

## بررسی وجود آمفیزم به کمک تست عملکرد ریوی (PFT) در مقایسه با توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه با وضوح بالا (HRCT) در افراد سیگاری با سابقه مواجهه با گازهای شیمیایی

مصطفی قانعی<sup>۱\*</sup> M.D.، شیوا عالیخانی<sup>۲\*</sup> M.D.، سیدمحمد مهدی میرمحمد<sup>۳\*\*</sup> M.D.، ایمان ادیبی<sup>۴\*</sup> M.D.،  
تقی رضانی<sup>۳\*\*</sup> M.D.، جعفر اصلانی<sup>۴\*\*</sup> M.D.

آدرس مکاتبه: \* دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - مرکز تحقیقات شیمیایی - تهران - ایران

\*\* دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - دانشکده پزشکی - گروه رادیولوژی

\*\*\* دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - دانشکده پزشکی - گروه داخلی

### چکیده

**هدف:** هدف از این مطالعه، بررسی وجود آمفیزم به کمک تست عملکرد ریوی PFT (Pulmonary Function Test) در مقایسه با توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالای قفسه سینه HRCT (High Resolution Computed Tomography) در افراد سیگاری با سابقه مواجهه با گازهای شیمیایی (سولفور مستارد SM) می‌باشد.

**مواد و روش کار:** این تحقیق Cross Sectional بر روی بیست فرد سیگاری علامتدار با سابقه مواجهه خفیف با SM (گروه I) و بیست فرد سیگاری بدون سابقه مواجهه با SM (Sulfur Mustard) (گروه II) صورت گرفت. PFT و HRCT برای همه بیماران به منظور تشخیص آمفیزم انجام گردید. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی برای PFT محاسبه شد.

**نتایج:** PFT در گروه، منجر به تشخیص آمفیزم نشد. در حالیکه HRCT، پنج بیمار را شناسائی کرد (حساسیت=0). در گروه II، موارد مبتلا به آمفیزم بیشتر از گروه I شناسائی شدند (۵۵ درصد). در هیچ یک از هفتاد فرد مورد مطالعه، نقص α<sub>1</sub>-آنتی تریپسین وجود نداشت.

**بحث:** در افراد سیگاری با ریسک فاکتورهای اضافی دیگر مانند سابقه مواجهه با گازهای شیمیایی، آمفیزم در سنین پائینتری بروز می‌کند. این در حالی است که PFT در این دسته از افراد ممکن است نرمال گزارش شود. بنابراین HRCT به عنوان روشی مفید در تشخیص زودرس آمفیزم می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** آمفیزم، توموگرافی کامپیوتری با وضوح بالا، تست عملکرد ریوی، سیگار، گازهای شیمیایی، سولفور مستارد

۲- پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج» - نویسنده مسئول

۴- دانشیار - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»

۱- استاد - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»

۳- استادیار - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... «عج»

## مقدمه

آمفیزم از لحاظ مورفولوژی، به انسداد دائمی راههای هوایی انتهایی و برونشیلوهای انتهایی و تخریب دیواره آنها، بدون فیروز واضح اطلاق می‌شود [۱]. افزایش سن و سیگار کشیدن عامل اصلی ابتلا به آن به شمار می‌آید [۳-۱]. کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین، یک نقص ژنتیکی است که می‌تواند منجر به شروع زودرس آمفیزم شود [۴]. روشهای اصلی مورد استفاده برای تشخیص آمفیزم، PFT و تستهای رادیولوژیکی از قفسه سینه می‌باشد [۷-۵]. به هر حال این روشها حساسیت کافی را برای تشخیص زودرس تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی راههای هوایی کوچک نخواهند داشت [۸]. امروزه HRCT برای بررسی میزان و شدت تغییرات آمفیزماتو به کار می‌رود [۳]. PFT ممکن است تغییرات ساختاری در لوبولها را که توسط فاکتورهای اختصاصی مانند افزایش سن و سیگار ایجاد می‌شود، شناسایی نکند [۳]. هنگامیکه یک ریسک فاکتور تنفسی مانند مواجهه با گازهای شیمیایی وجود دارد، شرایط وقوع علائم و دستیابی به تشخیص ممکن است متفاوت باشد.

