

## اصیل

# بررسی ارتباط بین نیتریک اکسید بازدمی (FeNO)، حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه (FEV1) و امتیاز آزمون کنترل آسم (ACT) در بیماران مبتلا به آسم

الناز عزتی<sup>۱</sup>، کیوان گوهری‌مقدم<sup>۲</sup>، رسول علیان‌نژاد<sup>۳</sup>، مهناز پژمان‌ثانی<sup>۴\*</sup>، مرجان اخوان<sup>۱</sup>

۱. گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. گروه بیماری‌های تنفسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. بخش ریه و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: mpsani@sina.tums.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** هدف اصلی مدیریت آسم، دستیابی و حفظ کنترل بالینی بیماری است. در بیماران مبتلا به آسم، وجود عوامل مختلف تأثیرگذار در کنترل بیماری، اهمیت نظارت بر پاسخ به درمان را با اقداماتی غیر از معیارهای بالینی نشان می‌دهد. شاخص‌های عملکرد ریوی مانند حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه (FEV1) و نیتریک اکسید بازدمی (FeNO) می‌توانند در ارزیابی شدت و کنترل آسم نقش داشته باشند. آزمون کنترل آسم (ACT) نیز یک ابزار معتبر برای ارزیابی سطح کنترل بیماری در این بیماران می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی وضعیت کنترل بیماران مبتلا به آسم براساس نمره ACT، نتایج اسپیرومتری، و سطح FeNO و همچنین بررسی ارتباط میان این شاخص‌ها انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه مقطعی بر روی بیماران بزرگسال مبتلا به آسم مراجعه‌کننده به بخش اسپیرومتری بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام شد. پرسشنامه آزمون کنترل آسم، توسط بیماران تکمیل شد و براساس معیارهای پیشنهادشده توسط ابتکار جهانی برای آسم (GINA)، شرکت‌کنندگان به ۳ گروه خوب کنترل‌شده، نیمه کنترل‌شده، و کنترل‌نشده تقسیم شدند. سپس تمامی بیماران تحت اسپیرومتری قرار گرفتند و سطح نیتریک اکسید بازدمی اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** این مطالعه شامل ۹۲ بیمار مبتلا به آسم (۵۲ زن و ۴۰ مرد) بود که براساس سطح کنترل آسم به سه گروه تقسیم شدند: کنترل‌نشده (n=۳۸)، کنترل نسبی (n=۲۷)، و کاملاً کنترل‌شده (n=۲۷). میانگین سنی شرکت‌کنندگان  $46/18 \pm 14/58$  سال بود و تفاوت معناداری بین گروه‌ها از نظر سن، جنسیت، مصرف منظم دارو، سابقه آتوپیا، سابقه خانوادگی آسم، وضعیت مصرف سیگار، و استفاده از کورتیکواستروئیدها مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). بیماران با آسم کنترل‌شده به‌طور قابل‌توجهی مقادیر FEV1 بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها داشتند ( $P=0/025$ )، درحالی‌که تفاوت معناداری در حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه به‌ظرفیت حیاتی اجباری (EFV1/FVC) مشاهده نشد ( $P=0/141$ ). سطح FeNO در بیماران با آسم کنترل‌نشده به‌طور قابل‌توجهی بالاتر از سایر گروه‌ها بود ( $P=0/026$ ) و همچنین در مردان نسبت به زنان بیشتر بود ( $P=0/007$ ). نتایج همبستگی نشان داد بین FeNO و FEV1 ( $r=-0/262, P=0/019$ ) و همچنین FeNO و نمره ACT ( $r=-0/230, P=0/028$ )، همبستگی معکوس و معنادار ضعیفی وجود دارد. درحالی‌که بین FEV1 و نمره ACT یک همبستگی مثبت و معنادار ضعیف دیده شد ( $r=0/229, P=0/041$ ).

**نتیجه‌گیری:** همبستگی معکوس بین FeNO با FEV1 و همچنین نمره ACT مشاهده شد، درحالی‌که بین FEV1 و نمره ACT همبستگی مثبت وجود داشت. همبستگی مشاهده‌شده بین امتیاز ACT و FEV1 اهمیت اسپیرومتری را در پیگیری بالینی این بیماران افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، سطح FeNO می‌تواند به‌عنوان یک شاخص زیستی برای کنترل آسم در کنار پارامترهای عملکرد ریوی مورد استفاده قرار گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** آسم، اسپیرومتری، حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه، آزمون کنترل آسم، نیتریک اکسید بازدمی

**مقدمه**

مطالعه حاضر با هدف ارزیابی وضعیت کنترل بیماران مبتلا به آسم براساس نمره ACT، نتایج اسپیرومتری و سطح FeNO و همچنین بررسی ارتباط میان این شاخص‌ها انجام شد.

**روش**

این مطالعه مقطعی آینده‌نگر بر روی بیماران بالغ مبتلا به آسم مراجعه‌کننده به بخش اسپیرومتری بیمارستان دکتر شریعتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. معیارهای ورود شامل بیماران بالای ۱۵ سال که حداقل ۳ ماه از داروهای آسم استفاده کرده باشند، در هفته گذشته سیگار نکشیده باشند، سابقه حمله شدید آسم و عفونت دستگاه تنفسی در ۶ هفته گذشته نداشته باشند، و وضعیت جسمی سالم داشته باشند (به جز آلرژی و آتوپیک)، بود. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران (شناسه اخلاقی: IR.TUMS.MEDICIN.REC.1397.340) تأیید شد و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی به امضای کلیه شرکت‌کنندگان قبل از شرکت در مطالعه رسید.

