم و بیش مشابه بوده است. بخش اندکی از بیماران تحت مطالعه سیگاری بودند (۰/۵/۳) و نسبت قابل توجهی دارای علایم آلرژی در مجاری تنفسی بودند (۰/۱۵/۲). یافته‌های مطالعه ما نشان داده است که نسبت FEF25-75/FVC در بیماران دارای تست متاکولین منفی نسبت به بیماران دارای تست متاکولین مثبت بیشتر بوده است اگرچه این فزونی به لحاظ آماری نزدیک به حد معنی‌دار بوده است ولی به لحاظ بالینی حایز اهمیت

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که اغلب بیماران در دهه‌های سوم و چهارم زندگی خود قرار داشتند و ارجحیت با بیماران بالغ و جوان بوده است. این یافته نشان می‌دهد که تعمیم نتایج این مطالعه به سایر جمعیت‌ها با در نظر گرفتن تفاوت‌های سنی ممکن می‌باشد و تعمیم آن به گروه‌های سنی کودکان و بیماران مسن باید با احتیاط صورت گیرد. نسبت جنسی بیماران نیز حاکی از برابری جنس مونث و مذکر داشت. بررسی نتایج تست متاکولین حاکی از آن است که در ۱۹۱

معنی داری داشته است. از آنجا که فاکتورهای آناتومیک موثر بر روی سائز مجاری هوایی و تفاوت‌های ارثی باریک شدن مجاری هوایی را تحت تاثیر قرار می‌دهند<sup>۲۰</sup> شاید تفاوت‌های نژادی و بین فردی مسئول پاسخ‌دهی بیشتر افراد آلرژیک در این مطالعه باشد که با مطالعات قبلی هم‌خوانی ندارد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میان حساسیت و ویژگی  $FEF_{25-75}/FVC$  برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین رابطه معکوسی وجود دارد به گونه‌ای که با تغییر حد تمایز  $FEF_{25-75}/FVC$  (Cut off point) به سمت مقادیر بالا، حساسیت افزایش و ویژگی کاهش می‌یابد و با تغییر حد تمایز به سمت مقادیر پایین حساسیت کاهش و ویژگی افزایش می‌یابد. با این حال در حد تمایز  $0/85$  بیشترین مقدار سطح زیر منحنی ROC را شاهد هستیم و امکان پیش‌بینی نزدیک به  $60\%$  موارد تست متاکولین با استفاده از نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  وجود دارد. در این حد تمایز حساسیت و ویژگی  $FEF_{25-75}/FVC$  به ترتیب  $57\%$  و  $60\%$  است که مقادیر بالایی نمی‌باشد. لیکن به بیماران دچار آلرژی بیشترین سطح زیر منحنی مربوط به حد تمایز یک است که می‌تواند در حدود  $74\%$  موارد تست متاکولین را به درستی پیش‌بینی نماید. در این حد تمایز حساسیت  $87/5\%$  و ویژگی  $70/7\%$  به دست آمده است که مقادیر قابل توجهی است. یافته‌های ما نشان می‌دهد که نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  شاخص مناسبی برای پیش‌بینی نتیجه آزمون متاکولین و تمام بیماران نیست. در بیماران با سابقه آلرژی تنفسی، می‌توان با دقت نسبتاً بالایی از این نسبت برای پیش‌بینی نتیجه تست متاکولین استفاده کرد.

است و نشان می‌دهد که در بیماران دارای پاسخ‌دهی برونشیاال مقادیر پایینی از  $FEF_{25-75}/FVC$  را می‌توان انتظار داشت که با مطالعات قبلی انجام شده هم‌خوانی دارد. یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که میانگین سن بیماران دارای تست متاکولین مثبت به طور معنی‌داری از سن بیماران دارای تست متاکولین منفی کمتر بوده است که نشان می‌دهد میان سن پایین با تست متاکولین مثبت رابطه معنی‌داری دیده می‌شود. این یافته حاکی از آن است که بیماران جوان‌تر دارای مجاری تنفسی با پاسخ‌دهی بیشتری در مقایسه با بیماران مسن‌تر هستند. چرا که حساسیت مجاری هوایی تحت تاثیر عضلات صاف و تون‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد.<sup>۲۲</sup> لیکن تفاوتی میان جنس مونث و مذکر از نظر نتیجه تست متاکولین و پاسخ‌دهی برونشیاال وجود ندارد هرچند که به لحاظ مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  تفاوتی نزدیک به حد معنی‌دار دیده شده است به گونه‌ای که در بیماران مونث مقادیر  $FEF_{25-75}/FVC$  بیشتر از بیماران مذکر بوده است. که با نتیجه مطالعه Mead که دال بر نسبت کوچک‌تر سائز مجاری هوایی در زنان نسبت به مردان بود هم‌خوانی دارد.<sup>۲۳</sup> یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که میان سن بیماران با  $FEF_{25-75}/FVC$  چه در بیماران دارای تست متاکولین مثبت و چه در بیماران دارای تست متاکولین منفی، رابطه آماری معنی‌دار ولی معکوس دیده می‌شود. یعنی هرچه سن بیماران بیشتر بوده است،  $FEF_{25-75}/FVC$  کاهش یافته است. یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که در میان بیماران آلرژیک صرف نظر از سیگاری بودن یا نبودن نسبت  $FEF_{25-75}/FVC$  با نتیجه تست متاکولین رابطه

