
Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumunun Bronkoalveoler Lavaj Lenfosit Altgruplarının Analizi ile Değerlendirilmesi[#]

E. KUNT UZASLAN*, N. ÖZYARDIMCI*, F. ŞENGÜL**, E. DALKILIÇ***, K. DİLEK****, G. GÖRAL**, M. KARADAĞ*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı,

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,

**** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Sistemik sklerozda (SS) akciğer tutulumu morbidite de artışın ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Değişik olgu tiplerinde farklı akciğer tutulum bulguları saptanmış ve SS'de akciğer interstisyumunda süregiden patojenik aktivitede lenfositlerin rol oynadığı gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışmada BAL sıvısının flow sitometrik analizi yapılarak SS'de akciğer tutulumunda lenfosit altgruplarının rolünün belirlenmesi amaçlandı.

Metod: Araştırma popülasyonunu sigara içmeyen 15 SS'li hasta oluşturmaktaydı. Olgular klinik, radyolojik bulguları ve solunum fonksiyon testlerine göre akciğer tutulumu olanlar Grup I (n= 8) ve akciğer tutulumu olmayanlar Grup II (n= 7) olarak iki gruba ayrıldılar. BAL sıvısı hücre sayımı, hücre dağılımı ve flow-sitometri kullanılarak lenfositlerin fenotipik analizi yapıldı.

Bulgular: 1) Oniki olguda (%80) alveolit saptandı; bu olguların 7'si Grup I'de, 5'i Grup II'de yer alan olgulardı. 2) Lenfositlerin oranı Grup I'de (%35.1 ± 8.8), Grup II'den (%26 ± 5) yüksekti. Fakat aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. 3) Her iki grup arasında CD3, CD4, CD16, CD19, CD25, CD56 lenfosit altgruplarının yüzdesi arasında ve CD4/CD8 oranında anlamlı fark yoktu. 4) HLA-DR+ lenfositlerin oranı Grup I'de (%29.5 ± 6.5), Grup II'den (%14.1 ± 3.2) yüksekti (p > 0.05). 5) CD8+ T lenfositlerin oranı Grup I'de (%37.2 ± 12), Grup II'den (%11.6 ± 3.1) anlamlı derecede yüksekti (p < 0.05).

Sonuç: BAL'da CD8+ lenfositlerin yüksek oranda bulunması nedeniyle akciğer tutulumu olan sistemik sklerozlu olgularda hücrel immünreguluar fonksiyonlarda farklılaşma olduğu, SS'de akciğerde gelişen patolojide CD8+ lenfositlerin rol oynadığı düşünüldü. Sistemik sklerozda akciğer tutulumunun tanı ve izlenmesinde BAL sıvısı lenfosit altgrupları analizinden yararlanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, lenfosit altgrupları.

SUMMARY

The Evaluation of Lung Involvement in Systemic Sclerosis by Analysis of Bronchoalveolar Lavage (BAL) Lymphocyte Subtypes

Lung involvement accounts for significant morbidity and is a leading cause of mortality in patients with systemic sclerosis (Ssc). It has been shown that different patterns of pulmonary involvement are seen in different subtypes of patients and lymphocytes play a major role in the ongoing pathogenic activity in the lung interstitium.

Aim: The purpose of this study was to determine the role of lymphocyte subtypes in the pathogenesis of lung involvement in Ssc by flowcytometric analysis of lymphocytes in BAL fluid.

Methods: The study population was consisted of 15 nonsmoker patients with Ssc. According to clinical, radiologic and lung function test findings, patients were divided in two groups; Group I (n= 8) patients with lung involvement, Group II (n= 7) patients without lung involvement. BAL fluid cell counts and differentials were determined and phenotypic analysis of lymphocytes were done by using flowcytometry.

Results: 1) Alveolitis was detected in 12 patients (80%) 7 patients in Group I and 5 patients in Group II. 2) The proportion of lymphocytes was higher in Group I ($35.1 \pm 8.8\%$) compared to Group II ($26 \pm 5\%$), but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). 3) The percentages of lymphocyte subtypes CD3, CD4, CD16, CD19, CD25, CD56 and CD4/CD8 ratio were not different in two groups. 4) The proportion of HLA-DR+ lymphocytes was higher in Group I ($29.5 \pm 6.5\%$) than in Group II ($14.1 \pm 3.2\%$) ($p > 0.05$). 5) The percentage of CD8+T lymphocytes was significantly higher in Group I ($37.2 \pm 12\%$) compared to Group II ($11.6 \pm 3.1\%$) ($p < 0.05$).

