



KLİNİK ÇALIŞMA

DEĞİŞİK KLİNİK PATOLOJİLERDE PALATİN TONSİLLEKTOMİ MATERYELLERİ MORFOLOJİSİ

Dr. Özden TULUNAY², Dr. Ozan ÖZGÜR SOY¹, Dr. Özgür KEMAL³, Dr. Mustafa SAATÇİ¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ³Diyarbakır Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Departmanı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Rekürren tonsillit (RT) ve obstrüktif tonsil hipertrofisi (OTH) çocuklarda tonsillektominin en sık iki endikasyonudur. Tonsil fizyolojisi ve hastalıklarındaki morfolojisi henüz net aydınlatılabilmemiş değildir. Bu çalışmada, RT ve OTH hastalarının tonsillektomi materyellerinin morfolojisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: RT ve OTH hastalarına ait 44 tonsillektomi materyelinin morfolojisi incelenmiştir. Yüzey epiteli, kript epiteli, kript içeriği, tonsil lenfoid dokusu, ektrafolliküler dokusu klinikten habersiz (kör) değerlendirildi, parametrelerin varlığı ve yaygınlığı 0-3 arasında değerlendirilerek skorlandırıldı.

Bulgular: RT ve OTH hastalarına ait palatin tonsil dokuları arasında kript epitelinde keratoz gelişmesi, kript sayısı, fibrozis gelişmesi ve büyük germinal merkezli lenfoid doku içeriği yönünden anlamlı fark bulundu.

Sonuç: RT ve OTH hastalarında tonsil yüzey epitelinde ve lenfoepitelde metaplaziyle başlayan, artmış keratinizasyon ve hücre döküntülerinin katılmasıyla oluşan kript obliterasyonlarının, tonsil immun cevaplarında bozulmaya ve uzamış immun uyarılara neden olarak RT ve OTH oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Palatin tonsil, tonsil morfolojisi, rekürren tonsillit, obstrüktif tonsil hipertrofisi

THE HUMAN PALATINE TONSIL STUDIED FROM SURGICAL SPECIMENS AT VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS: MORPHOLOGICAL ANALYSIS

SUMMARY

Purpose: Recurrent tonsillitis (RT) and obstructive tonsillar hypertrophy (OTH) are the two most frequent indications of tonsillectomy in children. Physiology of tonsil and its morphology in disease are still unknown. In this study, morphology of tonsillectomy specimens in RT and OTH patients were evaluated.

Materials and methods: Morphology of palatine tonsils of forty four patients with RT or OTH were evaluated. The surface epithelium, crypt epithelium, crypt content, lymphoid follicles and extrafollicular areas were blindly evaluated. Presence and the degree of these parameters were scored between 0-3.

Results: Significant differences in parameters of keratinization of crypt epithelium, crypt number, fibrosis and increased lymphoid follicles with large germinal centers were found between tonsils of patients with RT and OTH.

Conclusion: We consider that changes in tonsil tissue starting with keratinization of both surface and crypt epithelium continuing with obliteration of the crypts may result in immune unresponsiveness or continuing immune stimulation which results in RT or OTH.

Keywords: Palatin tonsil, tonsillar morphology, recurrent tonsillitis, obstructive tonsillar hypertrophy

GİRİŞ

Genellikle sadece tonsil olarak da tanımlanan palatin tonsiller mukozal lenfoid dokunun (mucosa-associated lymphoid tissue - MALT) bir parçası olan Waldeyer halkasının en önemli lenfoid organlarını oluşturur. Palatin tonsiller solunum ve sindirim sistemlerinin giriş yolunda yer alan, organizmaya bu yolla dahil olan çeşitli mikroorganizma ve antijenlere karşı stratejik bir karakol görevi bulunan ve organizma savunmasının ilk basamaklarını oluşturan önemli lenfoid organlardır. B lenfositlerin immunglobulin salgılayan hücrelere maturasyonuna uygun mikroçevre oluştururlar.^{1,2}

Tonsillerin savunma görevi sırasında yabancı antijen ve tonsil kriptlerinde yer alan immun sistemin karşılaşmasıyla gelişen immun cevaplar, özellikle çocuklarda, bu organlardan kurtulmayı gerektirebilecek hastalık tabloları oluşabilmektedir. Hastalıkları içinde enfeksiyon ve hipertrofi bulunmaktadır. Tonsilde immun savunmanın lenfoid ve epitelyal dokunun etkileşimiyle sağlandığı bilinmekteyse de gerek bu durum, gerek tonsil fizyolojisi hala tam aydınlatılabilmemiş değildir.

