

## عوارض طولانی مدت ریوی مواجهه با گاز خردل

نادر روشن<sup>۱</sup> M.D، سید حمیدرضا ابطحی<sup>۲</sup> M.D، غلامعلی دانش فر<sup>۳</sup> M.D، شهرام اخلاقیپور<sup>۴</sup> M.D، عباس ارجمند شبستری<sup>۵</sup> M.D، محمد رضا یآوری<sup>۶</sup> M.D

آدرس مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش طبی ۲

تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۱۷

تاریخ دریافت: ۸۷/۱/۳۰

### خلاصه

**مقدمه:** تعیین شیوع عوارض طولانی مدت ریوی ناشی از گاز خردل در نیروهای اعزامی جهاد سازندگی به جبهه‌های جنگ

**مواد و روش‌ها:** نیروهای اعزامی جهاد سازندگی که تماس با گاز خردل آنان احراز شده بود پس از ۱۵ الی ۱۸ سال از سراسر کشور به مرکز شهید شوریده تهران دعوت شده و تحت معاینات بالینی و اقداماتی از قبیل عکس ساده و HRCT ریوی و اسپرومتری قرار گرفتند و براساس تعاریف مشخص به بیماری‌های مختلف ریوی گروه‌بندی شدند.

**نتایج:** ۲۶۶ نفر بررسی‌های ریوی را کامل نمودند؛ عکس ساده ریوی در اکثریت موارد (۸۸٪) طبیعی بود. یافته مهم در HRCT احتباس هوا (air trapping) بود که بطور قابل توجه در ۱۲٪ موارد مشاهده شد ولی در اغلب موارد HRCT (۶۴٪) طبیعی بود. شیوع عوارض ریوی بدین صورت مشاهده شد: COPD ۱۵٪ (۴۰)، آسم ۱۱/۳٪ (۳۰)، برونشیت ابلترانت ۷/۱٪ (۱۹ نفر)، برونشیت مزمن ساده ۲/۳٪ (۶)، فیبروز ریوی ۰/۴٪ (۱)، تنگی نفس غیراختصاصی ۳۷/۶٪ (۱۰۰) و سرفه غیراختصاصی ۱/۹٪ (۵)؛ گروهی از مصدومین تعاریف بیماری‌های ریوی را بطور کامل تکمیل نمی‌کردند ولی براساس شواهد بالینی و پاراکلینیکی تعاریف احتمالی برایش مطرح شد.

**بحث:** مصدومین مورد مطالعه از نیروهای پشتیبانی جنگ بوده و اغلب با مقادیر کمتری از گاز خردل نسبت به سربازان برخورد داشته‌اند. به نظر می‌رسد در مواجهه‌های خفیف‌تر با گاز خردل بیماری‌های راه‌های هوایی مانند آسم و COPD شایع‌تر از آسیب‌های شدید این راه‌ها مانند برونشکتازی و بیماری‌های پاراننشیمی مانند فیبروز ریوی باشد.

**واژه‌های کلیدی:** گاز خردل، بیماری مزمن ریوی، برونشیت ابلترانت، احتباس هوا

۴- استادیار گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۵- استادیار گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۶- پزشک عمومی - بیمارستان شرکت نفت

۱- استادیار گروه داخلی (جنرال) دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲- استادیار گروه داخلی (ریه) دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۳- پزشک عمومی - مرکز پزشکی شهید شوریده

## مقدمه

گاز خردل (سولفور موستارد) یکی از عوامل جنگ‌های شیمیایی تاوولزا می‌باشد که برای اولین بار در جنگ جهانی اول استفاده گردید (۱ و ۲). مزایایی از جمله قیمت پایین تولید، سهولت استفاده و توانایی زمین گیر کردن نیروهای نظامی سبب گردید که این گاز بطور وسیع در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران استفاده شود (۳). تخمین زده می‌شود بیش از ۱۰۰۰۰۰ نفر از نیروهای نظامی و شهروندان ایرانی با آن مصدوم شده‌اند (۴). مطالعه در مورد اثرات گاز خردل همچنین می‌تواند در حوادث اتفاقی مانند پوک‌های باقیمانده بمب از زمان جنگ و حمله‌های تروریستی اهمیت داشته باشد (۵ و ۶).