## References

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.
2. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1304-9.
3. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-24.
4. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):967-75.
5. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med* 2003;65(6):963-70.
6. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317(21):1309-14.
7. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S95-9.
8. Dunn WF, Nelson SB, Hubmayr RD. Oxygen-induced hypercarbia in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):526-30.
9. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47-55.

10. Popa V. American Thoracic Society guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):292-3.
11. 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.
12. 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.
13. Vicgi PG. Standarization of lung function test. *Eurespire J* 2005;26:948-68.
14. 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.
15. Enright P. The diagnosis of asthma in older patients. *Exp Lung Res* 2005;31 Suppl 1:15-21.
16. 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.
17. 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.
18. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.
19. Lombardi C, Gani F, Landi M, Boner A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical and therapeutic aspects of allergic asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(6):453-7.
20. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF25-75/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness. The normative aging study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1574-9.
21. Urrutia I, Capelastegui A, Quintana JM, Muniozguren N, Payo F, Martínez Moratalla J, et al. Association between the forced midexpiratory flow/forced vital capacity ratio and bronchial hyperresponsiveness. *Arch Bronconeumol* 2004;40(9):397-402.
22. Parker AL, Abu-Hijleh M, McCool FD. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine. *Chest* 2003;124(1):63-9.
23. Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ, Wohl ME, Mead J. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J Appl Physiol* 1987;63(5):2042-7.

## Correlation between FEF<sub>25-75</sub>/FVC ratio and methacholin challenge test in diagnosis of bronchial hyperresponsiveness

Received: June 30, 2010 Accepted: September 15, 2010

### Abstract

Omolbanin Paknezhad MD.<sup>1</sup>  
Khatereh Amiri MD.<sup>2\*</sup>  
Marzieh Pazooki MD.<sup>1</sup>

1- Department of Internal Medicine,  
Pulmonary Diseases Branch,  
Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

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

**Background:** Because bronchial hyper responsiveness (BHR) has been shown to be a risk factor for asthma and lung function decline, interest has focused on diagnosing BHR. The aim of our study was to measure the association between airway caliber relative to lung size expressed as the ratio between forced expiratory flow, mid expiratory phase, divided by forced vital capacity (FEF<sub>25-75</sub>/FVC) and BHR measured by methacholine challenge test (MCT) to obtain a cutoff for this ratio and positive MCT.

**Methods:** We carried out a cross-sectional study on general Iranian population in 376 subjects aged 7-73 years who were referred to Shariati hospital in Tehran, Iran in an outpatient setting. There were 190 male (50.5%) and 186 female (49.5%) subjects. They had chronic respiratory symptoms such as cough and dyspnea. The physical examination was normal. Baseline spirometry was normal or equivocal. MCT was done for all subjects over a two year period (2009- 2010). Positive MCT was defined by PC 20<sub>≤</sub>4mg/ml.

**Results:** The methacholine challenge test was positive in 191 (50.8%) and negative in 185 (49.2%) patients. The mean of FEF<sub>25-75</sub>/FVC in positive MCT was 0.86±0.27 Vs. 0.91±0.28 in the negative ones (p=0.070). The sensitivity and specificity of FEF<sub>25-75</sub>/FVC for prediction of MCT results were 57.1% and 60.2% based on cutoff point of 0.85 in all patients, and 87.5% and 70.7% based on cut off point of 1 in allergic patients, respectively.

**Conclusion:** The FEF<sub>25-75</sub>/FVC appears to be a useful predictive ratio in allergic patients but not in general population.

**Keywords:** Methacholine challenge test, FEF<sub>25-75</sub>/FVC, spirometry.

\*Corresponding author: Shariati  
Hospital, North Karegar Ave., Tehran,  
Iran.  
Tel: +98- 912-3632499  
email: kh\_amiri@razi.tums.ac