Tonsillektomi birçok ülkede en sık uygulanan pediatrik operasyonlardandır. Hipertrofi ve iltihabi patoloji klinik pratikte tonsillektominin en sık iki endikasyonudur. OTH nedeni büyük oranda bilinmemektedir ve hipertrofik tonsil bakteriolojisinin sadece kronik enfeksiyon gösteren tonsillerden farklı olabileceği ileri sürülmektedir.¹ RT pek çok çalışmaya konu olmuş ve tonsillit ataklarını

İletişim kurulacak yazar: Dr. Özgür Kemal, Diyarbakır Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Departmanı, Diyarbakır, Türkiye, E-mail: drozgurkemal@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 08 Mart 2007, revizyonun gönderildiği tarih: 18 Ağustos 2007, yayın için kabul edilme tarihi: 11 Ekim 2007



açıklamak için birçok hipotez ileri sürülmüştür.³ RT nedenleri veya buna predispoze eden durumlar; akut ataklarda antibiotik tedavisinin istismarı, mikroflora değişiklikleri, kript epiteli değişiklikleri ve bazı viral enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Brodsky ve ark.¹ OTH ve RT hastalarının tonsillerini karşılaştırarak, OTH hastalarının tonsil hacimlerinin RT hastalarından anlamlı olarak büyük olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada, hastalık gösteren tonsillerin morfolojisini tanımlayarak, klinik parametrelerle ilişkisini araştırdık. OTH ve RT ile tonsil morfoloji arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi ve anlamlı klinik korelasyon gösterecek morfolojik değişiklikleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

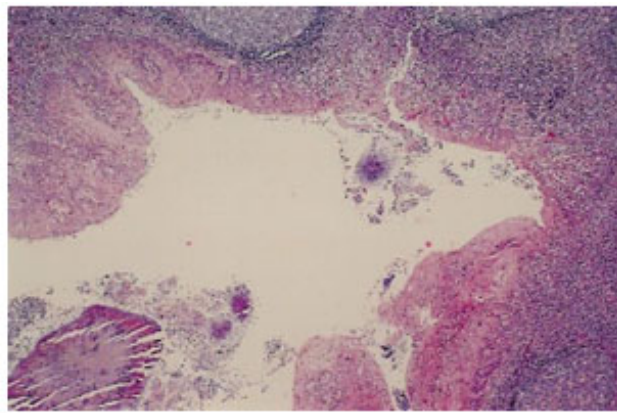
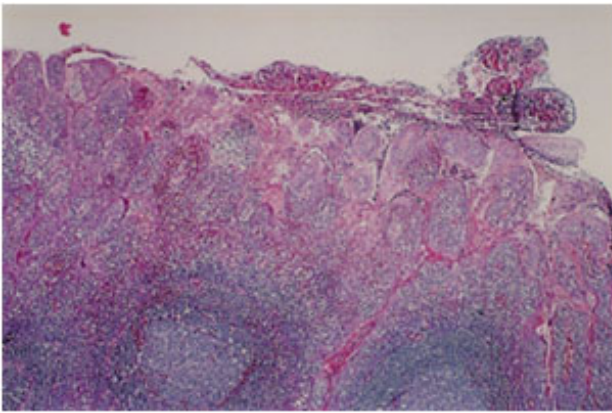
Çalışmada RT nedeni ile opere edilen 20 hasta ile, OTH nedeni ile opere edilen 24 hasta olmak üzere toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Hastaların palatin tonsilleri histopatolojik açıdan incelenmiştir. Tonsil boyutu ve klinik enfeksiyon hikayesiyle iki klinik tablo tayin edilmiştir: 1) RT, en az iki yıl, yılda 4'den fazla akut tonsillit nöbeti geçiren, küçük boyutlu (0 veya 1+) tonsillere sahip hastalar; 2) OTH, tonsilleri çok büyük (3+ veya 4+) olup, havayolunda tıkanıklığa yol açan hastalar. RT hasta grubuna tonsillektomi, OTH hasta grubuna ise adenotonsillektomi operasyonu uygulanmış olup, adenoidektomi materyalleri değerlendirmeye alınmamıştır.

Histopatoloji

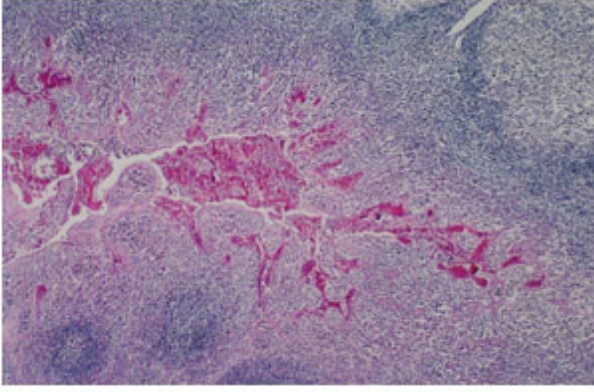
Tonsil dokuları %10 formalinde tespit edilmiş, rutin şekilde takip edilerek parafine gömülmüştür. Hematoksilen-eosin boyalı kesitlerde hasta bilgilerinden, hastalık grubundan habersiz