تاکنون SM به عنوان یک سم تنفسی که منجر به آسیب ریوی می‌شود، شناخته شده است [۱۰]. برونشکتازی و افزایش ضخامت دیواره برونشیلوها در تصاویر HRCT به وضوح قابل تشخیص است [۱۱، ۱۲]. براساس برخی مطالعات انجام شده، SM می‌تواند منجر به آمفیزم با عوارض شناخته شده آن شود [۱۲]. اما امروزه به کمک حذف فاکتورهای مداخله گر مانند سیگار کشیدن، نشان داده شده که وقوع آمفیزم نمی‌تواند به دلیل سابقه مواجهه با SM باشد [۱۰، ۱۱]. ما در این مطالعه تلاش کرده‌ایم نتایج PFT را با یافته‌های HRCT در افراد سیگاری علامتدار با یا بدون سابقه مواجهه با SM مقایسه کنیم.

## مواد و روش کار

این مطالعه بصورت مقطعی بر روی ۲ گروه مختلف افراد سیگاری با علائم تنفسی صورت گرفت. گروه I (۲۰ بیمار) سابقه مواجهه با SM را داشتند در حالیکه گروه II (۲۰ بیمار) چنین سابقه‌ای را نداشتند. این دو گروه با ۱۰ مرد غیرسیگاری با سابقه مواجهه با SM (گروه کنترل I) و ۲۰ مرد بدون سابقه مواجهه با SM (گروه

کنترل II) مورد مقایسه قرار گرفتند. همه افراد بصورت داوطلبانه در بیمارستان دانشگاهی بقیه‌اله در بین سالهای ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۴ با یک عارضه تنفسی مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران با سابقه مواجهه با SM (گروه I و گروه کنترل I) به عنوان گروه شیمیایی و دیگران بدون هیچ سابقه مواجهه با SM به عنوان گروه غیرشیمیایی در نظر گرفته شدند. افراد در گروه شیمیایی چنانچه سابقه بیماری تنفسی قبل از مواجهه داشتند، از این مطالعه خارج شدند. بیماران شیمیایی آنهائی بودند که در مناطق شیمیایی شده با گازهای سولفور موستارد در طی جنگ ایران و عراق در مواجهه با این گاز قرار گرفته بودند. مناطق آلوده به SM به مناطقی اطلاق می‌گردد که توسط موشکها یا بمباران شیمیایی در حملات نظامی مورد تهدید قرار گرفته بودند. بیماران با سابقه تماس مکرر با گازهای شیمیایی معمولاً بدلیل مشکلات تنفسی متعدد قادر به کشیدن سیگار نخواهند بود. بنابراین نمونه‌های ما از میان همه افرادی که برای چکاپ سالیانه در اثر مواجهه خفیف مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. مواجهه خفیف، به عنوان عدم وجود هرگونه علامت حاد در زمان مواجهه تعریف شده بود [۱۵]. افراد حاضر در مناطق شیمیایی بدون هیچگونه علامت حاد در زمان مواجهه وارد مطالعه ما شدند. افرادی که حتی علائم خفیف مانند اشک ریزش، سرفه، چشمان قرمز و یا هر علامت دیگر را در زمان مواجهه داشتند از مطالعه خارج گردیدند [۱۶]. مواجهه تصادفی با باقیمانده گازهای شیمیایی در منطقه جنگی بعد از حملات شیمیایی، شکل دیگری از مواجهه بود که ثبت گردید. همچنین بیمارانی که دارای عوامل مداخله گر بالقوه همزمان بودند از مطالعه خارج گردیدند، مانند: تماس با مواد شیمیایی در مشاغل خاص، مشکلات ریوی دیگر مانند بیماریهای کلاژن واسکولار، اختلالات ایمونولوژیکی، بیماریهای قلبی، رادیوتراپی، تیروئیدیت مزمن، بیماریهای راجعه عفونی ریوی و یا حتی استفاده از داروهایی مانند فنی توئین، بلنوماپسین، متوترکسات یا کاربامازپین و هر داروی شناخته شده‌ای که سبب مشکلات ریوی شود [۱۶]. در همه ۷۰ مورد، تست HRCT و PFT انجام شد. همچنین سطح سرمی  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین در همه بیماران اندازه‌گیری شد.