**جمع‌آوری داده‌ها:** بیماران براساس عوامل دارویی برای کنترل آسم به ۵ گروه تقسیم شدند:

- گروه ۱: فقط مصرف بتا آگونیست‌های کوتاه اثر (SABA: Short-Acting Beta-Agonists).
- گروه ۲: مصرف SABA با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS: Inhaled Corticosteroids).
- گروه ۳: مصرف داروهای گروه ۲ با بتا آگونیست‌های طولانی‌اثر (LABA: Long-Acting Beta-Agonists) یا آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین (LTRAs: Leukotriene Receptor Antagonists).
- گروه ۴: مصرف داروهای ICS، LABA، LTRA، و آنتی‌کولینرژیک.
- گروه ۵: مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی (OCS: Oral Corticosteroids) همراه با هر یک از داروهای گروه‌های قبلی.

**آزمون کنترل آسم**

سطح کنترل آسم براساس معیارهای GINA ارزیابی شد (۱۱). بنابراین، برای طبقه‌بندی شدت بیماری، پرسشنامه آزمون کنترل آسم، که میزان کنترل بیماری را در چهار هفته گذشته ارزیابی می‌کند، توسط بیماران پاسخ داده شد. ACT شامل پنج سوال از جمله فراوانی تنگی نفس، محدودیت فعالیت‌های روزانه، دفعات اختلالات خواب به دلیل علائم آسم، دفعات استفاده از داروهای نجات‌دهنده، و ارزیابی خود بیمار از کنترل آسم است. محدوده امتیازدهی هر آیتام از ۱ تا ۵ است. در نتیجه، بیماران از نظر کنترل بیماری به سه گروه تقسیم شدند: کنترل شده (نمرات ۲۰-۲۵)، نیمه‌کنترل شده (نمرات ۱۶-۱۹)، و کنترل نشده (نمرات ۵-۱۵).

آسم که معمولاً به عنوان التهاب مزمن راه‌های هوایی توصیف می‌شود، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تنفسی است. آسم شامل طیف گسترده‌ای از فنوتیپ‌های مختلف است که از نظر سبب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی متفاوت‌اند. عوامل خطر ساز مرتبط با هر یک از فنوتیپ‌های آسم شامل عوامل ژنتیکی، محیطی، و مربوط به میزبان می‌باشد (۱، ۲). تشخیص آسم شامل ترکیبی از تظاهرات بالینی و آزمایش‌های عملکرد ریه است و مدیریت بهینه آن شامل ارزیابی‌های مداوم برای بهبود کنترل بیماری و تنظیم التهاب زمینه‌ای و همچنین به حداقل رساندن عوارض جانبی احتمالی ناشی از داروها است (۳).

بیشتر دستورالعمل‌های مدیریت آسم پیشنهاد می‌کنند که به جای ایجاد درمان مبتنی بر پاتوفیزیولوژی بیماری برای نظارت بر بیماران، از رویکردهای تجربی مبتنی بر پاسخ بالینی استفاده شود (۴، ۵). ارزیابی کنترل بالینی آسم، پیشنهاد شده توسط ابتکار جهانی برای آسم (GINA: Global Initiative for Asthma) اولین بار در سال ۱۹۹۳ ایجاد شد و یک چرخه مدیریت آسم را براساس کنترل تظاهرات بالینی توصیه می‌کند (۴). برای این منظور، استفاده از پرسشنامه آزمون کنترل آسم (ACT: Asthma Control Test) و تست عملکرد ریوی (PFT: Pulmonary Function Test) به‌عنوان ارزیابی‌های معمول برای مدیریت آسم، به دلیل سهولت اجرا و اینکه انعکاس غیرمستقیم التهاب را ارائه می‌دهند، توصیه می‌شود (۶، ۷).

در سال‌های اخیر، اندازه‌گیری سطوح نیتریک اکسید بازدمی (FeNO: Fractional Exhaled Nitric Oxide) که شاخصی از التهاب راه‌های هوایی است، همراه با PFT برای ارزیابی کیفیت کنترل آسم در نظر گرفته شده است (۸، ۹). استفاده از FeNO به دلیل ماهیت آسان، غیرتهاجمی و ایمن آن مشهور است. افزایش سطح FeNO منعکس‌کننده التهاب ائوزینوفیلیک راه هوایی است، که در این صورت بیمار احتمالاً از کورتیکواستروئیدها سود می‌برد (۸). با این حال، سطوح FeNO تحت تأثیر تعدادی از ویژگی‌های بیرونی و درونی، از جمله وجود آتوپیا، سن، قومیت و وضعیت سیگار کشیدن است. از این رو، پزشکان باید این عوامل را هنگام تفسیر نتایج آزمایش در نظر بگیرند (۸، ۱۰).

در حال حاضر، پزشکان معمولاً کنترل آسم و شدت آن را براساس داده‌های اسپیرومتری و پرسشنامه ACT ارزیابی می‌کنند تا براساس آن‌ها برای کنترل بیماری تصمیم بگیرند. تا به امروز، مطالعات متعددی برای تأیید امکان استفاده از سطوح FeNO به عنوان ابزاری برای ارزیابی کنترل آسم و ارتباط آن با امتیاز ACT و همچنین پارامترهای اسپیرومتری انجام شده است که نتایج ضد و نقیضی داشته است (۱۰).