olarak (kör) histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Ön değerlendirme sonunda her hasta tonsilini temsil etmek üzere seçilen birer örnek kesitte histopatolojik parametreler değerlendirilmiştir. İncelenen histopatolojik parametreleri yüzey epiteli, kript epiteli, lenfoid doku, interfolliküler doku ve kriptlerin içeriği olmak üzere beş doku komponenti oluşturmuştur. Bulunduğu takdirde tonsil tabanlarında glanduler ve fibromuskuler dokulara ait patolojiler kaydedilmiştir. Yüzey ve kript epitelinde metaplazi, ülser, hiperplazi, iltihabi hücre infiltrasyonu ve papillomatöz yüzey; kript epitelinde bunlara ilave olarak keratinizasyon ve atrofi kaydedilmiş, kript sayısı, kripte dilatasyon, kistik genişleme, kript obliterasyonu, kript absesi, kanama, kript lümeninde bakteri ve *Actinomyces* varlığı değerlendirilmiştir. İnterfolliküler dokular vaskularite, iltihabi hücre infiltrasyonu, retiküler fibril, fibrozis ve atrofi varlığı için değerlendirilmiştir. Her bir parametrenin varlığı ve yaygınlığı yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak kaydedilerek skorlanmıştır. Tonsil lenfoid dokusunda sekonder lenfoid folliküller subjektif olarak küçük, orta ve büyük çapta olmak üzere üç subgruba ayırarak değerlendirilmiş, her hastada bu subgrupların total sayısı ve bunların toplamıyla her tonsilin total sekonder lenfoid follikül sayısı saptanmıştır.

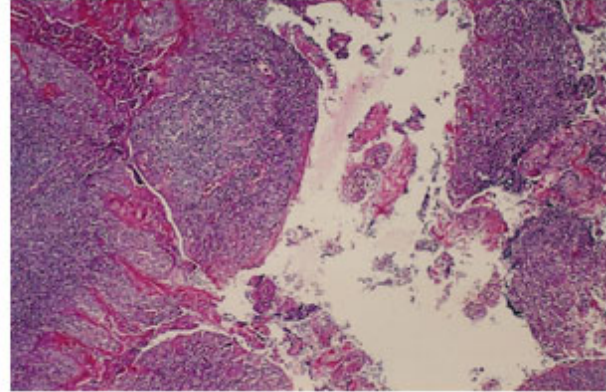
Klinik ve serolojik parametrelerle tayin edilen hasta gruplarında grupları tanıtıcı, anlamlı histopatolojik parametrelerin varlığı araştırılmış, tüm parametreler bir arada tartışılmıştır. Morfolojik parametrelerin hasta gruplarında karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş, $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.



Resim 1. a. Tonsil yüzey epitelinde papillasyonla birlikte ortaya çıkan yassı epitel metaplazisi. b. Dilate lümeninde bol *Actinomyces* içeren kriptin epitelinde kripti zırh gibi saran çok katlı yassı epitel metaplazisi.



A

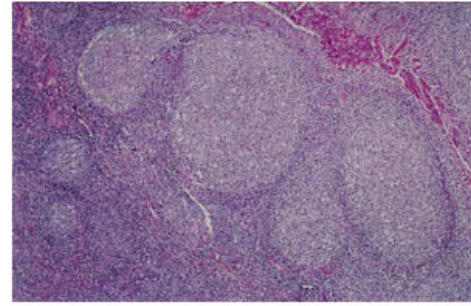


B

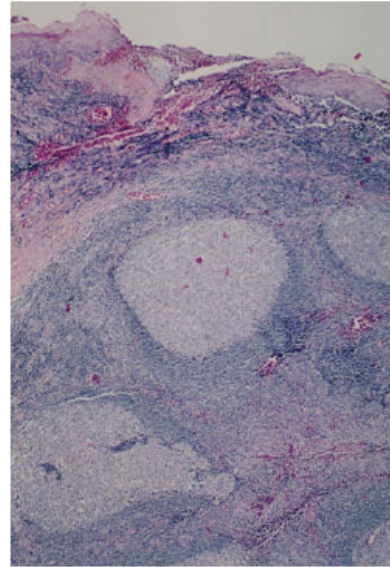
Resim 2. a. Kript lümenini doldurarak hemen tümüyle oblitere eden keratinizasyon. b. Dilate kript lümeninde keratinizasyonla birlikte iltihap hücreleri, epitel ve hatta doku döküntüleri.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı 8 olup erkek kadın oranı totalde 20:24 idi. OTH grubunda ortalama yaş 7.6, erkek kadın oranı 10:10 iken, RT grubunda ortalama yaş 8.333, erkek kadın oranı ise 10:14 olarak görüldü. Yüzey ve kript epitellerinin her iki klinik tabloda da, anlamlı istatistik fark oluşturmayacak şekilde (sırasıyla $p=0.843$, $p=0.861$) yaygın bir metaplaziye uğradığı görülmüştür. Metaplazinin özellikle Actinomyces içeren kriptlerde çok belirgin, ileri düzeyde olduğu, kalın çok katlı yassı epitel örtüsünün kriptleri saran bir zırh oluşturduğu görülmüştür (Res.1.). RT ve OTH hastalarına ait tonsil morfolojisinin kript sayısı, kript epiteli, interfolliküler doku ve lenfoid doku komponentlerinde istatistiksel anlamlı fark içerdiği tespit edilmiştir. OTH hasta tonsillerinde kript sayısı anlamlı değişiklik göstermemiş, ancak RT gösteren tonsillerde anlamlı miktarda azalmıştır. Bu tonsillerin kript epitellerinin anlamlı düzeyde ($p<0.022$) daha fazla keratinizasyon geliştirdiği tespit edilmiştir (Res.2.). Bu tonsillerin ayrıca daha fazla miktarda büyük lenfoid folliküle sahip olduğu ($p<0.033$) ve OTH hasta tonsillerinin toplam lenfoid dokusunun RT hasta grubu tonsillerine göre anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte ($p=0.071$) artmış olduğu gözlenmiştir (Res.3.). RT hastalarına ait tonsillerin daha belirgin atrofi ve parankimal iltihabi patoloji içerdiği tespit edilmiş, ancak bunun istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür. Bu tonsillerde fibrozis gelişimi OTH hasta tonsillerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.040$). Gelişen bu fibrozisin, bu tonsillerin lenfoid dokusunu önemli şekilde ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir (Res.4.) (Tablo 1).

