

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ  
BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**TONSİLLEKTOMİ VE / VEYA  
ADENOİDEKTOMİ YAPILAN ÇOCUKLARDA  
PREOPERATİF VE GEÇ POSTOPERATİF  
İMMUNGLOBULİN SEVİYELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. H. Ömer DURMAZ**

**İSTANBUL-2005**

## ÖNSÖZ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde yaklaşık 4 yıl süren asistanlık eğitimim boyunca, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, klinik şeflerimiz Op.Dr. Osman KARAASLAN'a ve Op.Dr. Orhan ALTINTAŞ'a, kliniğimizin bugünlere gelmesinde büyük katkıları olan, bizlere şeflik yanında bir baba gibi davranan değerli hocamız Op.Dr. Turgay HAN'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm şef yardımcımız Op. Dr. Hamdi YAKUT'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamda bana büyük destek veren benim için manevi bir ağabey olan Op.Dr. Bayram VEYSELLER'e sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Arkadaşlarıma ve bana sınırsız destek vererek, yol gösteren başasistan ağabeylerim Op.Dr. Ümit TAŞKIN, Op.Dr. Tayfun APUHAN, Op.Dr. Turhan SAN, Op.Dr. Mert BİLGİLİ, Op.Dr. Ahmet KOÇ, Op. Dr.Fadlullah AKSOY'a, ayrıca eğitimimize destek veren Op.Dr. Emin KARAMAN, Op.Dr. Atıf ÇETİNER, Op.Dr. Abdullah KARATAŞ, Op.Dr. Murat AÇIKALIN, Op.Dr. Cihan KOÇ, Op.Dr. Kenan BAŞARAN, Op.Dr. Handan DOLAY, OpDr. İlkey ÖZDAMAR'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım günlerde çok şey paylaştığım, kliniğimizden iyi birer uzman olarak yetişip ayrılan Op.Dr. Süleyman KUMBASAR, Op.Dr. Ümit TOLU, Op.Dr. Mehmet ÖZAKKAŞ, Op.Dr. Uğur ERGİNOĞLU, Op.Dr. Bülent SEFEROĞLU, Op.Dr. Ömer BİNAY, Op. Dr. Tolga ERSÖZLÜ, Op. Dr. Levent SAĞIT'a teşekkür ederim.

İyi ve kötü birçok günü beraberce geçirdiğim ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Koray CENGİZ, Dr. Erkan SOYLU, Dr. Tolgar KUMRAL, Dr. Serveren YURTSEVER, Dr. Suphi ELBİSTANLI, Dr. Ali GÜVEY, Dr. Hasan DEMİRHAN, Dr. Muhammet KESKİN, Dr. Emre GÜRKAN ve Dr. Gülüm İVGİN'e teşekkür ederim.

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme ve bana her konuda destek olan sevgili eşim Deniz'e, doğumunu sabırsızlıkla beklediğim sevgili Yağmur bebeğe sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. H. Ömer DURMAZ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1- GİRİŞ.....	5
2- GENEL BİLGİLER.....	6
3- MATERYAL, METOD ve SONUÇLARIMIZ.....	33
4- TARTIŞMA.....	50
5- SONUÇLAR.....	54
6- KAYNAKLAR.....	55

# GİRİŞ

İmmunglobulinlerin farengial lenfoid dokularda üretildiği ve bulunduğu Ishikawa ve arkadaşları tarafınca gösterilmesine rağmen immun sistemin bir parçası olan Waldeyer halkasının rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (1,2).

Daha evvelden yapılan çalışmalarda tonsillektomi ve/ veya adenoidektomi sonrasında immunglobülin seviyelerinin aynı kaldığı veya düştüğü bildirilmiştir (3,4) . Bununla beraber bu bildirilerdeki yazarlar düşüğe neden olabilecek; immunglobulin üreten bir dokunun çıkarılması, postoperatif antijenik yükün azalması ve diğer sebebler üzerinde fikir birliğine varamamışlardır. Bu konular üzerindeki fikir birliğine varılamaması çalışmalardaki hasta seçimi, metod ve çalışmanın yürütülmesindeki farklılıklardak kaynaklanmaktadır. Çalışmaların bazılarında kontrol grubu yokken bazılarında ise postoperatif takip süreleri kısa idi.

Bazı araştırmacılar adenotonsillektomiyi takiben ortaya çıkan immunglobülin seviyelerindeki düşmenin solunum yolları enfeksiyonlarına yol açabileceğini iddia etmişlerdir. Bu konuda uzlaşmaya varılamamıştır ( 5 ).

Birkaç çalışmada ise tonsillektomi veya adenotonsillektomi sonrasında boğaz ve orta kulak enfeksiyonlarına yatkınlığı olan çocuklarda immunglobülin seviyeleri sadece preoperatif olarak alınmıştı (6,7) .