HRCT: همه بیماران با اسکن پیشرفته GE-Hi با ۱۲۰ KVP و ۲۵۰-۲۰۰ mA و  $10^{\text{mm}}$  فاصله از پروکسیمال تراشه تا

تحت نظارت مستقیم یک پزشک اندازه گیری شد (Jaeger, Hochberg, Germany). افراد در محل قرار گرفتند و بینی را با یک گیره بستند و از آنها خواسته شد تا حداقل مانور ۳ دم عمیق را با نیرو اجرا کنند. بیماران و تکنسین، فیدبک عینی را از یک مانیتور در طی انجام تست دریافت می کردند تا ۳ منحنی رضایت بخش را در مقایسه با طرح اصلی تولید کنند. تشخیص نهائی COPD براساس تعریف GOLD تعیین گردید (نسبت  $FEV_1 / FVC < 70\%$ ).

**آنالیز آماری:** باتوجه به اطلاعات موجود در متن و جدولها، اختلاف معیار  $\pm$  میانگین مشخص گردید. میانگین برای درجه Air Trapping نیز محاسبه شده بود. سپس از T-Test برای مقایسه میانگینها کمک گرفته شد. همچنین زمانیکه اطلاعات بدست آمده ارتباط منطقی را نشان ندادند، از تست Man Whitney استفاده کردیم. از Chi Square نیز برای مقایسه درصدها استفاده نمودیم و سپس ارزش تشخیصی PFT براساس موارد زیر تعیین گردید: حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی. همه دادهها توسط نرم افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفتند و P-Value کمتر از ۰/۰۵ بعنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

PFT ( $FEV_1 / FVC$ ) قادر به تشخیص آمفیژم در گروه I نبود. درحالیکه HRCT تشخیص را در پنج بیمار به اثبات رساند.  $FEV_1 / FVC$  برای بیماران COPD در گروه II از حساسیت ۱۰۰٪ برخوردار بود. در مجموع گروه II مسن تر از گروه I بودند (جدول ۲).

Table 1: Diagnostic values of FEV1/FVC

|          | Sensitivity | Specificity | PPV    | NPV    |
|----------|-------------|-------------|--------|--------|
| General  | 69(23)      | 66(19)      | 76(22) | 58(18) |
| Group I  | 0           | 80(20)      | 0      | 70(21) |
| Group II | 100         | 44(32)      | 69(23) | 100    |

دیافراگم مورد عکسبرداری قرار گرفتند. اسکن در پوزیشن به پشت خوابیده، در دم عمیق و نیز بازدم عمیق در سطح فوقانی قوس آئورت، قوس آئورت  $cm^{10-5}$  زیر کارینا مطابق روش Aquino و همکاریانش گرفته شد [۱۷]. فیلم HRCT بدون داشتن اطلاعاتی مبنی بر شناسائی بیماران توسط سه نفر رادیولوژیست ماهر بازخوانی شد و نتایج این مطالعه براساس توافق این ۳ نفر گزارش گردید. در فیلمهای HRCT با استفاده از نرم افزار قدامی خلفی تراشه و برونشیول در هر برش با دقت ۱ mm تعیین شد. همچنین در صورتیکه قطر راههای هوایی بیشتر از ۳۰ درصد کاهش یافته بود، در همان سطوح یکسان از TBM استفاده گردید. احتباس هوا (Air Trapping) در ۳ محل از ۴ سطوح آناتومیکی به شرح ذیل مورد ارزیابی قرار گرفت [۱۸] (براساس روش استفاده شده توسط Zhang و همکاریانش):

- ناحیه فوقانی ریه: به عنوان سطح فوقانی قوس آئورت
- ناحیه میانی ریه: به عنوان سطح کارینا
- ناحیه تحتانی ریه: به عنوان  $cm^{10-5}$  زیر کارینا