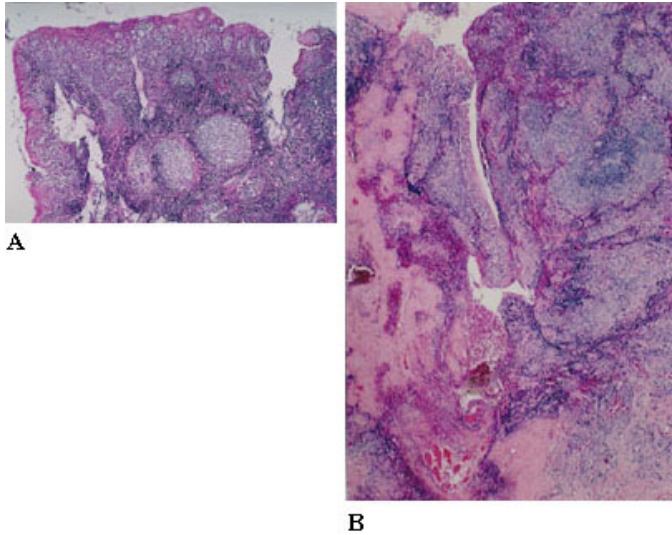


A



B

Resim 3. a. OTH hasta tonsilinde lümeni dolduran yaygın keratinize kript epiteli altında değişik boyutlu germinal merkezlerle karakterli hiperplastik lenfoid doku. b. RT hasta tonsilinde yüzeyel keratinizasyon ve ülserasyonla birlikte önemli oranda doku hasarına komşu germinal merkezleri belirgin seyrek lenfoid follikül.



Resim 4. RT hasta tonsilinde; a. Yüzey epitelinde metaplazi, dokuda parçalanmalar ve seyrek rezidüel lenfoid dokuyu çevreleyen retiküler fibriler doku, fibrozis. b. Doku santralindeki kısmen oblitere, hasarlı kript çevresinde az miktarda lenfoid doku kalıntısı, diğer alanlarda tümüyle hyalinize fibrotik gelişme.

Tablo 1. Histolojik parametrelerin hasta gruplarındaki profili

Histolojik Parametreler	RT	OTH
Yüzey Epiteli		
İltihap	0,72±0,70	0,72±0,63
Ülser	0,68±0,89	0,68±0,72
Metaplazi	2,00±0,53	2,00±0,72
Hiperplazi	0,68±0,65	0,82±0,73
Kript epiteli		
İltihap	1,45±0,91	1,64±0,66
Ülser	1,27±0,94	1,73±0,83
Metaplazi	1,00±0,96	0,91±0,81
Hiperplazi	1,55±0,86	1,9±1±0,68
Papillomatöz	0,32±0,57	0,64±1,05
Kript, lümeni		
Keratoz*	0,95±0,84	1,59±0,91
Kanama	0,41±0,67	0,59±0,67
Obliterasyon	0,63±0,72	1,13±1,16
Dilatasyon	1,14±0,99	1,14±0,89
Kript kisti	0,27±0,46	0,18±0,50
Mikroorganizma	0,93±0,56	1,180,44
Kript sayısı [†]	10,04±3,29	14,77±5,34
İnterfolliküler doku		
İltihap	1,23±0,81	1,64±0,58
Fibrozis [§]	0,55±0,67	1,05±0,84
Retiküler fibril	1,05±0,99	1,36±0,66
Atrofi	0,64±0,90	0,86±0,89
Lenfoid follikül		
Küçük	30,64±18,41	39,32±21,91
Orta	30,64±17,28	47,23±32,49
Büyük [†]	34,18±18,2	55,32±34,35
Total	95,45±37,57	141,77±71,63

RT: Rekürren tonsillitis, OTH: Obstruktif tonsiller hipertrofi
*: p<0.022, [†]: p<0.001, [§]: p<0.040, [†]: p<0.033, (Mann-Whitney-U Test)