متأسفانه پادزهری برای گاز خردل وجود ندارد (۱)؛ با این وجود مطالعاتی در مورد فواید بعضی مواد آنتی اکسیدان در کاهش عوارض حاد ریوی (۷ و ۸) و کورتیکواستروئید در برونشیت مزمن حاصل از آن وجود دارد (۸). مطالعات حیوانی نیز از فواید موادی مانند سورفاکتانت، مواد ضد التهابی و گشاد کننده‌های برونش در مرحله حاد حکایت دارد (۹).

در مواجهه با گاز خردل، علایم پوستی، چشمی و ریوی معمولاً در عرض چند روز یا هفته بهبود می‌یابد. از زمان عوارض یا ظهور عوارض دیررس عمدتاً در ریه، چشم و پوست (۱۰ و ۱۱ و ۳ و ۵) گزارش گردیده است.

مطالعات چندی در مورد علایم حاد مواجهه با گاز خردل وجود دارد. در مورد عوارض مزمن یا دیررس برخورد انسانی با گاز خردل مطالعات کمی وجود دارد که اکثر آنها در مورد مصدومانی است که با علایم حاد در بیمارستان بستری شده‌اند؛ در مورد عوارض مزمن ریوی در سربازان در معرض گاز خردل بدون علایم حاد بالینی تنها یک مطالعه منتشر گردیده است (۴).

مطالعه حاضر عوارض مزمن یا دیررس ریوی در نیروهای پشتیبانی جنگ که معمولاً پس از حملات شیمیایی در منطقه حضور می‌یابند و با مقدار کمتری از گاز خردل برخورد داشته‌اند بررسی می‌نماید.

## مواد و روش‌ها

مطالعه در سال ۱۳۸۲ و بر روی نیروهای اعزامی جهاد سازندگی در

سالهای ۶۷-۱۳۶۳ به مناطق بمباران شیمیایی صورت گرفت؛ مواجهه با گاز خردل از طریق کمیسیون احراز جهاد سازندگی براساس: ۱- تطبیق زمان حضور با بمباران شیمیایی و گواهی فرمانده و همزمان و یا ۲- وجود صورت‌سازنده صادره در زمان جنگ احراز گردید. این افراد جهت بررسی عوارض مزمن یا دیررس مصدومیت شیمیایی از سراسر کشور به مرکز شهید شوریده تهران به منظور جبران خسارت (Compensation) دعوت شده بودند. افراد با سابقه بیماریهای قلبی یا ریوی قبل از مواجهه و تماس شغلی مرتبط با بیماریهای ریوی (مانند کار در معدن یا کارخانه مواد شیمیایی) از مطالعه خارج گردیدند.

پس از تکمیل پرسشنامه، عکس ساده ریوی، اسپیرومتري و HRCT دمی و بازدی جهت بررسی برونشبولیت ابلترانت برای همه بیماران انجام شد؛ با توجه به گزارشات air trapping در افراد آسمی کنترل نشده، HRCT آنها یک هفته پس از درمان با فلوتیکازون استنشاقی و پردنیزولون خوراکی ۵۰ mg/d انجام گرفته و اسپیرومتري تکرار میگردید؛ افزایش FEV<sub>1</sub> به میزان ۲۰۰ CC و ۱۲٪ حجم اولیه پاسخ به برونکودیلاتور در نظر گرفته شد؛ ثبت مقادیر FEV<sub>1</sub> و FVC براساس استاندارد ATS و HRCT در کلینیک نور تهران صورت گرفت؛ در موارد ضرورت تشخیصی برای بیماران CT Scan سینوس، پلاتیسموگرافی و تست متاکولین صورت گرفت.

HRCT توسط دو رادیولوژیست با تجربه در زمینه مصدومیت شیمیایی ریه جداگانه مشاهده و نتیجه نهایی پس از توافق بین آنها گزارش میگردید. وجود حداقل ۲۵٪ مناطق hypo attenuation در کلیشه‌های HRCT بازدی، air trapping Significant تلقی می‌گردید.