Conclusion: The high percentages of CD8+ lymphocytes in BAL may suggest a derangement of cellular immunoregulatory function in patients with lung involvement of Ssc, and CD8+ lymphocytes may play a role in development of pulmonary impairment in the disease. We concluded that BAL fluid lymphocyte subtypes analysis might be useful for the diagnosis and management of lung involvement in patients with Ssc.

Key Words: Systemic sclerosis, lymphocyte subtypes.

Bu araştırma Toraks Derneği II. Kongresi'nde (6-10 Mayıs 1998, Antalya) ve European Respiratory Society Yıllık Kongresi'nde (19-23 Eylül 1998, Cenevre, İsviçre) tebliğ edilmiştir.

Sistemik skleroz (skleroderma) deri, damarlar ve iç organlarda dejeneratif ve fibrotik değişikliklere neden olan multisistemik bir hastalık olmakla birlikte, akciğer parankim tutulumu hastalığın prognozunu etkileyen önemli bir komplikasyonudur (1-3). Otopsi çalışmalarında sklerodermalı olguların %70-100'ünde pulmoner fibrozisle uyumlu patolojik bulgular saptanmıştır (4,5). Pulmoner fibrozisin progresyonu ile ortaya çıkan solunum yetmezliği hastalığın en sık saptanan ölüm nedenlerinden biridir (6,7). Sklerodermada pulmoner fibrozise mikrovasküler yataktaki değişikliklerin, alveoler alan ve interstisyumdaki inflamasyonun öncülük ettiği saptanmıştır (8,9).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) diğer kollajen vasküler hastalıklarında olduğu gibi sklerodermalı olgularda da akciğerde süregiden immünolojik olayların ve inflamasyonun araştırılmasını sağlayan güvenli bir inceleme yöntemidir (10,11). BAL alveolitin yani alt solunum yollarında im-

mün efektör ve inflamatuvar hücrelerin sayısındaki artışın da değerlendirilmesini sağlar. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda sklerodermalı olgularda nötrofil ve lenfositlerin arttığı bir alveolit tipinin varlığı gösterilmiştir (10,12-15).

Sklerodermada BAL sıvısında lenfositlerin oranının yüksek bulunduğu olguların eozinofillerin ve nötrofillerin yüksek bulunduğu olgulara göre kortikosteroid tedavisine daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir (10,12). Bu nedenle hastalığın akciğer tutulumunun ve akciğerde süregiden inflamasyonun başlangıç evresinde saptanması, tedavinin de erken başlanmasını sağlayacaktır. Bu çalışmada sklerodermalı olgularda klinik ve radyolojik olarak akciğer tutulumu bulunan ve bulunmayan olgularda BAL uygulayıp, BAL sıvısında saptanan hücrelerin sitolojik dağılımlarını ve lenfosit alt gruplarını araştırarak BAL'ın hastalığın akciğer tutulumunun erken saptanmasına katkısını incelemeyi amaçladık.

METOD

Araştırmaya tıp fakültesi göğüs hastalıkları ve tüberküloz anabilim dalı, romatoloji ve nefroloji bilim dallarında skleroderma tanısı ile izlenen yaş ortalamaları 42 ± 8 yıl olan, 14 kadın, 1 erkek 15 olgu alındı. Bütün olgularda skleroderma tanısı anamnez, fizik muayene bulguları, radyolojik bulgular ve deri biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucu konmuştu ve olguların ortalama semptom süreleri 6.4 ± 7 yıldır. Olguların anamnezleri, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları değerleri ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgularına göre akciğer tutulumu olan Grup I (n= 8) ve akciğer tutulumu olmayan Grup II (n= 7) olarak iki gruba ayrıldı.