Biz adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi uyguladığımız ve preoperatif ve geç postoperatif dönemde elde edilen serum örneklerinde immunglobülin ve kompleman seviyelerini tesbit ettik ve postoperatif takiplerde geçirilen enfeksiyonları araştırdık. Bu çalışma neticesinde iki hipotezi sorguladık.

- 1- Aynı bireyde preoperatif ve postoperatif uzun süre takiplerde anlamlı bir immun globülin seviyesi değişikliği olup olmadığı ,
- 2- Seviye değişimleri enfeksiyonlara yol açıp açmadığı.

# GENEL BİLGİLER

## TONSİLLERİN GELİŞMESİ

Yalnızca tonsil terimi kullanıldığında, çoğunlukla ağız boşluğundan farenkse uzanan pasajın her iki yanında bulunan lenfoid doku topluluklarından biri ifade edilmektedir. Teknik olarak, bu lenfoid doku topluluğu, genellikle , palatin tonsillerdir. Ağız boşluğundan, farenks girişi etrafında, bir lenfoid doku halkası oluşturan başka lenfoid doku toplulukları da vardır. Bunlar, nazofarenksin superior dorsal duvarında, yoğun lenfosit infiltrasyonlu, geniş bir yörede yer alan ve birçok lenf foliküllerini içeren, farengeal tonsil (adenoidler), orofarenks pasaj yolu tabanında dil kökünde yerleşik lingual tonsiller ve farengotimpanik tüpün farenks açıklığı etrafında yer alan tubal tonsillerdir(8).

## PALATİN TONSİLLERİN GELİŞİMİ

İkinci farenks kesesi, 2. ve 3. farengeal arkuslar arasında yer alır. İkinci farenks kesesi büyük bir kısmının silinmesine karşın, kalan parçası endoderminden, palatin tonsiller gelişir. Önce, kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim doku içine tomurcuklar ya da içi dolu hücre kordonları gönderir. Çoğalan endoderm ve altındaki mezenkim topluluğu birlikte, palatin tonsil taslağını yaparlar. Hücre kordonlarının merkez kısımları parçalanarak açılır ve kriptaları oluştururlar. Kесе endodermi, tonsil yüzey epiteline farklanır ve kriptaları döşer. Yirminci haftada, kripta çevresindeki mezenşim, lenfoid dokuya farklanarak, kısa zamanda, palatin tonsil lenf foliküllerini oluşturur. Gelişmesinin son trimestrında lenf folikülleri ve kriptalar, son biçimlerini kazanırlar. Tonsillerin yapıştığı tarafta, lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenşim doku baskılanır ve o yörede, yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller, ağız boşluğundan, farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. Her bir tonsilin sefalik kutbuna yakın, ikinci farenks kese boşluğunun kalıntısı olan, tonsillar sinüs ya da tonsillar fossa denilen bir çöküntü bulunur.

Farengeal, lingual ve tubal tonsillerin gelişmesi, buldukları yörenin epitel dokusu altındaki, mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku topluluk ve foliküllerine farklanmasıyla gelişirler. Ancak, daha az sınırlanmış seyrek lenf folikülleri, daha yüzeysel ve daha karmaşık kriptaları olacak biçimde düzenlenirler.

## **TONSİLLERİN HİSTOLOJİK YAPILARI**

Tonsiller, ıslak epitel membranlarla sıkı ilişkide olan, kapsülsüz lenfoid doku topluluklarıdır. Palatin, farengeal ve lingual üç tonsil grubu, oral ve nazal pasajların birleştikleri yerde, farenksi saran bir lenfoid doku halkası (Waldeyer's ring) meydana getirirler(8). Eustachian borusunun, farenks deliği çevresindeki küçük lenfoid doku toplulukları, dördüncü bir tonsil grubu olarak tanımlanmaktadır.

## **PALATİN TONSİLLERİN HİSTOPATOLOJİK YAPISI**

Palatin veya boğaz tonsilleri, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengeal katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yerleşiktirler. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan, çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu epitel derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak, sekonder kriptaları meydana getirirler. Hem primer hem de sekonder kriptalar derinlere doğru inerek, tonsil dış sınırına ulaşırlar. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan, fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parenkiması, yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşur ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezli olmayan olabilirler, birbirlerine çok yakın ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid doku ile ayrılabilirler.

Epitel kriptaları sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla, kapsüladan, invagine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılırlar. Bu bağ dokusu daima, farklı büyüklükte çok sayıda, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur. Çok çekirdekli lökositlerin, çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan enflamasyonun bir göstergesidir.