Air Trapping به وجود نواحی رادیولوژیک در تصاویر بازدمی ریه گفته می شود [۱۹، ۲۰]. درجات Air Trapping براساس مقیاس ۵ امتیازی زیر به کمک مقایسه تصاویر انتهایی دم و بازدم تعیین گردید:

- ۰: عدم وجود احتباس هوا.
- ۱: ۱ تا ۲۵ درصد ناحیه مقطعی درگیر است.
- ۲: ۲۶ تا ۵۰ درصد ناحیه مقطعی درگیر است.
- ۳: ۵۱ تا ۷۵ درصد ناحیه مقطعی درگیر است.
- ۴: ۷۶ تا ۱۰۰ درصد ناحیه مقطعی درگیر است.

امتیاز کلی Air Trapping حاصل جمع بندی امتیازات از ۳ سطح می باشد [۱۸]. بیشترین امتیاز ممکن، ۱۲ برای یک ریه و ۲۴ برای هر دو ریه می باشد. لازم به ذکر است که همه گرافیهها توسط رادیولوژیستهای مجربی که از تاریخچه مواجهه با SM و علائم بالینی بیماران اطلاعی نداشتند، تفسیر گردید.

**تست عملکرد تنفسی:** اسپرومتری مطابق معیارهای انجمن توراسیک آمریکا انجام شد و نتایج به عنوان درصدی از معیارهای نرمال تعیین گردید [۲۴، ۲۵].

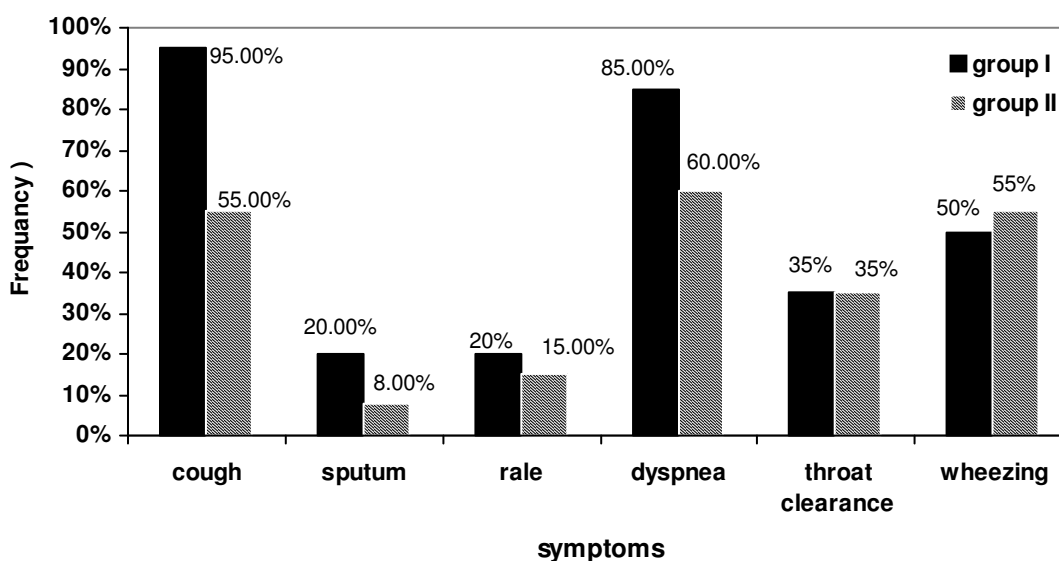
$FEV_1$  و FVC با استفاده از یک اسپرومتر استاندارد

Table II: Profiles of subjects

|                    | Group I     | Group II   | Control I  | Control II |
|--------------------|-------------|------------|------------|------------|
| Age (years)        | 41.0(5.2)   | 53.0(8.2)  | 45.0(7.0)  | 31.0(2.2)  |
| FVC                | 95.24(16.8) | 81.0(20.6) | 85.0(11.7) | 93.9(10.6) |
| FEV1               | 92.35(18.4) | 73.0(22.6) | 78.4(12.9) | 91.2(17.0) |
| FEV1/FVC           | 93.7(16.6)  | 69.5(13.4) | 80.8(13.9) | 78.4(0.9)  |
| Air trapping grade | 3.05±2.3    | 2.9±3.6    | 0          | 0          |