با توجه به overlap یافته‌های بالینی، اسپیرومتري و تصویربرداری خصوصاً در بیماریهای انسدادی، عوارض ریوی گاز خردل در گروههای زیر طبقه‌بندی گردید:

برونشبولیت ابلترانت (BO): وجود حداقل ۲۵٪ air trapping در HRCT به همراه حداقل تنگی نفس کوششی گرید I طبقه بندی نیویورک پس از رد آسم یا درمان کامل آن؛ گروهی از بیماران که air trapping کمتر از ۲۵٪ در HRCT به همراه تنگی نفس گرید I و

Scan سینوس طبیعی.

**سینوزیت:** سرفه مزمن یا ترشحات پشت حلق به همراه ضخامت مخاطی سینوس‌های بینی در CT اسکن. نتایج بررسیها به صورت درصد و میانگین گزارش گردید.

## نتایج

از میان ۳۸۱ مرد ارجاع شده ۲۶۶ نفر اقدامات تشخیصی را کامل نمودند؛ تفاوتی از نظر سن یا استان محل ارجاع در بین تکمیل کنندگان اقدامات تشخیصی و کسانی که این اقدامات را کامل نکردند وجود نداشت.

مراجعه افراد ۱۸-۱۵ سال پس از مواجهه با گاز خردل و میانگین سنی در زمان مطالعه  $46(\pm 6)$  سال بود. ۸۰٪ آنان در مرحله حاد علایم داشته‌اند ولی در اکثریت موارد بستری نگردیده‌اند. ۲۰٪ آنها در مرحله حاد کاملاً بدون علامت بوده‌اند.

در مورد مصرف سیگار، ۱۸٪ مصدومین قبل و ۱۹٪ بعد از مواجهه سیگاری بوده‌اند.

عکس ساده ریوی در ۸۸٪ موارد طبیعی بود؛ در ۷٪ موارد نمای رتیکولر غیراختصاصی، ۴٪ پرهوایی و در ۱٪ کلسیفیکاسیون پراکنده وجود داشت. جدول شماره ۱ مهمترین یافته‌های اسپیرومتري در این مصدومین را نشان میدهد.

HRCT در ۶۴٪ موارد طبیعی، در ۱۷٪ موارد احتباس هوای جزئی (minimal) (کمتر از ۲۵٪ مقاطع HRCT) و در ۱۲٪ موارد احتباس هوای قابل توجه داشت.

جدول ۱ (مقابل): یافته‌های اسپیرومتري در نیروهای اعزامی جهاد سازندگی (در ۱۷۱ پلاتیسوموگرافی و ۲۵۷ اسپیرومتري موجود).

پارامتر اسپیرومتري	درصد (تعداد)
$FVC < 80\%$ پیش بینی شده	۳۷٪ (۹۵)
$FEV_1 < 80\%$ پیش بینی شده	۳۹٪ (۱۰۱)
$FEV_1 / FVC < 75\%$	۱۹٪ (۵۰)
$RV/TLC > 120\%$ پیش بینی شده	۴۹٪ (۸۴)
$TLC < 80\%$ پیش بینی شده	۱۹٪ (۳۳)

یافته‌های منطبق بر بیماری راه‌های هوایی کوچک در تست تنفسی  $FEF_{25-75} \leq 75\%$  و مقاومت بالای راه‌های هوایی (داشتند پس از رد آسم در طبقه بندی BO احتمالی قرار گرفتند (۱۲).

**بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD):** الگوی انسدادی در تست تنفسی که حتی پس از درمان،  $FEV_1 < 80\%$  پیش بینی شده باقی بماند و معیارهای BO را تکمیل نکند؛ الگوی انسدادی با  $FEV_1/FVC < 70\%$  یا گروهی که در پلاتیسوموگرافی با VC پایین و TLC طبیعی یا افزایش یافته، نسبت حجم باقیمانده به ظرفیت تام ریوی (RV/TLC) افزایش یافته دارند در نظر گرفته شد (۱۳ و ۱۴). بعضی بیماران در تست تنفسی الگوی انسدادی-تحدیدی همراه با RV/ TLC افزایش یافته و بدون شواهد BO یا فیبروز ریوی در HRCT، در طبقه بندی COPD احتمالی قرار گرفتند.