Olgularda 12 saat önce başlayan premedikasyonu ve %2'lik lidokain ile yapılan lokal anesteziyi takiben transoral veya transnazal yol kullanılarak fiberoptik bronkoskopi (FOB) ve BAL uygulandı. BAL işlemi sağ akciğer orta lob segmentlerinde, sol akciğerde lingulada veya radyolojik olarak hastalığa katıldığı düşünülen akciğer lobunun bronşunun segmentlerinde FOB kama (wedge) pozisyonunda yerleştirilerek gerçekleştirildi. Segment veya subsegment içine yerleştirilen bronkoskop içinden geçirilen katederden steril serum fizyolojik 20 mL'lik 5 porsiyon halinde (toplam 100 mL) enjektörle vererek manuel olarak aspire edildi. Geri dönen (aspire edilen) BAL sıvısı gazlı bezden süzülerek mukusundan ayrılması sağlandıktan sonra santrifüj edildi. Santrifüj sonrası BAL supernatantı ileri çalışmalar için derin dondurucuda saklandı. Hücre çökeltisi dengelenmiş tuzlu su solüsyonu ile yıkandı ve sıvının bir kısmında BAL'daki hücrelerin total sayısı hemositometrede (Neubauer kamerada) sayıldı, Trypan mavisi ile işleme sokularak vitaliteleri saptandı. BAL sıvısı ikinci kez santrifüj edildikten sonra hücre sedimentinin bir miktarından yayma preparatlar hazırlanarak

May Grünwald Giemsa (MGG) ile boyandı. Her preparatta 600 hücre sayılarak olguların BAL sıvılarının differansiyel sitolojik incelemesi yapıldı. İmmünolojik çalışma için ayrılan diğer kısmı yarım saat içinde immünoloji laboratuvarına ulaştırıldı ve burada monoklonal antikorlarla muamele edilerek CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56 ve HLA-DR ekspresyon eden hücrelerin analizi flow sitometrede değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

BÜLGÜLAR

Olguların BAL bulguları değerlendirildiğinde Grup I'deki 7 olguda, Grup II'deki 5 olguda alveolit saptandı (Tablo 1). BAL differansiyel sitolojik incelemesinde lenfositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin oranı Grup I'deki olgularda, Grup II'deki olgulardan yüksek olarak saptanmakla birlikte her iki grupta incelenen hücrelerin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Her iki grupta lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde Grup I ve II arasında CD3, CD4, CD16, CD19, CD25, CD56 ekspresyon eden hücrelerin yüzdeleri arasında ve CD4/CD8 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2) ($p > 0.05$). HLA DR+ lenfositlerin oranı Grup I'de Grup II'den yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

CD8+ T lenfositlerin oranı Grup I'de Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı sistemik sklerozlu olgularda BAL differansiyel sitolojik değerlendirmesinin ve BAL'da saptanan lenfositlerin fenotiplerinin analizinin hastalığın akciğer tutulumunun erken tanısına katkısını araştırmaktır. Bütün olgular deri biyopsilerinin histopatolojik incelemesi sonu-

Tablo 1. Olguların BAL differansiyel sitolojik değerlendirilmesi.

	Geri dönüş %	Total hücre sayısı x 10 ⁶	Makrofaj %	Lenfosit %	Nötrofil %	Eozinofil %
Grup I	67.3 ± 3.4	23.4 ± 3.6	59.3 ± 9.3	35.1 ± 8.8	3.9 ± 0.9	2.8 ± 1.4
Grup II	75 ± 3.8	17.8 ± 1.8	70.6 ± 4.9	26 ± 5.0	3 ± 0.5	1.5 ± 0.5

Tablo 2. Olguların BAL'da lenfosit alt gruplarının dağılımı.

+ Lenfosit %	Grup I	Grup II
CD 3 (olgun T hücresi)	55.0 ± 14.2	34.6 ± 8.7
CD 4 (yardımcı / indüktör T)	12.1 ± 2.7	13.4 ± 4.1
CD 8 (sitotoksik / süpresör T)	37.2 ± 12.0*	11.6 ± 3.1*
CD 4/CD 8	0.6 ± 0.2	1.5 ± 0.7
CD 19 (B hücre)	2.9 ± 1.3	1.2 ± 0.2
CD 16 (NK hücresi)	2.7 ± 0.5	5.2 ± 1.5
CD 25 (aktif T, B hücre)	5 ± 1	8.2 ± 2.2
CD56 (NK hücresi, bazı T hücreleri)	23.9 ± 5.3	13.8 ± 5.3
HLA-DR (B hücreler, aktive T hücreler)	29.5 ± 6.5	14.1 ± 3.2