TARTIŞMA

Normal palatin tonsil yassı epitelle çevrelenmiştir. Epitelin yüzeyden tonsil dokusu içine doğru geliştirdiği invajinasyonlarla 15-20 dar kanal halinde kriptler oluşur.⁴ Tonsil kriptleri, içlerinde tükrük salgısı ve partikülleri hapsedme özellikleriyle yabancı antijenlerle immun sistem arasındaki etkileşimi kolaylaştıran alanlardır. Kript epitelinin primer fonksiyonu, lenfositler ve antijen prezente eden hücre (APC - antigen presenting cell) elemanları arasında etkileşimi ve efektif bir immunitiyi başlatmak için gerekli uygun çevreyi sağlamaktır. Tonsil ve nazofarengeal alanda kriptleri döşeyen hücreler, intraepitelyal pasajlara sahip M (Membranöz) hücrelerdir ki, buralarda lenfoid hücreler bulunur⁵ ve bunlar “tonsillopeptid” denilen spesifik immun yetenekli lenfoid hücrelerin gelişmesinde rol alabilen proteinler meydana getirirler.⁶ Yüzeyleri mikrovilluslu ve birçok sitoplazmik veziküle sahiptir.⁷ Kript epiteli mikroporlarında serbest hücreler yer almaktadır ve plasma hücreleri kript epiteli basalindeki sinüzoidal damar duvarlarına tutunmuş olarak bulunmaktadır.⁸ M hücre pasajlarında yer alan hücrelerin çoğunluğu B lenfositler olmak üzere lenfositler ve APC olan makrofaj ve dendritik hücrelerdir. Buradaki B hücrelerin kısmen epitel altında yer alan lenfoid folliküllerin “marginal” zonundan geliştiği ileri sürülmüştür. Tonsilde humoral ve sellüler faktörlerle sağlanan bütün immunolojik etkileşimlerin otonom sinir sistemi kooperasyonu ile gelişebileceği tahmin edilmektedir.⁶

Kriptler arasında yer alan tonsil dokusu lenfoid folliküllerden ve bunlar arasında kalan interfolliküler dokudan meydana gelir. Epitel altında primer ve sekonder lenfoid folliküllerden oluşan tonsil lenfoid dokusunun görünümü ve yapısı immun aktivasyon durumuna bağlıdır. Lenfoid doku antijenik uyarı bulunmadığında B lenfositlerin meydana getirdiği primer lenfoid folliküllerden oluşur. Antijenik karşılaşma ve immun uyarı geliştiğinde, primer lenfoid folliküller, santral geminal merkezli sekonder folliküllere dönüşür. Germinal merkezler, immun uyarıya uygun humoral cevabın verilmesini sağlayacak efektör hücrelerin yapımını ifade eden B hücre transformasyon alanlarıdır. Gelişen transformasyonun ana fonksiyonu hatıra (memory) IgA-B hücrelerin ekspansiyonunu sağlamak ve sekonder sinyallerle nihai differansiyasyonla plasmositlerin oluşumunu ve immunglobulin yapımını sağlamaktır. Germinal merkezlerin çevresinde germinal merkezi “manto” gibi saran “mantle zone” vardır. RT bu immunolojik ağı bozarak IgA ile mukozanın korunmasını azaltır



görülmektedir. Buna da ilave olarak bakteriyel antijenler biokimyasal iltihabi mediatörlerin salıverilmesini başlatabilir, epitel hasarı ve silier fonksiyonda azalmaya neden olabilir ki, sonunda bu durum tonsil immunolojik reaksiyonunu etkiler.⁹ Tonsil fonksiyonu için çok önemli olan yüzey ve kript epitelinin RT ve OTH hasta tonsillerinde metaplastik değişikliğe uğradığı tespit edilmiştir. Bu durumun da yüzey epitelinin tonsil fonksiyonu olarak ilk basamakta oluşturduğu ve hemen devamında kript epiteli tarafından yerine getirilen immun cevabı, diğer bir deyişle yabancı antijenle kompetan bir mücadeleyi önemli düzeyde ortadan kaldırdığı anlaşılmaktadır. Yüzey epitelinde metaplastik gelişmeye yer yer keratinizasyonun katıldığı ve keratinizasyon gelişiminin OTH hasta tonsillerinde anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür. Bu keratinizasyonun çoğunlukla kript lümenine dökülmüş olduğu ve lümenleri önemli oranda oblitere ettiği izlenmiştir. Bu tabloda kript epitelinin metaplaziye rağmen retiküler yapısının büyük oranda korunduğu dikkat çekmiştir. Bu tablo, lümeninde yığınlar halinde bulunan keratinin kript fonksiyonunu etkilediğini, lümendeki bakteri ve yabancı antijenlerin temizlenmesinde defekt oluşturduğunu düşündürür niteliktedir. Kript epitelinin retiküler yapısı tümüyle ortadan kalkmamış görüldüğünden, bu yığınlar halindeki döküntüler arasında takılıp kalan uzamış ve artmış antijenik uyarı etmenlerinin bu bölgede artan immun uyarı oluşturarak OTH hasta tonsillerindeki artmış lenfoid dokuyu açıklayabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada buna bağlı olarak, OTH hasta tonsillerinde daha bol lenfoid doku ve ayrıca büyük lenfoid follikül hakimiyetinin ve ayrıca genellikle korunmuş kript sayısının ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Lenfoid folliküller arasındaki ekstrapoliküler (interfolliküler) dokular yoğunluklu olarak T hücrelerin yer aldığı bölgelerdir. Yüksek endotelli venüllere sahip bu bölgelerin görevi tonsile ulaşan antijenlerin spesifik hücrelerle karşılaşmasını sağlamaktır. Tonsilde biri monosit/makrofaj hücre serisine ait, diğeri dendritik hücreler olmak üzere iki tip makrofaj bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰ Dendritik hücre subtipleri Langerhans hücresi ve "interdigitating" hücrelerden oluşurken, bunların lenfoepitelyal ve subepitelyal bölgelerde benzer dağılım ve dansiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Fokal enfeksiyonlu tonsillerde lenfoepitelde daha az dendritik hücre bulunduğu ve germinal merkezlerin daha az geliştiği tespit edilmiştir ki, dendritik hücrelerin T hücrelere daha yetersiz antijen prezente ettiğini düşündürür niteliktedir. Bu çalışmada da, bu sonuçları destekler şekilde OTH hasta tonsillerinde büyük germinal merkezli folliküllerin anlamlı şekilde