Kriptaların derin bölümlerinde, epitel ve lenfoid doku arasındaki sınır, lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa itilir ve kıvrılırlar. Bu nedenle, yalnızca, çok az gözlenebilen, epitel hücresi yüzeyde kalır. Plazma hücrelerinin burada görülmesi olağandır. Epiteli aşan lenfositler, tükürük korpüskülleri (salivary corpuscles) biçiminde, tükürükte yer alırlar. Brownian hareketleri gösteren, parlak bir vezikülle sarılmış, piknotik çekirdekli ve dejenere veziküller yapılar olarak dikkat çekerler. Çok çekirdekli lökositlerden köken alan tükürük korpüskülleri, çok çekirdekli ve özel granülleri ile tanınırlar. Kriptanın lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilir. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar

biçiminde atılabilirler. Bunlar, uzun bir zaman, kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin enflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar ve vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Böyle tonsiller, tonsillektomi denilen operasyonla çıkartılırlar.

Birçok küçük bez, palatin tonsillerle bağıntılıdır. Bedenleri, kapsül dışında olup, kanalları, serbest yüzeyin birçok yörelerine açılır. Ancak, kriptalar içine açılmaları ender gözlenir. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, müköz salgı yapan bez kanallarının, kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içindeki içerikleriyle, palatin tonsilleri enfeksiyonlara meyilli kılarlar.

### **FARENGEAL YAPILARIN HİSTOPATOLOJİK YAPISI**

Farengial tonsil tek olarak, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında bulunur. Serbest yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, silli, yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Bazen de, çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkündür. Farengial tonsilin yarım kapsülü, palatin tonsillere kıyasla daha incedir. Kapsülaltı bağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Bu tonsilde yüzey epiteli kriptalar yerine, pli (pleat) denilen uzunluğuna katlantılar yapar. Epitel, yoğun lenfosit infiltrasyonu gösterir. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid doku tabakası, epitel altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır. Farengial tonsil hipertrofisi adenoidler olarak tariflenmektedir. Yunanca aden, bez anlamını taşımaktadır. Bu nedenle, tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Adenoidler solunum yolunu tıkayabilir ve ağızdan nefes almaya neden olabilir. Büyüyen farengial tonsil, daima enfektedir.

### **LİNGUAL YAPILARIN HİSTOPATOLOJİK YAPISI**

Dilin temelinde, 1/3 posterior dorsal yüzünde, papilla sirkumvallata arkasında yer alırlar. Farklı sayıdadırlar ve yüzeyleri keratinize olmamış çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Lingual tonsillerin derin yüzleri, temellerindeki bağ dokusundan, ince ve dayanıksız kapsülle ayrılırlar. Lenfoid dokuları yaygın olup, germinal merkezli lenf foliküllerini içerirler. Lenf folikülleriyle bağ dokusu arasında, lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Lenfoid dokuyu örten çok katlı yassı epitel, kriptalar biçiminde, aşağıya, lenfoid dokuya kadar uzanırlar. Her bir lingual tonsil, tek bir kriptaya sahiptir. Kriptaların temelini, küçük müköz tükürük bez kanalları açılır. Lenfositler, epitel örtüsüne ve kriptaların duvarına göç ederler. Kripta yüzey

örtüsü epitel hücreleri döküldüğünde, epitel hücreleri ve lenfositler, kriptalar içine dolarlar. Ancak, alttaki müköz bez kanalları, bu kriptaların temellerine açılmaları nedeniyle, kriptaları temizlerler ve döküntülerden uzak tutarlar. Böylece, lingual tonsillerin enfekte olmaları palatin tonsillere kıyasla çok az olasıdır.

## **TUBAL TONSİLLERİN HİSTOPATOLOJİK YAPISI**

Tubal tonsiller ( tonsil of Gearlach ), farengotimpanik ya da Eustachian borusu deliği etrafında, küçük lenfoid doku topluluklarıdır. Farengeal tonsillerin lateral uzantılarını oluştururlar. Yüzeyle, sili, yalancı çok katlı prizmatik epitle köşelidir.

## **WALDEYER LENFATİK YAPILARININ ANATOMİSİ**

### **NAZOFARENGEAL TONSİL (ADENOİD)**

Adenoid kitlesi nazofarenks arka duvarında ortada nazofarenks mukozasında yerleşmiştir. Kafa tabanında yer alan nazofarenks, burun boşluğunu orofarenkse bağlar. Nazofarenks ortalama 4-10 yaşlarında en büyük genişliğine ulaşır.

Fetal hayatta üçüncü aylarda, müköz glandlarla birlikte ortaya çıkan adenoidler yedinci ayda gelişimini tamamlar. Doğumda mevcuttur. Postnatal ilk yıllarda giderek büyüyerek 6-7. yaşlarda en büyük hacmine ulaşır. Puberteden sonra giderek atrofiye olur. İritanlar, antijenik etkenler büyümesini arttırır. Bu dokularda postnatal ilk haftalardan itibaren bakteri kolonizasyonu oluşmaya başlar. Adenoidler nazofarenksteki mikroorganizmalara karşı devamlı bir immün cevap hazırlar. Lokal antikor üretiminde glandüler lenfositlerin rolü vardır.