## اسپیرومتری

همه بیماران تحت اسپیرومتری (با حسگر پنوموتاش) قرار گرفتند و حجم بازدم اجباری در یک ثانیه (FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 Second) و مقادیر ظرفیت حیاتی اجباری (FVC: Forced Vital Capacity) ثبت شد. بیماران براساس شدت آسم طبق دستورالعمل GINA (۱۲) به سه گروه زیر تقسیم شدند: آسم خفیف (FEV1 برابر یا بیشتر از ۸۰ درصد)، آسم متوسط (FEV1 بین ۶۰ تا ۷۹ درصد)، آسم شدید (FEV1 کمتر از ۶۰ درصد).

## اندازه‌گیری FeNO

FeNO با توجه به دستورالعمل انجمن قفسه‌سینه آمریکا/انجمن تنفسی اروپا (ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society) اندازه‌گیری شد. در این روش از گیره بینی استفاده می‌شود و بیمار بازدم طولانی مدت را با سرعت ثابت ۵۰ میلی لیتر بر ثانیه به مدت ۱۰ ثانیه انجام می‌دهد. این مرحله سه بار تکرار می‌شود و میانگین اعداد به دست آمده به عنوان مقدار FeNO در نظر گرفته می‌شود (۱۳) و به صورت نرمال (جزء در میلیاراد [ppb] < ۲۵) و متوسط / زیاد (≥ ۲۵ ppb) طبقه‌بندی می‌شود (۱۴).

## آزمون آماری

نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) ارزیابی شد. متغیرهای کمی به صورت میانه و دامنه میان چارکی (IQR) یا صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون One Way ANOVA، Kruskal Wallis، یا Mann-Whitney U برای داده‌های کمی و از آزمون Chi-Square برای مقایسه داده‌های کیفی استفاده گردید. برای تحلیل همبستگی بین FeNO، FEV1، و نمره ACT از آزمون همبستگی اسپیرمن (Spearman Correlation) استفاده شد. مقدار ضریب همبستگی اسپیرمن (r و P-value) برای هر متغیر محاسبه شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶/۰ (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام شد و P-value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

## نتایج

این مطالعه شامل ۹۲ بیمار مبتلا به آسم بود که فراوانی بیماران مبتلا به آسم کنترل شده و کنترل نشده براساس شاخص‌های FeNO، FEV1، و ACT در جدول ۱ نشان داده شده است. همچنین ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در مطالعه براساس شاخص ACT در جدول ۲ نشان داده شده است. براساس این شاخص بیماران مبتلا به آسم به سه گروه تقسیم شدند: کنترل نشده (n=۳۸)، کنترل نسبی (n=۲۷)، و کاملاً کنترل شده (n=۲۷). میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۴۶/۱۸±۱۴/۵۸ سال بود و بین گروه‌ها تفاوت معناداری از نظر میانگین سنی مشاهده نشد (P=۰/۸۳۳). همچنین توزیع جنسیتی نیز بین گروه‌ها تفاوت معناداری نشان نداد (P=۰/۲۱۱). ۵۶/۵۰ درصد از کل جمعیت را زنان تشکیل می‌دادند. مصرف منظم دارو در ۹۳/۵۰ درصد از شرکت‌کنندگان گزارش شد و تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد (P=۰/۳۸۵). سابقه آتوپیا در ۳۴/۸۰ درصد از بیماران وجود داشت، اما تفاوت معناداری بین بیماران با آسم کنترل نشده (۳۱/۶۰ درصد)، کنترل نسبی (۳۷/۰۰ درصد)، و کنترل کامل (۳۷/۰۰ درصد) از نظر فراوانی آتوپیا وجود نداشت. همچنین، سابقه خانوادگی آسم از بیماران گزارش شد که تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف برحسب امتیاز آسم از نظر سابقه خانوادگی مشاهده نگردید (P=۰/۸۶۵). در مورد مصرف سیگار، ۸۸ درصد از بیماران هرگز سیگار نکشیده بودند، در حالی که ۶/۵۰ درصد سیگاری غیرفعال و ۵/۴۰ درصد سیگاری سابق بودند؛ اما تفاوت معناداری در شیوع وضعیت‌های مختلف سیگار کشیدن بین بیماران با آسم کنترل نشده، کنترل نسبی، و کنترل کامل مشاهده نشد (P=۰/۳۷۹). ۸۵/۹۰ درصد از بیماران از کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا استنشاقی استفاده می‌کردند، اما تفاوت معناداری در میزان مصرف بین بیماران با وضعیت‌های مختلف کنترل آسم نیز مشاهده نگردید (P=۰/۷۱۹). افراد با کنترل کامل آسم به‌طور قابل توجهی مقادیر FEV1 بالاتری نسبت به دو گروه دیگر داشتند (P=۰/۰۲۵)، در حالی که FEV1/FVC تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان نداد (P=۰/۱۴۱). با وجود این، FeNO در بیماران با آسم کنترل نشده به طور قابل توجهی نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر بود (P=۰/۰۲۶).