artmış olduğu bulunmuştur. Normal tonsil yüzey epitelinin çok az makrofaj içerdiği görülmüş, bu hücrelerin kript epitelinde ise daha fazla olduğu görülmüştür. Tonsilde immun reaksiyonların lenfoepitelle simbiyozda olan makrofajlarla başlatıldığı düşünülmektedir. Dendritik hücrelerinin yarısını Langerhans hücrelerinin, ayrıca "interdigitating" hücrelerin oluşturduğu tespit edilmiş, iltihap ve hastalık durumunda miktar, lokalizasyon ve fenotip değişikliği kazandığı ifade edilmiştir. Hastalıklı tonsillerin normal tonsillere göre artmış APC içerdiği,¹¹ Langerhans ve "interdigitating" hücrelerin hastalıkta anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.¹² Normal tonsilde kript makrofajlarının az bir kısmı matür ve aktifken, hastalıklı tonsillerde çoğunluğunun matür ve aktif olduğu bulunmuştur. Normal ve hastalıklı tonsil dendritik hücrelerindeki bu fenotipik değişiklikler lokal immunsupresyonun kronik tonsiller hastalığına katkısı bulunduğu fikrini destekler niteliktedir. Gorfien ve ark.¹², tüm hastalık gruplarında bütün doku kompartmanlarında anlamlı olarak artmış makrofaj bulmaları nedeniyle kronik enfeksiyonun tonsil dokusunda makrofaj maturasyon ve aktivasyonundan sorumlu immun faktörleri etkileyen immunsupressif bir etki yaratabileceğini ileri sürmüştür.¹³ Tekrarlayan enfeksiyonların kript epitelinde metaplazi oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca M hücrelerde ve antijen prezantasyonunda azalma geliştiği anlaşılmaktadır.¹⁴ Bu çalışmada, metaplazinin gerek yüzey epiteli, gerek lenfoepitelde benzer oranda geliştiği, aralarında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Kript lümenlerinde yer alan materyeli inceleyen Howie,¹⁵ deskuame epitel ve başlıca lenfosit olmak üzere non-epitelyal hücreler bulunduğunu görmüştür, ayrıca bir miktar mononükleer fagositler, plazma hücreleri, az sayıda eritrosit, nötrofil lökosit ve mast hücrelerin bulunduğu görülmüştür. Bizim de tespit etmiş olduğumuz gibi, RT ve OTH hasta tonsilleri yüzeyde ve kript lümenlerinde çeşitli döküntüler içermiştir. Her iki kompartmanda özellikle epitelde ülserasyon gelişmesi durumunda, ülsera yüzeylerin, bu alanlara komşu intakt mukozaların ve bunlara komşu interfolliküler dokuların bol iltihap hücresi içerdiği görülmüştür. Bu alanlar polimorf nüveli lökositlerden zengin bir infiltrasyon gösterirken, non-ülsera dokularda lenfositten zengin infiltrasyon saptanmıştır. İltihap hücreleri ayrıca kript lümenlerini doldururken, bunlar yanında epitel hücre döküntüleri ve keratin kitleleri tümü birlikte, içlerinde yer alabilecek yabancı uyaranları (bakteri) bol ve uzun süre barındırabilecek bir görüntü ortaya koymuştur. İnterfolliküler mesafelerin, RT hasta tonsillerinde