Values are expressed as means±SD. FEV1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.  $p<0.05$  compared with group I.

figure 1. prevalence (%) of different respiratory symptoms among two groups



گروه I، در مراحل اولیه بیماری به سر میبردند. ۲ بیمار از ۱۱ بیمار آمفیزمی در گروه II، مرحله دوم ابتلا به آمفیزم را نشان دادند درحالیکه ۹ بیمار باقیمانده در مرحله ۱ آمفیزم قرار داشتند. به هر حال تفاوت میان مراحل ابتلا به آمفیزم میان گروهها قابل ملاحظه نبود ( $P=0.56$ ).

گروه I درجه بالائی از Air Trapping را نسبت به گروه II داشتند

نتایج FEV<sub>1</sub> / FVC در گروه II (۳ نفر از ۲۰ نفر، ۱۵ درصد) نسبت به گروه I (۱۶ نفر از ۲۰ نفر، ۸۰ درصد) از تغییرات غیرطبیعی بیشتری برخوردار بودند ( $P<0.05$ ). بر طبق نتایج HRCT، در گروه II، ۵۵ درصد افراد، مبتلا به آمفیزم بودند. در حالیکه در گروه I، ۲۰ درصد موارد مبتلا شناسائی شدند ( $P<0.05$ ). همه ۵ مورد بیمار شناسائی شده آمفیزماتوئی در

سیگاری علامتدار حتی با سابقه مواجهه خفیف با گازهای شیمیائی، جهت تشخیص زودرس آمفیزم استفاده نمود. مواجهه با SM علت اصلی آمفیزم نمی‌باشد. چرا که مطابق یافته‌های این مطالعه، HRCT بیماران شیمیائی، نواحی کمتری از آمفیزم یا احتباس هوا را در افراد غیر سیگاری نسبت به افراد سیگاری نشان می‌دهد. یعنی عامل سیگار کشیدن می‌تواند علت اصلی بروز آمفیزم به شمار آید.

آمفیزم بطور مشخص با افزایش سن شدت می‌یابد. با افزایش سن، ریه در معرض تغییرات مورفولوژیکی قرار می‌گیرد که شامل افزایش مجاری هوائی آلوتولا، کاهش سطح آلوتولا یا کاهش نسبت سطح به حجم آلوتولا، فقدان بافت دیواره آلوتولا، بافت الاستیک و عضلات برونشویولار و افزایش شدت آمفیزم می‌باشد [۱۹].

آمفیزم و برونشیت مزمن هزینه‌های گزاف قابل توجهی را به جامعه تحمیل می‌کند. در سال ۱۹۹۶، در ایالت متحده مجموعاً ۱۴/۵ بیلیون دلار صرف هزینه‌های لازم جهت این دسته از بیماران شد. بنابراین چنین مطالعه‌ای می‌تواند امکان دستیابی به تشخیص آمفیزم در سنین پائینتر و نیز در مراحل اولیه بیماری بخصوص در افراد سیگاری علامتدار با سابقه مواجهه با گازهای شیمیائی را فراهم سازد که در نتیجه به موجب این امر تعداد دفعات بستری شدن بیماران در بیمارستان و صرف هزینه‌های درمانی به حداقل خواهد رسید و مسلماً از نظر اقتصادی مقرون به صرفه‌تر خواهد شد. همچنین میبایست به افراد سیگاری با سابقه مواجهه با گازهای شیمیائی خطرات آمفیزم و عوارض آن را بخصوص در سنین جوانی گوشزد کنیم تا شاید عاملی جهت ترک سیگار در این دسته از افراد گردد.