جدول ۱. فراوانی بیماران مبتلا به آسم کنترل شده و کنترل نشده براساس شاخص‌های ACT، FEV1، و FeNO

ACT (n=۹۲)	FEV1 (n=۸۱)	FeNO (n=۹۲)	
۲۷ (۲۹/۳۵)	۳۸ (۴۶/۹۱)	۷۳ (۷۹/۳۰)	آسم کنترل شده
۶۵ (۷۰/۶۵)	۴۳ (۵۳/۰۹)	۱۹ (۲۰/۷۰)	آسم کنترل نشده

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 Second, FeNO: Fractional Exhaled Nitric Oxide, ACT: Asthma Control Test

متغیرها به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند.  
 براساس ACT: محدوده‌های امتیاز برای شناسایی آسم کنترل شده (نمره ۲۵-۲۰) و آسم کنترل نشده (نمره ۱۹-۵).  
 براساس FeNO: محدوده‌های امتیاز برای شناسایی آسم کنترل شده (ppb < ۲۵) و آسم کنترل نشده (ppb ≥ ۲۵).  
 براساس FEV1: محدوده‌های امتیاز برای شناسایی آسم کنترل شده (بیشتر از ۸۰ درصد) و آسم کنترل نشده (کمتر از ۷۹ درصد).

جدول ۲. ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان در مطالعه براساس سطح کنترل آسم

متغیر	کل جمعیت (n = ۹۲)	کاملاً کنترل شده (n = ۲۷)	کنترل نسبی (n = ۲۷)	کنترل نشده (n = ۳۸)	مقدار p
سن (سال) <sup>a</sup>	۴۶/۱۸±۱۴/۵۸	۴۶/۰۰±۱۳/۹۹	۴۴/۹۶±۱۳/۰۸	۴۷/۱۸±۱۶/۳۱	۰/۸۳۳
جنسیت (مونث) <sup>b</sup>	۵۲ (۵۶/۵۰)	۱۳ (۴۸/۱۰)	۱۹ (۷۰/۴۰)	۲۰ (۵۴/۰۶)	۰/۲۱۱
مصرف منظم دارو (بله) <sup>b</sup>	۸۶ (۹۳/۵۰)	۲۴ (۸۸/۹۰)	۲۵ (۹۲/۶۰)	۳۷ (۹۷/۴۰)	۰/۳۸۵
آتوپیا (بله) <sup>b</sup>	۳۲ (۳۴/۸۰)	۱۰ (۳۷/۰۰)	۱۰ (۳۷/۰۰)	۱۲ (۳۱/۶۰)	۰/۸۶۴
سابقه خانوادگی آسم (بله) <sup>b</sup>	۲۲ (۲۳/۹۰)	۷ (۲۵/۹۰)	۷ (۲۵/۹۰)	۸ (۲۱/۱۰)	۰/۸۶۵
وضعیت سیگار کشیدن <sup>b</sup>					
غیرفعال	۶ (۶/۵۰)	۱ (۳/۷۰)	۲ (۷/۴۰)	۳ (۷/۹۰)	۰/۳۷۹
گذشته	۵ (۵/۴۰)	۱ (۳/۷۰)	۰ (۰/۰۰)	۴ (۱۰/۵۰)	
هرگز	۸۱ (۸۸/۰۰)	۲۵ (۹۲/۶۵)	۲۵ (۹۲/۶۰)	۳۱ (۸۱/۶۰)	
کورتیکواستروئید (خوراکی یا استنشاقی) (بله) <sup>b</sup>	۷۹ (۸۵/۹۰)	۲۲ (۲۷/۸۰)	۲۴ (۳۰/۴۰)	۳۳ (۴۱/۸۰)	۰/۷۱۹
FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup>	۷۸/۵۰ (۶۹/۰۰-۸۶/۰۰)	۸۲/۵۰ (۷۴/۵۰-۸۹/۲۵)	۷۹/۰۰ (۷۲/۰۰-۸۷/۵۰)	۷۱/۰۰ (۵۹/۰۰-۸۴/۰۰)	۰/۰۲۵
FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>c</sup>	۷۳/۶۸±۱۰/۳۱	۷۴/۳۶±۹/۶۰	۷۶/۴۴±۸/۶۲	۷۱/۱۲±۱۱/۵۴	۰/۱۴۱
FeNO <sup>c</sup>	۱۵/۵۰ (۱۰/۰۰-۲۲/۰۰)	۱۵/۰۰ (۱۰/۰۰-۱۷/۰۰)	۱۳/۰۰ (۷/۰۰-۱۸/۰۰)	۱۹/۰۰ (۱۰/۰۰-۳۲/۲۵)	۰/۰۲۶
ACT <sup>d</sup>	۱۶/۳۷±۴/۶۹	۲۱/۷۴±۱/۷۲	۱۷/۵۶±۱/۰۹	۱۱/۷۱±۲/۶۳	<۰/۰۰۱

<sup>a</sup>One Way ANOVA  
<sup>b</sup>Chi-Squared Test  
<sup>c</sup>Kruskal Wallis Test

FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in One Second, FVC: Forced Vital Capacity, FeNO: Fractional Exhaled Nitric Oxide, ACT: Asthma Control Test

متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) یا میانه و دامنه میان چارکی (IQR) و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند.

<sup>d</sup> ۱۱ نفر اسپیرومتری نداشتند.