*p< 0.05

cunda skleroderma tanısı almıştı. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, SFT değerleri ve YRBT bulgularına göre hastalığın akciğer tutulumunun henüz gelişmediğini düşündüğümüz Grup II'deki 7 olgunun 5'inde, BAL'da total hücre sayılarının arttığı saptandı. Bu durum bize, diğer kollajen vasküler hastalıklarda da olduğu gibi sklerodermalı bu grup olguda da süregiden subklinik alveolitin varlığını düşündürdü (10). Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile interstisyel akciğer fibrozisi düşünülen (Grup I) olgular ile düşünülmeyen (Grup II) olguların BAL differansiyel sitolojik değerlendirmelerinde saptanan hücrelerin oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bu nedenle BAL differansiyel sitolojik incelemesi ile akciğer tutulumu bulguları olan ve olmayan grubu ayırmak mümkün değildi. İlginç olan bir nokta ise her iki grupta lenfositlerin oranındaki artışın çok belirgin olması, aynı olayın nötrofil ve eozinofillerde gözlenmemesiydi. Bu bulgular önceki çalışmalarda da sklerodermalı olguların BAL'ında saptanan yüksek lenfosit oranları ile uyumluluk gösterirken, nötrofillerde artış saptanan çalışmaların sonuçlarını desteklemiyordu (10,12-19). Olgular da saptanan lenfositik alveolitle birlikte nötrofil ve eozinofillerin aynı oranda artmamış olması, kortikosteroid tedavisinden yarar görebileceklerini düşündürmekteydi (10,20).

Her iki grupta yer alan sklerodermalı olguların BAL sıvısı makrofaj oranları sigara içmeyen sağlıklı bireyler için bildirilen referans oranlardan düşük olmakla birlikte total sayıları artmıştı, an-

cak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (21). Makrofajların sitoplazma ve nukleusları MGG boyanması ile değerlendirildiğinde, makrofajların normaldeki görünümünden farklılık saptanmadı (21). Sklerodermalı olgularda interstisyel pulmoner fibrozisin gelişiminde makrofajların rolünün saptanması için makrofaj fenotiplerinin araştırıldığı daha ileri immünolojik çalışmalara gerek olduğu düşünüldü.

Çalışmada her iki grupta lenfosit alt grupları floresan boyalarla konjuge monoklonal antikorlar kullanılarak flow-sitometride analiz edildi. B-lenfositlerin tanınması için CD19 antijenini tanıyan monoklonal antikor kullanıldı. Sklerodermalı olgularda akciğer dokusunda yapılan histopatolojik çalışmalarda fokal peribronşiyal lenfoid hiperplazi saptanmış ve bronşiyolle ilişkili lenfoid dokuda (Bronchial Associated Lymphoid Tissue, BALT) yer alan folliküler B lenfositlerin alveoler lümene göç ettiği öne sürülmüştür (12,22). B lenfositlerin stimülasyonunun sklerodermanın patogenezinde önemli rol oynadığını ileri süren görüşler de vardır (23). Ancak çalışmamızda akciğer tutulumu olan ve olmayan grupta saptanan CD19+ lenfositlerin (B lenfositlerin) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ve akciğer tutulumunda B lenfositlerin rolünü öne süren görüşler desteklenemedi.

Sklerodermalı olgularda yapılan histopatolojik çalışmalarda pulmoner fibrozis öncesi dönemde alveolitin varlığı gösterilmiştir (17,24). Alveolit-

lerin patogeneğinde CD8+ T lenfositlerin (süpresör/sitotoksik lenfositlerin) rolü daha önceki yıllarda yapılan immünolojik çalışmalarda tanımlanmıştır (25-28). Araştırmamızda CD8+ T lenfositlerin oranı akciğer tutulumu saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgumuz sklerodermalı olgularda akciğerde CD8+ T lenfositlerde artış saptanan geçmiş yıllarda yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermekteydi (14,29-31). Bazı araştırmacılar sklerodermalı olgularda periferik kanda CD8+ T lenfositlerin azaldığını saptamışlar ve periferik kandaki CD8+ T lenfositlerde saptanan bu azalmanın nedeninin, CD8+ T lenfositlerin immünolojik reaksiyonun yer aldığı, deriye damara ve iç organlara; örneğin akciğere doğru yer değiştirmesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (32-36). Araştırmamızda akciğer tutulumu olan olgularda BAL sıvısında CD8+ T lenfositlerin artışının dolaylı olarak gelen CD8+ T lenfositlerle açıklanabileceği düşünüldü.