**آسم:** سرفه، تنگی نفس و یا خس خس متناوب همراه با نمای انسدادی در اسپیرومتري که به درمان با کورتیکواستروئید یا سالبوتامول پاسخ میدهد؛ در مواردی که علایم و یافته‌های بالینی قویاً منطبق با آسم بوده ولی بیمار جهت اسپیرومتري پس از درمان با استروئید مراجعت نکرده، در طبقه بندی آسم احتمالی قرار گرفتند.

**برونشیت مزمن ساده:** تولید خلط حداقل سه ماه در سال و برای دو سال متمادی به همراه اسپیرومتري و HRCT طبیعی. برونشکتازی؛ وجود برونشهای با قطر بیش از شریان مجاور در HRCT.

**فیبروز ریوی:** سرفه یا تنگی نفس کوششی به همراه نمای تحدیدی یا تحدیدی-انسدادی در اسپیرومتري و شواهد فیبروز وسیع در HRCT؛ بیمارانی که معیارهای تشخیصی سایر بیماری‌ها را پر نمی‌کنند ولی تنگی نفس کوششی به همراه اسپیرومتري تحدیدی همراه کاهش RV و TLC داشته ولی در HRCT شواهد فیبروز نداشته‌اند در طبقه بندی فیبروز احتمالی قرار گرفتند.

**تنگی نفس کوششی غیراختصاصی:** تنگی نفس کوششی حداقل کلاس I به همراه اسپیرومتري و HRCT طبیعی و عدم تکمیل معیارهای آسم، BO، COPD و فیبروز ریوی.

سرفه غیراختصاصی؛ سرفه‌ای که باعث اختلال در زندگی روزمره شود با اسپیرومتري، HRCT و معاینه گوش و حلق و بینی و CT



مطالعه ۱۵ سال پس از مواجهه احتمالاً اکثر عوارض ریوی دیررس این مصدومین را شامل میشود زیرا اکثر مطالعات نشان میدهد که بیشترین بروز سالیانه عوارض از زمان برخورد تا سال هفتم است و پس از آن کاهش مییابد (۲۷) و اغلب پس از ۱۰ سال به حد پایدار می‌رسد (۶).

یکی از عواملی که بر روی عوارض ریوی گاز خردل مؤثر است مقدار گاز استنشاق شده است. برخلاف عوارض پوستی و چشمی که با غلظت ماده در محیط ارتباط دارد، مقدار گاز وارد شده در سیستم تنفسی از تعداد تنفس فرد هم تأثیر می‌پذیرد و می‌تواند شدت عوارض ریوی با درگیری دو عضو دیگر همخوانی نداشته باشد (۵).

از مهمترین محدودیتهای مطالعه عدم اطمینان در شدت مواجهه و عدم امکان پیگیری بیماران در صورت نیاز به بررسی آسیب شناسی می‌باشد؛ میزان تماس براساس اظهار افراد مورد مطالعه در مورد علائم حاد صورت گرفت.

با این همه این مطالعه می‌تواند نشان دهنده عوارض مزمن و یا دیررس ریوی گاز خردل در مواجهه با مقادیر پایین آن باشد هرچند که جمعیت مورد مطالعه شیوع اختلال ریوی در مواجهه با گاز خردل را بیان نمیدارد.

در مورد مصرف سیگار، ۱۳٪ بیماران BO قبل و ۷٪ بعد از مواجهه سیگاری بوده و میان مصرف سیگار آنها Pack/year (۲/۵-۱۰) بود. در مورد COPD، ۳۴٪ قبل و ۲۹٪ بعد از مواجهه سیگاری بوده و میان مصرف Pack/year (۲/۵-۶/۳) بود. هرچند مصرف سیگار می‌تواند به عنوان عامل مخدوش کننده مطرح شود ولی مقدار مصرف آن در مصدومینی که سیگاری بودند قابل توجه نبود. در افراد سیگاری، برونشیت (۲۸ و ۲۹) و COPD (۳۰) معمولاً در مصرف مقادیر بالاتری از سیگار نسبت به مصدومین مورد مطالعه ما مشاهده می‌شود.