درحالی‌که بین FEV<sub>1</sub> و نمره ACT یک همبستگی مثبت و معنادار ضعیف دیده شد (r=۰/۲۲۹، P=۰/۰۴۱) (شکل ۳-۱).

### بحث

مطالعه حاضر وضعیت کنترل بیماران مبتلا به آسم را براساس ACT، اسپیرومتری و سطح FeNO و همچنین ارتباط بین این موارد را ارزیابی کرد. به‌طور کلی، بیش از نیمی از بیماران (۵۹ درصد) براساس ACT کنترل نسبی تا کامل آسم را داشتند. در پژوهشی توسط اسلامی نژاد و همکاران در ایران از ۲۵۴ بیمار بر اساس ACT، ۵۴/۷۰ درصد در گروه کنترل کامل، ۲۲/۴۰ درصد در گروه کنترل نسبی، و ۲۲/۸۰ درصد در گروه کنترل

جدول ۳ مقادیر FeNO را در گروه‌های مختلف مقایسه می‌کند. نتایج نشان داد سطح FeNO در مردان به‌طور معناداری بالاتر از زنان بود (P=۰/۰۰۷)، درحالی‌که بین افراد با سن کمتر و بیشتر از ۵۰ سال، دارای و بدون اتوپیا، وضعیت‌های مختلف سیگار کشیدن، مصرف‌کنندگان و غیرمصرف‌کنندگان کورتیکواستروئیدها تفاوت معناداری در سطح FeNO مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

بین FeNO و FEV<sub>1</sub> همبستگی معکوس و معنادار ضعیفی وجود دارد (r= -۰/۲۶۲، P=۰/۰۱۹)، همچنین بین FeNO و نمره ACT نیز همبستگی معکوس و معنادار ضعیفی مشاهده شد (r= -۰/۲۳۰، P=۰/۰۲۸).

جدول ۳. مقایسه سطح FeNO بین گروه‌های مختلف

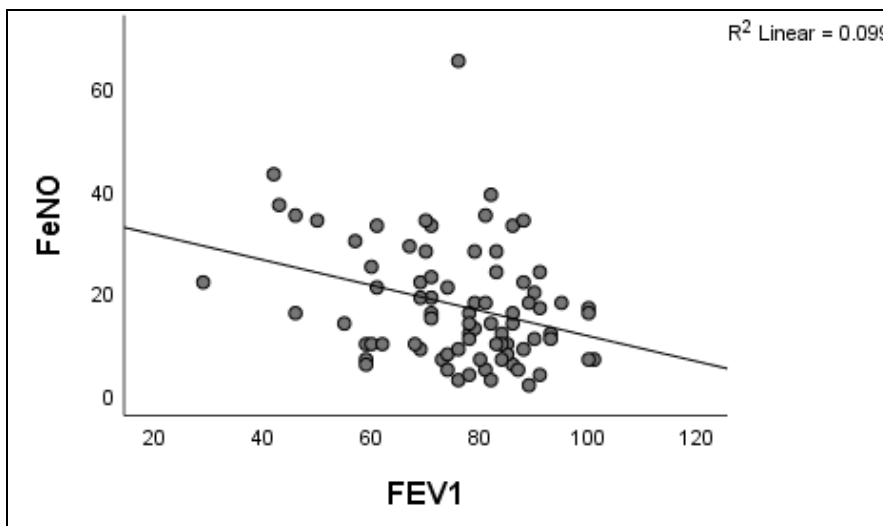
متغیر	شماره (درصد)	FeNO	مقدار p <sup>a</sup>
جنس	زن (۵۶/۵۰)	۱۳/۵۰ (۸/۲۵-۱۷/۰۰)	۰/۰۰۷
	مرد (۴۳/۵۰)	۱۸/۰۰ (۱۲/۲۵-۲۸/۰۰)	
سن کمتر از ۵۰ سال ۵۰ سال و بالاتر	۵۳ (۵۷/۶۰)	۱۶/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۴/۰۰)	۰/۴۱۱
	۳۹ (۴۲/۴۰)	۱۴/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۲/۰۰)	
آتوپیا	بله (۳۴/۷۸)	۱۲/۵۰ (۹/۰۰-۲۰/۷۵)	۰/۱۷۴
	خیر (۶۵/۲۲)	۱۶/۰۰ (۱۰/۲۵-۲۴/۰۰)	
وضعیت سیگار کشیدن	غیرفعال (۶/۵۲)	۱۲/۰۰ (۵/۰۰-۱۵/۲۵)	۰/۲۹۱
	گذشته (۵/۴۰)	۱۷/۰۰ (۵/۵۰-۲۴/۰۰)	
	هرگز (۸۸/۰۰)	۱۶/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۳/۵۰)	
کورتیکواستروئید استنشاقی	بله (۱۸/۴۸)	۱۵/۰۰ (۸/۵۰-۲۰/۰۰)	۰/۵۷۶
	خیر (۸۱/۵۲)	۱۶/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۳/۰۰)	
کورتیکواستروئید استنشاقی + بتا آگونیست‌های طولانی اثر	بله (۶۷/۴۰)	۱۵/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۲/۲۵)	۰/۸۹۷
	خیر (۳۲/۶۰)	۱۶/۰۰ (۹/۷۵-۲۱/۷۵)	
کورتیکواستروئید خوراکی	بله (۹/۸۰)	۱۶/۰۰ (۷/۵۰-۲۹/۰۰)	۰/۸۵۹
	خیر (۹۰/۲۰)	۱۵/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۲/۰۰)	
کورتیکواستروئید (استنشاقی یا خوراکی)	بله (۸۵/۹۰)	۱۵/۰۰ (۱۰/۰۰-۲۲/۰۰)	۰/۴۲۶
	خیر (۱۴/۱۰)	۱۷/۰۰ (۱۱/۵۰-۳۱/۵۰)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U