Araştırmamızda saptanan bir diğer bulgu da HLA-DR + lenfositlerin oranının akciğer tutulumu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte daha yüksek bulunmasıydı. Bu durum akciğer tutulumu olan olgularda süregiden inflamasyonda aktive lenfositlerin rol oynadığını düşündürdü. Akciğer tutulumu olan olgularda CD8+ T lenfositlerin oranındaki artışa bağlı olarak CD4/CD8 oranı akciğer tutulumu olmayan olgularda saptanan orandan daha düşüktü, fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Araştırmamızda akciğer tutulumu olan ve olmayan grupta saptanan CD16, CD25 ve CD56 ekspresyon eden hücrelerin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı. CD16 ekspresyon eden NK hücreler akciğer tutulumu saptanan grupta daha düşük oranda saptanırken, CD56 ekspresyon eden NK hücreler bu grupta daha yüksek oranda saptandı. Literatürde sklerodermalı olgularda BAL sıvısında bu tip CD56 NK hücreler üzerine bir araştırmaya rastlamadık. Ancak sklerodermalı olgularda periferik kanda hastalığın geç döneminde başlangıç dönemine göre CD56 NK hücrelerin azaldığı, CD45+ T lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (34). Bir diğer çalışmada ise sklerodermalı olgularda CD16+ NK hücrelerin oranının BAL sıvısında,

periferik kandaki oranından daha yüksek olduğu, ancak bu durumun olguların spirometrik değerleri ve radyografik bulguları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (36). Sklerodermalı olgularda akciğerde gelişen immünolojik olaylarda NK hücrelerin rolü ile ilgili araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamıza anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı değerleri, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulgularına göre akciğer tutulumu düşünülmeyen ancak %71'inde BAL differansiyel sitolojik incelemesinde subklinik alveolit saptadığımız sistemik sklerozlu II. gruptaki olgularda hastalığın akciğer tutulum bulgularının izlenmesi ile devam edilmektedir.

Araştırmamız sonucunda akciğer tutulumu olan sklerodermalı olgularda alveolitle birlikte CD8+ T lenfositlerin aktif rol oynadığı, BAL differansiyel sitolojik değerlendirmesinin sistemik sklerozda akciğer tutulumunun araştırılmasında yeterli olmadığı, CD4+ T lenfositlerin, NK hücrelerin, B lenfositlerin ve makrofajların hastalığın akciğerde oluşturduğu immünolojik olaylardaki rolünün saptanması için daha ileri çalışmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in collagen vascular disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503.
2. McCarthy DS, Baragar FD, Dhingra S, et al. The lung in systemic sclerosis (scleroderma). A review and new information. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 271-83.
3. Medgser TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 369-76.
4. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observation in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
5. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1986; 54: 490-8.
6. King TA. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE (eds). *Interstitial lung disease*. St Louis: Mosby Year Book, 1993: 271-308.
7. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 298: 139-48.
8. Le Roy EC, Trojanowska M, Smith EA. The pathogenesis of scleroderma/systemic sclerosis, SSc. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:173-7.