anlamli olarak sık ve ileri düzeyde geliştiğini tespit etmiş olduğumuz fibrozisi geliştirmede anlamli etkiye sahip olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu tonsillerde tespit etmiş olduğumuz ileri düzeye ulaşan doku hasarı, APC dahil diğer lenfoid hücrelerin azaldığı lenfoid atrofi tablosu söz konusu çalışmalarla uyumlu niteliktedir. RT grubu tonsil bulguları, değişik seviyelerde ortaya çıkan doku hasarları; yüzey ve kript epitelilerinin tümünden ortadan kalkışına kadar ulaşan kript hasarları, kript sayısının ve lenfoid folliküllerin azalması veya tümüyle ortadan kalkması, interfolliküler mesafelerin normal hücrelerinin iltihap hücreleriyle yer değiştirmesi ve yoğun retiküler fibril gelişimi ve son olarak fibrozis ile kendini göstermiştir. Bu alanlar, normal tonsil kompartmanlarındaki hücrelerin hastalık durumunda sayılarıyla birlikte fonksiyonlarının da değişik seviyelerde ortadan kalktığını ve RT hasta tonsillerinde en ileri düzeye ulaşarak fonksiyonel dokunun tümüyle ortadan kalkmasını sağlayacak seviyeye ulaştığını gösterir niteliktedir.

Obstrüktif hipertrofik tonsil hava yolunun %75'den fazlasını işgal edebilecek durum yaratabilir.¹⁶ OTH olan hastalarda tonsil boyutunun büyüdüğü morfometrik olarak da gösterilmiştir.¹⁷ Surjan ve ark. da¹⁸ OTH gösteren hasta tonsillerinde RT hastalarınınkine göre büyümüş germinal merkezler göstermişlerdir. Brodsky ve ark.¹⁹ tonsil boyutunu RT ve OTH tablosunda karşılaştırarak, bizim de gösterdiğimiz gibi, OTH de tonsillerin anlamli büyük olduğunu göstermişlerdir. Favre ve ark. da²⁰ hipertrofi gösteren tonsillerde bağ dokusu aleyhine bir lenfoid doku artışını göstermişlerdir. Hipertrofik tonsillerde kontrollere göre, lokalizasyonları detaylı incelenmemiş olmakla birlikte, çeşitli tip hücrenin arttığı ileri sürülmüş ve gösterilmiştir. T ve B hücreler RT ve/veya OTH gösteren hasta tonsillerinde artmıştır.^{1,19} Brodsky ve ark.1 hipertrofik tonsillerde B hücre, yardımcı (helper-Th) ve supressör (Ts) T hücrelerde kontrollere göre artış göstermişlerdir. Gamma delta-T hücreler özellikle kriptlerde olmak üzere çeşitli bakteriyel antijenler veya hasarlı epitel hücrelerinden salıverilen heat shock proteiniyle aktive edilebilir ve bunlar da oluşturdukları sitokinlerle ilk-basamak immunité görevlerini yapabilirler.²¹ RT gösteren tonsillerde yüzey epiteli gamma delta-T hücrelerden zengin görünmektedir.²² Bunun bakterilerin yüzey epitelinde temizlenmesini sağlayarak, tonsil iltihabi cevaplarının sınırlandırılmasında etkisi olduğu düşünülmüştür. Bu epitelde tespit etmiş olduğumuz metaplastik gelişmeler bu özellikleri hasara uğratarak, ilk basamaklardaki bakteri eliminasyonunu bozabilecektir. Çocuklarda RT ve OTH tonsil dokularında çeşitli sitokinlerin salıverilmesinde CD3,

CD4, CD8 ve Ig-pozitif hücre miktarlarında benzerlikler olmakla birlikte farklılıklar bulunduğu görülmekte ve bu ortamda T hücre desteğiyle ortaya çıkan B hücre aktivasyonunun ekstrasfolliküler alanda geliştiği anlaşılmaktadır.²³ RT gösteren tonsiller daha fazla B hücre ve monosit içermektedir. Hiperplastik tonsillerde her ne kadar T ve B hücre sayısında artış bakteri miktarı ve tonsil boyutu ile korelasyon göstermişse de, lenfositlerin immunkompetansının tam olmadığı ve antijen stimülasyonuna nisbeten refrakter olduğu görülmüştür.¹² Koch ve Brodsky,²⁴ hastalıklı tonsil lenfositlerinin dominant bakteri ön aktivite kazanabileceğini ve bunun immun veya hiperplastik cevap oluşturabileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca, hastalıklı tonsil lenfositlerinin tonsil hastalığından sorumlu bazı patojenler için refrakter veya immuntoleran olabileceğini düşünmüşlerdir. Araştırmacılar ayrıca, kronik tonsiller hastalık gelişmesinin invaze eden patojenle kendi florası arasındaki dengesizliğe; invaze mikroorganizmaların yeteneklerine; lokal immun defektlere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sonuçta bakteriler tonsillerin immun reaksiyonlarını değiştirmektedirler.⁹ RT kompleks immun ağ ile etkileşir görünmektedir.²⁵ Bunlar ışığında, kronik veya rekürren enfeksiyon tonsilin antijen prezantasyonu dahil, lokal "bekçilik" görevini hasarlandırabilmektedir.¹⁹ Kronik enfeksiyonun tonsil epitelini değiştirerek lokal immunsupresyona katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.²⁴