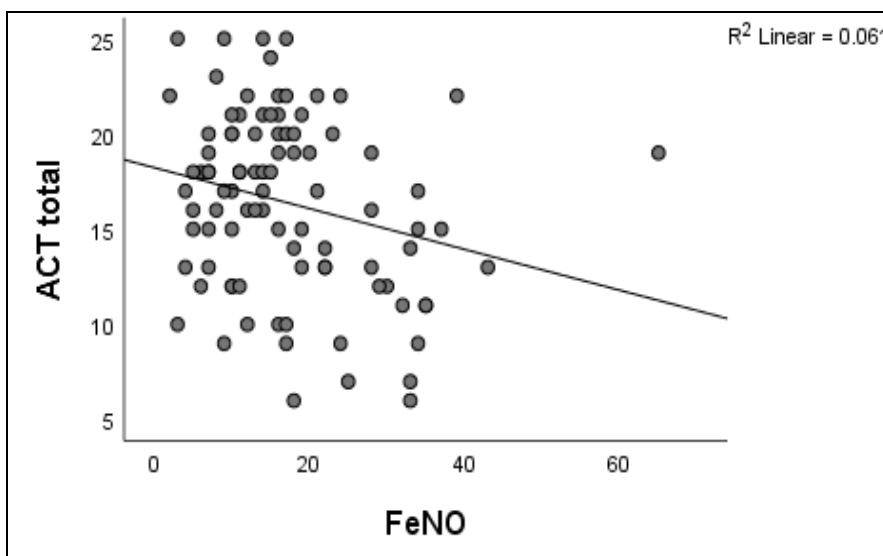
متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) یا میانه و دامنه میان چارکی (IQR) و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند.

کنترل کامل (حدود ۲۹ درصد) بودند. از این رو، می‌توان پیشنهاد کرد که تعداد کمتر افراد در گروه کنترل آسم در مطالعه ما براساس ACT ممکن است به دلیل عوامل مخدوش‌کننده‌ای باشد که منجر به احساس علائمی شبیه به آسم یا نارضایتی از سطح فعالیت روزانه و ناراحتی مزمن می‌شوند. در سال ۲۰۱۹، Khurana و همکاران ارتباط شدت آسم و افسردگی را در ۶۸۱ بیمار مورد ارزیابی قرار دادند و نشان دادند که ۸۹ درصد از بیماران مبتلا به افسردگی شدید و ۶۳ درصد از بیماران مبتلا به افسردگی خفیف دارای آسم کنترل‌نشده براساس (ACQ-5: Asthma Control Questionnaire) بودند (۱۶). در مطالعه حاضر، سطح میانه FEV<sub>1</sub> در گروه کنترل نشده به‌طور معناداری کمتر از دو گروه دیگر بود. اما تفاوتی بین دو گروه کنترل نسبی و کنترل کامل مشاهده نشد (P=۰/۴۹۵) (داده‌ها

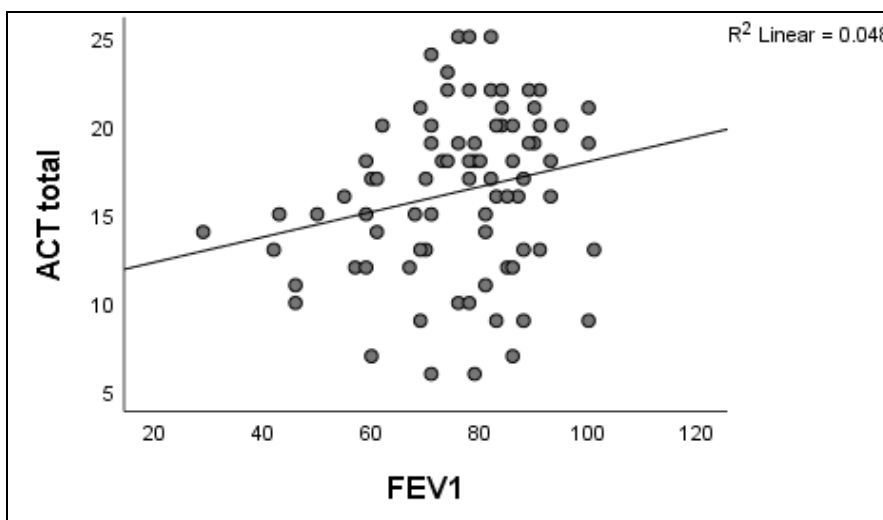
ضعیف قرار داشتند (۱۵). در یک مطالعه مقطعی گذشته‌نگر که در برزیل انجام شد، ۸۱ بیمار مبتلا به آسم مورد بررسی قرار گرفتند. براساس پرسشنامه ACT مشخص شد که ۴۲ درصد بیماران کنترل کامل و ۳۳ درصد کنترل نسبی بیماری را داشتند (۹). سطح کنترل آسم در این مطالعات بیشتر از مطالعه حاضر بود. این تفاوت‌ها می‌تواند به دلیل استفاده از ابزارها و طبقه‌بندی‌های مختلف برای ارزیابی وضعیت بیماری و همچنین تکمیل پرسشنامه توسط بیمار یا همراه وی باشد. بنابراین پارامترهای دیگری نیز برای ارزیابی وضعیت بیمار علاوه بر پرسشنامه باید به کار گرفته شود. از سوی دیگر، در مطالعه ما، درصد افرادی که براساس اسپیرومتری و سطح FeNO در کنترل کامل بودند (به ترتیب حدود ۴۶ درصد و ۸۰ درصد) بیشتر از افرادی بود که براساس آزمون ACT در