9. Steen VD: Systemic sclerosis. In: Cannon WG (ed). *The Lung In Rheumatic Disease*. New York: Marcel Decker, 1990: 279-302.
10. Wallaert B, Hoorelbeke A, Sibille Y, Rossi GA. The clinical value of bronchoalveolar lavage in collagen vascular disease. *Eur Respir Rev* 1992; 2(8): 75-82.
11. Kunt Uzaslan E, Özyardımcı N, Gürdal Yüksel E, Karadağ M, Gözü RO, Ege E. Sklerodermalı olgularda bronkoalveoler lavajın solunum fonksiyon testlerine etkisi. *Bursa Devlet Hast Bül* 1998; 14(2): 143-6.
12. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 706-13.
13. Koning G, Luderschmidt C, Hammer C, Adelman-Grill BC, Braun-Falco O, Fruhmann G. Lung involvement in scleroderma. *Chest* 1984; 85: 318-24.
14. Frigieri L, Mormile F, Grilli N, et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis: Interlobar variability lymphocyte subpopulations and functional correlations. *Respiration* 1991; 58(3-4): 132-40.
15. Salaffi F, Subiaco C, Carotti M, Blasetti P, Cervini C. Pulmonary inflammation in systemic sclerosis. An assessment by bronchoalveolar lavage. *Recenti Prog Med* 1994; 85(10): 475-80.
16. Wallaert B, Harton PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen vascular disease assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-80.
17. Wells AU, Hansel DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 462-8.
18. Kallenberg CGM, Jansen HM, Elema JD, The TH. Steroid responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis. Monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1984; 86: 489-92.
19. Doboszynska A, Grubek-Jaworska H, Droszcz P, Droszcz W, Blaszczyk-Kostanecka M. Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis. 6th International Conference on BAL, 24-27 June 1998, Corfu, pp:119.
20. Turner Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35: 593-9.
21. Costabel U. Atlas der bronchoalveolaren lavage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1994; pp:12-16.
22. Bienenstock J. Bronchus associated lymphoid tissue. In: Bienenstock J (ed). *Immunology of the lung and upper respiratory tract*. New York: McGraw-Hill, 1984: 96-118.
23. Bruns M, Herrmann K, Uwe-Frithiof H. Immunologic parameters in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1994; 33: 25-32.
24. Lorneo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis in scleroderma presenting as pulmonary interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-7.
25. Kradin RL, Divertie MB, Colvin RB, Ramirez JCJ, Bhan AK. Usual interstitial pneumonitis is a T cell alveolitis. *Clin Immunopatol* 1986; 40: 224-35.
26. Wallaert B. Subclinical alveolitis in immunologic systemic disorders. *Lung (suppl)* 1990; 168: 974-83.
27. Berman JS, Beer DJ, Theodore AC, Kornfeld H, Bernardo J, Center DM. Lymphocyte recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 238-57.
28. Agostini C, Chilosi M, Zambello R, Trentin L, Semenzato G. Pulmonary immune cells in health and disease: Lymphocytes. *Eur Respir J* 1993; 6: 1378-401.
29. Owens GR, Paradis IL, Gryzan S, Medsger TA. Role of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Lab Clin Med*. 1986; 107: 253-60.
30. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A, Kawiak J, Droszcz W. Phenotype of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung fibrosis in the course of scleroderma. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 (7-8): 382-8.
31. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Kawalec M, Doboszynska A, Kawiak J, Droszcz W. Lymphocyte phenotyping in systemic sclerosis. A flow cytometry analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Analyt and Quant Cytol and Histol* 1997; 19(3): 264-70.
32. Barnett AJ, Tait BD, Barnett MA, Toh BH. T lymphocyte subset abnormalities and HLA antigens in scleroderma (systemic sclerosis) *Clin Exp Immunol* 1989; 76: 24-9.
33. Whiteside TL, Kumagai Y, Roumm AD, Almendinger R, Rodnan GP. Suppressor cell function and T lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 1983; 26(7): 841-7.
34. Frieri M, Angadi C, Paolano O, et al. Altered T cell subpopulations and lymphocytes expressing natural killer cell phenotypes in patients with progressive systemic sclerosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 773-9.
35. Gustafsson R, Totterman TH, Klaresko L, Hallgren R. Increase in activated T cells and reduction in suppressor inducer T cell in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 40-5.
36. Gudbjörnsson B, Hallgren R, Nettelbladt O, et al. Phenotypic and functional activation of alveolar macrophages, T lymphocytes and NK cells in patients with systemic sclerosis and primer Sjögren's syndrome. *Annals Rheum Dis* 1994; 53: 574-9.

Yazışma Adresi:

Dr. Esra KUNT UZASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

16059 Görükle, BURSA