در مطالعه حاضر ۴ مورد سرطان مشاهده شد؛ در مطالعات گذشته ارتباط ثابت شده ای بین برخورد کوتاه مدت با غلظت بالای گاز خردل و سرطان وجود ندارد و بیشتر شواهد سرطانزایی آن در کارگران کارخانه تولید گاز خردل مشاهده شده که در مدت طولانی،

سالم، بیماری ریوی خفیف، متوسط و شدید (FVC و یا FEV<sub>1</sub> > ۸۰، ≥ ۶۵ و < ۸۰، < ۶۵ و < ۵۰ درصد پیش بینی شده) تقسیم بندی نمود که شیوع به ترتیب ۵۷/۵، ۳۷، ۴/۵ و یک درصد داشتند که شایعترین بیماری برونشیت مزمن با شیوع بیشتر از ۵۰ درصد بود (۳).

قانعی در سربازانی با شکایت ریوی بدون علائم حاد در زمان مواجهه نشان داد که HRCT در ۳۸٪ موارد ضایعه قابل مشاهده ندارد ولی در ۳۸٪ موارد احتیاس هوای قابل توجه و در بقیه درجات خفیف تری از احتیاس وجود دارد؛ این مطالعه نشان داد که حتی در مواجهه تحت بالینی با گاز خردل احتمال بیماری ریوی وجود دارد (۴).

یک یافته مهم در بیماران ما احتیاس هوا (air trapping) بود. هرچند احتیاس هوا در لوپول‌های پراکنده در لینگولا و آپیکال سگمان لب تحتانی می‌تواند طبیعی باشد ولی Attenuation موزاییک در HRCT دمی همراه با پرهوایی در نمونه‌های بازدی که بیش از ۲۵٪ سطح ریه را شامل شود اصولاً در بیماری راه‌های هوایی کوچک دیده می‌شود (۱۵، ۱۶ و ۲۴).

در مصدومین جهاد سازندگی در ۱۲٪ موارد احتیاس هوای قابل توجه و در ۱۷٪ موارد به مقدار جزئی تر وجود داشت. به نظر می‌رسد در موارد مواجهه با مقادیر کمتر گاز خردل، بیماری راه‌های هوایی کوچک شایعتر از آسیبهای پارانشیمی مانند فیروز ریوی یا تخریب راه‌های هوایی بزرگ مانند برونشکتازی یا تنگی تراشه باشد؛ تنگی تراشه اصولاً در مواجهه با دوزهای بالای گاز خردل گزارش شده است (۲۵).

از آنجایی که آسم نیز می‌تواند در HRCT نمای احتیاس هوا ایجاد کند (۱۵) برونشیتولیت ابلترانت براساس HRCT پس از رد آسم یا درمان یک هفته ای با استروئید خوراکی و استنشاقی برای بیماران مطرح شد. در حد اطلاع در مطالعات قبلی تشخیص برونشیتولیت ابلترانت براساس HRCT زمان مراجعه بدون پیگیری بیماران انجام گرفته است.

از آنجایی که عوارض ریوی بر روی کیفیت زندگی مصدومین گاز خردل اثر گذاشته (۲۶) تعیین نوع و شدت عوارض و درمان و پیگیری بیماران امری ضروری بنظر میرسد؛ با توجه به انجام

2004; 23: 343-46.

7. McClintock SD, Hoesel LM, Das SK, Till GO, Neff T, Kunkel RG, Smith MG, Ward PA. Attenuation of half sulfur mustard gas-induced acute lung injury in rats. *J Appl Toxicol*. 2006; 26: 126-31.

8. Ghanei M, Khalili AR, Arab MJ, Mojtahedzadeh M, Aslani J, Lessan-Pezeshki M, Panahi Y, Alaeddini F. Diagnostic and therapeutic value of short-term corticosteroid therapy in exacerbation of mustard gas-induced chronic bronchitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 97: 302-5.

9. Van Helden HP, Kuijpers WC, Diemel RV. Asthmalike symptoms following intratracheal exposure of Guinea pigs to sulfur mustard aerosol: therapeutic efficacy of exogenous lung surfactant curosurf and salbutamol. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 537-48.

10. Mirsadraee M, Attaran D, Boskabady MH, Towhidi M. Airway hyperresponsiveness to methacholine in chemical warfare victims. *Respiration*. 2005; 72: 523-28.

11. Hassan ZM, Ebtekar M, Ghanei M, Taghikhani M, Noori Dalooi MR, Ghazanfari T. Immunobiological consequences of sulfur mustard contamination. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006; 5: 101-8.