شکل ۱. همبستگی بین FeNO و FEV1



شکل ۲. همبستگی امتیاز ACT و FeNO



شکل ۳. همبستگی بین FEV1 و امتیاز ACT

راه‌های هوایی در مردان باشد (۱۹، ۲۰). اما در برخی مطالعات دیگر چنین تفاوتی مشاهده نشده است (۲۱). در یک مطالعه مقطعی توسط Olin و همکاران که در سوئد انجام شد، سطح FeNO در ۲۲۰۰ بیمار مبتلا به آسم (۷۵-۲۵ ساله) اندازه‌گیری شد. در مدل رگرسیون خطی چندگانه، سطوح FeNO به‌طور مستقل با آتوپیا، قد، سن، سیگار کشیدن و استفاده از استروئید استنشاقی مرتبط بود (۲۱). در مطالعه حاضر، بین سطوح FeNO و FEV<sub>1</sub> همبستگی معنادار و معکوس یافتیم. Kavitha و همکاران ۱۵۱ بیمار تازه تشخیص داده شده مبتلا به آسم را با میانگین سنی ۳۴/۲ سال به مدت ۱۸ ماه مورد مطالعه قرار دادند. میانگین سطوح FeNO در ابتدا و بعد از درمان به ترتیب ۴۵/۴۰ و ۳۸/۴۰ ppb بود. محققان ارتباط معناداری بین سطوح FeNO و FEV<sub>1</sub> در ابتدا و پس از دوره ۱۸ ماهه تجویز کورتیکواستروئید استنشاقی مشاهده کردند (۱۷).

### نتیجه‌گیری

بین FeNO و FEV<sub>1</sub> و نیز بین FeNO و نمره ACT همبستگی معکوس مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که FeNO می‌تواند به عنوان یک شاخص بیولوژیک برای ارزیابی سطح کنترل آسم مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، همبستگی مثبت و معناداری بین FEV<sub>1</sub> و نمره ACT مشاهده شد که تأییدکننده کارآمدی این ابزارها در ارزیابی کنترل آسم است. برای مطالعات آینده، بررسی تأثیر مداخلات درمانی بر سطوح FeNO و همچنین ارزیابی نقش سایر شاخص‌های التهابی در کنترل آسم پیشنهاد می‌شود.

در قسمت نتایج نشان داده نشده است). همچنین بین سطح FEV<sub>1</sub> و نمره ACT همبستگی معناداری مشاهده شد. این یافته با مطالعه اسلامی‌نژاد و همکاران همخوانی داشت (۱۵)، که ارتباط معناداری بین سطح کنترل آسم و سطح FEV<sub>1</sub> در جمعیت مورد مطالعه گزارش کردند ( $P < 0.001$ ). در مطالعه حاضر، میانه سطح FeNO در گروه کنترل‌نشده به‌طور معناداری بیشتر از دو گروه دیگر بود، اما در گروه کنترل نسبی و کنترل کامل چنین یافته‌ای مشاهده نشد ( $P = 0.411$ ) (داده‌ها در قسمت نتایج نشان داده نشده است). یافته‌های مشابهی توسط برخی از تحقیقات قبلی گزارش شده است (۹، ۱۷). همانطور که قبلاً ذکر شد، سطوح FeNO تحت تأثیر عوامل خارجی و داخلی مختلفی قرار دارد. در مطالعه حاضر، سطح FeNO در مردان به‌طور قابل توجهی بالاتر بود، اما هیچ ارتباطی با سن جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشد. علاوه بر این، ارتباط معناداری بین سطح FeNO و سابقه آتوپیا، وضعیت سیگار کشیدن، و داروهای کورتیکواستروئیدی وجود نداشت. در مطالعه‌ای که توسط Taylor و همکاران بر روی ۸۹۵ بزرگسال (۴۷۱ مرد و ۴۲۴ زن) انجام گردید، اثر عوامل مختلف بر سطوح FeNO مورد بررسی قرار گرفت. از این میان ۱۵۶ بیمار مبتلا به آسم بودند. محققان به‌طور کلی دریافتند که میانگین سطح FeNO، صرف‌نظر از عوامل مخدوش‌کننده احتمالی (آسم، آتوپیا و سیگار کشیدن)، به‌طور قابل توجهی در مردان ۲۵ درصد بیشتر از زنان بود (۱۵/۳۰ در مقابل ۱۱/۶۰ ppb). همچنین پس از کنترل عوامل ذکرشده، تفاوت جنسیتی در FeNO همچنان معنادار بود (۱۸). این تفاوت ممکن است تا حدی به دلیل بلند قدتر بودن و در نتیجه بزرگتر بودن ریه و