Çalışmamız, hastalıklı tonsil morfolojisine iki klinik tablo temelinde ışık tutar niteliktedir. RT hastalarının tonsillerinde lenfoid dokuyu değişik oranda ortadan kaldıran fibrozis geliştiği ve kript sayısında anlamli azalma olduğu tespit edilmiştir. OTH semptomları gösteren hastalarda önemli obstrüktif klinik tablonun gelişmesinde önemli rol oynadığını düşündürecek şekilde anlamli lenfoid doku artışı görülmüştür. Tonsil dokusunun değişik klinik durumlarda başta immunhistokimyasal yöntemler olmak üzere değişik metodolojilerle araştırılmasının tonsiller mikroanatominin daha iyi anlaşılması, klinik tabloların patogenezinin aydınlatılması için gerekli ve bunların takip, tedavi ile profilaksi esaslarının oluşturulmasında yararlı ve yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Brodsky L, Moore L, Stanievich J, Ogra PL. The immunology of tonsils in children: the effect of bacterial load on the presence of B- and T-cell subsets. Laryngoscope 1988;98:93-8.
2. Muchmore AV. An immunological overview of the human tonsils. Ear Nose Throat J 1980;59:438-46.



3. Giacobone E, Galioto P, Perano D, Bulzomi AG. Evolution of the bacterial flora in recurrent acute tonsillitis. *Adv Otorhinolaryngol* 1992;47:134-41.
4. Perry ME, Jones MM, Mustafa Y. Structure of the crypt epithelium in human palatine tonsils. *Acta Otolaryngol* 1988;454(Suppl):53-9.
5. Fujimura Y. Evidence of M cells as portals of entry for antigens in the nasopharyngeal lymphoid tissue of humans. *Virchows Arch* 2000;436:560-6.
6. Karchev T. Specialization of tonsils as analyzers of the human immune system. *Acta Otolaryngol* 1988;454(Suppl):23-7.
7. Karchev T, Kabakchiev P. M-cells in the epithelium of the nasopharyngeal tonsil. *Rhinology* 1984;22:201-10.
8. Maeda S, Mogi G, Oh M. Microcrypt extensions of tonsillar crypts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;94(Suppl):1-8.
9. Zenner HP, Brunner FX. Immunological aspects of tonsils and of tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 1988;454(Suppl):70-4.
10. Yamamoto Y, Okata S, Takahashi H, Takeda K, Magari S. Distribution and morphology of macrophages in palatine tonsils. *Acta Otolaryngol* 1988;454(Suppl):83-95.
11. Brodsky L, Frankel S, Gorfien J, Rossman J, Noble B. The role of dendritic cells in the development of chronic tonsillar disease in children. *Acta Otolaryngol* 1996;523(Suppl):98-100.
12. Gorfien JL, Hard R, Noble B, Brodsky L. Comparison of the microanatomical distributions of macrophages and dendritic cells in normal and diseased tonsils. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:173-82.
13. Morente M, Piris MA, Orradre JR, Rivas C, Villurndas R. Human tonsil intraepithelial B cells: a marginal zone related subpopulation. *J Clin Pathol* 1992;45:668-72.
14. Surjan L. Reduced lymphocyte and activation in repeatedly inflamed human tonsils. *Acta Otolaryngol* 1980;89:187-94.
15. Howie AJ. The cells in tonsillar crypts. *Clin Otolaryngol* 1982;7:35-44.
16. Brandtzaeg P. Immune functions and immunopathology of palatine and nasopharyngeal tonsils. In: Bernstein J, Ogra P, editors. *Immunology of the ear*. New York, NY: Raven Press; 1987. p.63-106.
17. Gorfien JL, Hard R, Noble B, Brodsky L. Quantitative study of germinal center area in normal and diseased tonsils using image analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:398-402.
18. Surjan L, Brandtzaeg P, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. *Clin Exp Immunol* 1978;31:382-90.
19. Brodsky L, Moore L, Stanievich J. The role of haemophilus influenzae in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. *Laryngoscope* 1988;98:1055-60.
20. Favre A, Paoli D, Poletti M, Pesce G, Giampalmo A, Rossi F. The human palatine tonsil studied from surgical specimens at all ages and various pathological conditions. I. Morphological and structural analysis. *J Mikrosk Anat Forsch* 1986;100:7-33.
21. Yamanaka N, Yokoyama M, Kawaguchi T, Tamaki K, Ishii H. Role of gamma delta-T cells in the palatine tonsil. *Acta Otolaryngol* 1996;523(Suppl):90-3.
22. Olofsson K, Hellstrom S, Hammarstrom ML. The surface epithelium of recurrent infected palatine tonsils is rich in gammadelta T cells. *Clin Exp Immunol* 1998;11:36-47.
23. Agren K, Andersson U, Litton M, Funa K, Nordlander B, Andersson J. The production of immunoregulatory cytokines in localized to the extrafollicular area of human tonsils. *Acta Otolaryngol* 1996;116:477-85.
24. Koch RJ, Brodsky L. Effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils. *Laryngoscope* 1993;103:1020-26.
25. Brandtzaeg P, Surjan L, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. I. Control subjects of various ages: quantification of Ig-producing cells, tonsillar morphology and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol* 1978;31:367-81.