لازم به ذکر است مطالعه حاضر محدودیتهایی نیز دارد. در حقیقت مطالعه ما نیز از خطاهای نمونه‌گیری برخوردار است، چرا که انتخاب بیماران از بیماران کلینیکی بصورت تصادفی صورت نگرفت. همچنین افتراق میان سیگار کشیدن در بین گروهها ناشی از این حقیقت بود که بیماران شیمیائی به دلیل مشکلات عمده تنفسی قادر به کشیدن سیگار به اندازه دیگران نبودند. بنابراین واضح است که تعداد پاکت سیگار مصرفی این گروه با گروه دیگر

(میانگین = ۲/۵). این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=0.3). در کل بیماران شیمیائی، درجه بالاتری از Air Trapping را در مقایسه با گروه غیرشیمیائی نشان داد. اختلاف معنی‌داری از لحاظ سن در دو گروه شیمیائی و غیرشیمیائی وجود نداشت. میانگین سیگار کشیدن در گروه I، ۱/۵ پاکت / سال و در گروه II، ۱۷/۵ پاکت / سال بود. علائم آمفیزم در گروه کنترل I و II یافت نشد. سرفه و خلط در افراد سیگاری با سابقه مواجهه با SM بسیار بیشتر بود. در حالیکه سایر علائم در میان گروهها اختلافی نداشت. برطبق یافته‌های HRCT، اشکال مختلف درگیری آمفیزم در گروه I مشابه هم بودند (P=0.19). در حالیکه در گروه II، آمفیزم مرکزی و پاراسپتال شایعترین شکل درگیری بود (۳۵ درصد). کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین در هیچ یک از ۷۰ مورد مشاهده نشد.

## بحث

PFT نمی‌تواند آمفیزم را در افراد سیگاری با سابقه مواجهه با SM در مراحل اولیه تشخیص دهد. هر چند این یک تست تشخیصی مناسب در افراد سیگاری بدون سابقه تماس با گازهای شیمیائی محسوب می‌شود (حساسیت = ۱۰۰ درصد و PPV = ۶۰ درصد). افراد سیگاری با سابقه مواجهه با SM علائم آمفیزم و مشکلات تنفسی را در سنین پائینتری نشان می‌دهند. بطور میانگین آنها ۱۲ سال جوانتر از گروه دیگر بودند. بنابراین می‌توان گفت همزمانی ریسک فاکتورهای دیگر با سیگار ممکن است سبب آمفیزم علامتدار در سنین پائینتر (البته بجز کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین) گردد. افراد سیگاری با سابقه مواجهه با SM در مقایسه با افراد سیگاری بدون سابقه مواجهه، از مشکلات تنفسی مشابهی رنج می‌برند. افراد سیگاری در گروه شیمیائی ریسک فاکتور بیشتری برای ابتلا به مشکلات تنفسی دارند. بنابراین سرفه و خلط در آنها در سنین پائینتری نسبت به دیگران آشکار می‌شود و درجات احتباس هوا از شدت بیشتری برخوردار خواهد شد. مطابق یافته‌های پاتولوژیکی، HRCT از حساسیت ۱۰۰ درصد و ویژگی ۹۱ درصد در تشخیص زودرس آمفیزم برخوردار است [۲۴]. بنابراین می‌توان گفت باید از روش HRCT در همه افراد

definition, imaging, and quantification. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 1017-1025.

**8-** Kubo K., Eda S., Yamamoto H., Fujimoto K., Matsuzawa Y., Maruyama Y., Hasegawa M., Sone S., Sakai F. Expiratory and inspiratory chest computed tomography and pulmonary function tests in cigarette smokers. *Eur Respir J* 1999 Feb; 13(2):252-6.

**9-** Mastora I., Remy-Jardin M., Sobaszek A., Boulenguez C., Remy J., Edme JL. Thin-Section CT Finding in 250 Volunteers: Assessment of the Relationship of CT Findings with Smoking History and Pulmonary Function Test Results. *Radiology* 218 (3) 2001: 695-702.

**10-** 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(8): 491-5.

**11-** Ghanei M., Mokhtari M., Mohammad MM., Aslani J. Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: Chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol.* 2004; 52(2): 164-9.