12. Estenne M, Maurer JR, Bohler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297-310.

13. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2006; 27:242.

تماس با غلظت کم داشته اند (۵).

نتایج این مطالعه میتواند در برنامه‌ریزی مراقبت از مصدومین گاز خردل مورد استفاده قرار گیرد و پایه‌ای برای مطالعاتی باشد که عوارض مزمن مواجهه با دوزهای پایین گاز خردل را بررسی می‌نمایند.

## تشکر

از آقایان رضا حسینی، دکتر سید حسن موسوی، دارایی نژاد و سقزچی که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند تشکر می‌نماییم.

## منابع

1. Elsayed NM, Omaye ST. Biochemical changes in mouse lung after subcutaneous injection of the sulfur mustard 2-chloroethyl 4-chlorobutyl sulfide. *Toxico*. 2004; 199: 195-206.
2. Parrish JS, Bradshaw DA. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure. *Respir Care Clin N Am* 2004;10: 43-58.
3. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occup Environ Med*. 2003; 45: 1136-43.
4. Ghanei M, Fathi H, Mohammad MM, Aslani J, Nematizadeh F. Long-term respiratory disorders of claimers with subclinical exposure to chemical warfare agents. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 491-5.
5. Kehe K, Szinicz L. Medical aspects of sulphur mustard poisoning. *Toxicology*. 2005; 214: 198-209.
6. Dompeling E, Jobsis Q, Vandevijver NM, Wesseling G, Hendriks H. Chronic bronchiolitis in a 5-yr-old child after exposure to sulphur mustard gas. *Eur Respir J*.

- A, Jaafari MR. Long-term complications of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19:713-21.
23. Hefazi M, Attaran D, Mahmoudi M, Balali-Mood M. Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. *Inhal Toxicol*. 2005; 17: 587-92.
24. Park CS, Muller NL, Worthy SA, Kim JS, Awadh N, Fitzgerald M. Airway obstruction in asthmatic and healthy individuals: inspiratory and expiratory thin-section CT findings. *Radiology*. 1997; 203: 361-67.
25. Ghanei M, Akhlaghpour S, Moahammad MM, Aslani J. Tracheobronchial stenosis following sulfur mustard inhalation. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 845-49.
26. Attaran D, Khajedaloui M, Jafarzadeh R, Mazloomi M. Health-related quality of life in patients with chemical warfare-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Iran Med*. 2006; 9: 359-63.
27. Zarchi K, Akbar A, Naieni KH. Long-term pulmonary complications in combatants exposed to mustard gas: a historical cohort study. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 579-81.
28. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-84.
29. Moon J; du Bois RM; Colby TV; Hansell DM; Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009-14.
30. H. Takizawa, M. Tanak, K. Takami, T. Ohtoshi, K. Ito, M. Satoh, et al. Increased Expression of
14. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 678-83.
15. Muller NL, Kim JS, Park CS, Worthy SA. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: high-resolution CT findings in 15 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169: 673-77.
16. Small JH, Flower CD, Traill ZC, Gleeson FV. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol*. 1996; 51:684-88.
17. Aghanouri R, Ghanei M, Aslani J, Keivani-Amine H, Rastegar F, Karkhane A. Fibrogenic cytokine levels in bronchoalveolar lavage aspirates 15 years after exposure to sulfur mustard. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287: L1160-64.
18. Ghanei M, Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Khalili AR, Aslani J. Effect of gamma interferon on lung function of mustard gas exposed patients, after 15 years. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006; 19: 148-53.
19. Panahi Y, Ghanei M, Aslani J, Mojtahedzadeh M. The therapeutic effect of gamma interferon in chronic bronchiolitis due to mustard gas. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2005; 4: 83-90.
20. Beheshti J, Mark EJ, Akbaei HM, Aslani J, Ghanei M. Mustard lung secrets: long term clinicopathological study following mustard gas exposure. *Pathol Res Pract*. 2006; 202: 739-44.
21. Emad A, Emad Y. Increased in CD8 T lymphocytes in the BAL fluid of patients with sulfur mustard gas-induced pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007; 101: 786-92.
22. Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, Razavi ME, Zare G, Tabatabaee

Transforming Growth Factor-  $\beta$ 1 in Small Airway Epithelium from Tobacco Smokers and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1476-83.