### منابع

- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *American journal of preventive medicine*. 2003; 24(2):160-9.
- Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;181(9):E181-E90.
- Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the primary care setting. *Medical Clinics*. 2019;103(3):435-52.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31(1):143-78.
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Expert Panel Report 3: Moving forward to improve asthma care. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5): 1012-4.
- Leblanc A, Botelho C, Coimbra A, Da Silva J, de Castro ED, Cernadas JRA. Assessment of asthma control: clinical, functional and inflammatory aspects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013; 45(3): 90-6.
- Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, et al. Association of asthma education with asthma control evaluated by asthma control test, FEV<sub>1</sub>, and fractional exhaled nitric oxide. *Journal of Asthma*. 2013;50(1):97-102.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
- de Abreu FC, da Silva Júnior JLR, Rabahi MF. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomarker insights*. 2019;14:1177271919826550.
- Turner S. Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma—yet another promising biomarker “has been” or a misunderstood gem. *Paediatric respiratory reviews*. 2015;16(2):88-96.
- Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update. *Indian pediatrics*. 2024;61(8):781-6.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan; 31(1): 143-78.
- Exhaled, N. O. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8): 912-30.
- Miskoff JA, Dewan A, Chaudhri M. Fractional exhaled nitric oxide testing: diagnostic utility in asthma, chronic obstructive pulmonary

- disease, or asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Cureus*. 2019;11(6).
15. Eslaminejad A, Taghavi K, Moradpour S, Emami H. Prevalence of Asthma Control in Iran, assessing asthma control test running head: Asthma control in Iran. *J Respir Med Lung Dis* 2017; 2 (5). 2017;1028.
  16. Khurana S, Lyness JM, Mallett S, Nelsen LM, Prazma CM, Albers FC, et al., editors. Association of depressive symptoms with health status and markers of uncontrolled severe asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2019;40(4):252-8.
  17. Kavitha V, Mohan A, Madan K, Hadda V, Khilnani G, Guleria R. Fractional exhaled nitric oxide is a useful adjunctive modality for monitoring bronchial asthma. *Lung India*. 2017;34(2):132-7.
  18. Taylor DR, Mandhane P, Greene JM, Hancox RJ, Filsell S, McLachlan CR, et al. Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respiratory research*. 2007;8:1-9.
  19. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respiratory research*. 2006;7:1-6.
  20. Nerpin E, Olivieri M, Gislason T, Olin AC, Nielsen R, Johannessen A, et al. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019;49(7):969-79.
  21. Olin A-C, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*. 2006; 130(5): 1319-25.

## Original

# Relationship Between Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO), Forced Expiratory Volume in One Second (FEV1), and Asthma Control Test (ACT) Score in Asthmatic Patients

Elnaz Ezzati<sup>1</sup>, Keivan Gohari Moghadam<sup>2</sup>, Rasoul Aliannejad<sup>3</sup>, Mahnaz Pejman Sani<sup>4\*</sup>, Marjan Akhavan<sup>1</sup>

1. Department of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Respiratory Disease Ward, , Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Division of Pulmonary and Critical Care, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: mpsani@sina.tums.ac.ir

## Abstract

**Background:** The primary goal of asthma management is to achieve and maintain clinical control of the disease. In patients with asthma, the presence of various factors influencing disease control highlights the importance of monitoring treatment response through measures beyond clinical criteria. Pulmonary function indices such as forced expiratory volume in one second (FEV1) and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) play a role in assessing asthma severity and control. The Asthma Control Test (ACT) is also a validated tool for evaluating disease control levels in these patients. This study aimed to assess asthma control status based on ACT scores, spirometry results, and FeNO levels, while examining correlations among these indicators.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted on adult asthma patients visiting the spirometry unit at Dr. Shariati Hospital, Tehran. Patients completed the ACT questionnaire, and were categorized into three groups based on the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria: well-controlled, partially controlled, and uncontrolled asthma. Subsequently, the patients underwent spirometry, and their FeNO levels were measured.

**Results:** The study included 92 asthma patients (52 women and 40 men), who were categorized into three groups based on their level of asthma control: uncontrolled (n=38), partially controlled (n=27), and well-controlled (n=27). The mean age of participants was 46.18±14.58 years. There were no significant differences between groups in terms of age, gender, regular medication use, history of atopy, family history of asthma, smoking status, or corticosteroid use (P > 0.05). Patients with well-controlled asthma had significantly higher FEV1 values than other groups (P=0.025), while no significant difference was observed in FEV1/FVC (P=0.141). FeNO levels were significantly higher in the uncontrolled asthma group compared with other groups (P=0.026), and were also higher in men than in women (P=0.007). Correlation analysis showed a weak but significant inverse correlation between FeNO and FEV1 (r=-0.262, P=0.019), as well as between FeNO and ACT scores (r=-0.230, P=0.028). A weak positive correlation was observed between FEV1 and ACT scores (r=0.229, P=0.041).

**Conclusion:** An inverse correlation was found between FeNO levels and both FEV1 values and ACT scores, while a positive correlation was observed between FEV1 values and ACT scores. These findings emphasize the importance of spirometry in clinical follow-up of asthma patients. Additionally, FeNO levels can serve as a biomarker for asthma control alongside pulmonary function parameters.

**Keywords:** Asthma, Asthma Control Test, Fractional Exhaled Nitric Oxide, Forced Expiratory Volume in One Second, Spirometry