**12-** Bagheri MH., Hosseini SK., Mostafavi SH., Alavi SA. High-resolution CT in chronic pulmonary changes after mustard gas exposure. *Acta Radiol.* 2003 May; 44(3):241-5.

**13-** Dompeling E., Jobsis Q., Vandevijver NM., Wesseling G., Hendriks H. Chronic bronchiolitis in a 5-yr-old child after exposure to sulfur mustard gas. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 343-6.

**14-** Emad AF., Rezaian GR., Hosseini K I. Chronic pulmonary squeal of sulfur mustard gas exposure in man: A report of 36 Cases. *Iran J Med Sci.* 1995; 20

همسان سازی نگردیده بود.

پیشنهاد می شود مطالعات آینده بر روی بیماران بدون علامت صورت بگیرد تا تشخیص آمفیزم به کمک HRCT در بیماران مشکوک، قبل از پیشرفت علائم و ایجاد اختلال عملکرد ریوی به اثبات برسد.

بنابراین توصیه می شود HRCT به عنوان یک ابزار سودمند در تشخیص زودرس آمفیزم در افراد سیگاری با سابقه مواجهه با گازهای شیمیائی، بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

## منابع

**1-** Snider G. L., Kleinerman J., Thurlbeck W M., Bengali Z H. The definition of emphysema: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-185.

**2-** Celli BR., Snider GL., Heffner J., et al. ATS statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.

**3-** Soejima K., Yamaguchi K., kohda E., et al. Longitudinal Follow-up Study of Smoking-induced Lung Density Changes by High-resolution Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4): 1264-1273.

**4-** Wewers M. , Pathogenesis of emphysema. Assessment of basic science concepts through clinical investigation. *Chest.* 1989 Jan; 95(1):190-5.

**5-** Burrows B., Early detection of airways obstruction. *Chest* 1974; 65: 239-240.

**6-** Sanders C., The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am* 1991; 19: 1019-1030.

**7-** Thurlbeck WM., Muller NL. Emphysema:

(1, 2):1- 4.

**15-** Sartin J S. Gulf War Illnesses: Cases and controversies. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:811–819.

**16-** Epler G R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:158–164.

**17-** Remy-Jardin M., Remy J., Gosselin B., Becette V., Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic CT correlations. *Radiology* 1993; 186:643–651.

**18-** Zhang J., Hasegawa I., Hatabu H., Feller-Kopman D., Boiselle PM. Frequency and severity of air trapping at dynamic expiratory CT in patients with tracheobronchomalacia. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 81–85.

**19-** Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology* 2000; 214:831–836.

**20-** Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy- Jardin M, Webb WR, Zerhouni EA. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200:327–333.

**21-** Foster J, Pratt PC, Roggli VL, Godwin JD, Halvorsen RA Jr, Putman CE. Centrilobular emphysema: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 159: 27-32.

**22-** Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in

unselected smokers. *Radiology* 1992; 183: 457-463.

**23-** Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure±volume curve in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1179-1187.

**24-** Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yerault JC. Lung volumes and forced ventilatory fellows. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl. 16): 5-40.

**25-** Berglund E, Birath G, Bjure J, et al. Spirometric studies in normal subjects. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. *Acta Med Scand* 1963;173: 185-192.

**26-** National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Update 2003. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

**27-** Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993; 186: 107-115.

**28-** Sanders C, Nath PH, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol.* 1988 Apr;23(4):262-6.

**29-** Tylen U, Boijesen M, Ekberg-Jansson A, Bake B, Lofdahl CG. Emphysematous lesions and lung

function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med.* 2000 Jan;94(1):38-43..

**30-** 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: 361–367.

**31-** Srinakaran J, Thammaroj J, Boonsawat W. Comparison of high-resolution computed tomography with pulmonary function testing in symptomatic

smokers. *J Med Assoc Thai.* 2003 Jun;86(6):522-8.

**32-** Ghanei M, Moqadam FA, Mir- Mohammad M, Aslani J. Tracheobronchomalacia and Air Trapping after Mustard Gas Exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 304-309.

**33-** Wilson L, Devine EB, So K. Medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. *Respir Med.* 2000 Mar; 94(3):204-13.