Adenoid küçük çocukta nazofarenks tavanı ve arka duvarının birleşim yerinden önde nazal septuma doğru piramid şeklinde bir kabarıklık oluşturur. Adenoidler histamin, prostaglandin içeren mast hücrelerden zengindir. Nazofarenksteki bu lenfoid dokular farengeal bursanın periferinde bulunurlar. Bursa (Luschka poşu), adenoid tabanında kör bir reses şeklindedir. Bu ortadaki median çukurluktan öne ve yanlara doğru yayılan mukozal kabartılar diffüz lenfoid doku ve derin müköz glandlar içerir. Adenoidler derin oluklarla lobüler parçalara ayrılmıştır. Tonsillerdeki kriptalardan farklılık gösterir. Tipik kriptalar yoktur.

Lenf foliküllerinin sayısı ve büyüklüğüne göre hacmi değişen adenoidler yüzey epiteli ile örtülüdür. Silyalı psödostratifiye kolumner, stratifiye skuamoz ve transisyonel epitel olmak

üzere üç farklı yüzey epiteli vardır. Nonkeratinize stratifiye skuamoz epitel yer yer lokalize olur. Respiratuvar epitel mukosilyer fonksiyon yapar. Çocukta sinonazal salgı stazı, burun tıkanıklığının görülmesi, adenoidlerin stimuluslara cevabının arttığını, kronik hastalığı olduğunu gösterir. Kriptaların yüzey epitelinde solunum ve sindirim yolu ile giren antijenler ile epitel altındaki lenfoid hücrelere özelleşmiş M hücreleri ve antijen sunucu hücreler vardır. Epitel üzerindeki mikroplar bu işleme yardımcı olur. Destek yapan retiküler lifler bazal lamina ve konnektif doku ile bağlantılıdır. Selüler yapı ve fonksiyonları palatin tonsile benzer. İri hacimdeki adenoid dokusu nazofarenks fonksiyonlarını etkiler.

Nazofarenks fonksiyonları esas olarak;

- a. Nazal inspiyum havasının orofarenkse geçiş yolu,
- b. Nazal sekresyonun aşağı farenkse akışını sağlaması,
- c. Konuşmada ses rezonansına yardımcı,
- d. Eustachian tüp ve orta kulak ventilasyonunu ve salgılarının drenajını sağlamaktır.

Nazofarenks ve adenoid doku arasındaki anatomik ilişki lateralde yer alan Eustachian tüpleri ve öndeki burun ve paranazal sinüslerin mekanik obstruksiyonu veya enfeksiyonu, fonksiyonlarını bozarak hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

Adenoidler reküren otit, üst solunum yolu obstruksiyonu, kronik sinüzit oluşmasında hem kitle hem de içerdiği mikroflora ile rol oynar. Florada Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus epidermidis gibi bakteriler bulunur. Rinosinüzitler aerodinamik, bakteriyolojik, immünolojik etki sonucu nazal salgı stazına, mukosilyer disfonksiyona yol açarak inflamasyon ve enfeksiyona neden olur. Adenoidektomi ile hipertrofik kitlenin çıkarılması bu fonksiyonların düzelmesine yardımcı olur.

Adenoidin orta kulak patolojilerinin meydana gelmesinde rolü büyüktür. Kitle etkisi ile mekanik olarak Eustachian tüp ağzını kapatır, enfekte adenoid orta kulak için enfeksiyon odağı oluşturur. Adenoid dokusundan mast hücrelerinden alerji, iritan, direkt travma, enfeksiyonlarda salınan histamin ve diğer immün mediatörler çevre dokularda vasküler permeabilityyi arttırıp ödeme neden olur. Bu da tubayı etkiler. Ayrıca burun tıkanıklığı da yaparak orofasyal gelişmeyi, dişler, damak, çene ve yüz gelişmesini bozar.

## **KANLANMASI**

Adenoid, esas olarak eksternal karotis arterin farengial dalı, fasyal ve internal maksiler arterden kanlanır.

Fasyal arterin asendan palatin ve tonsiller dalı ile asendan farengeal arter ayrıca maksiller arterin farengeal dalı ve pterigoid kanal arteri ile kanlanır. Bu arterlerden gelen küçük dallar adenoid dokusuna dağılırlar.

Venleri, farengeal pleksusa açılır. Bu pleksus, pterigoid pleksusla birleşik internal juguler ve fasyal vene boşalır.

### **İNNERVASYONU**

Sensoryal innervasyonu, glossofarengus ve vagus ile sağlanır. Bu nedenle adenoid ve tonsil lezyonlarında boğaza ve kulağa vuran ağrılara rastlanır.

### **LENFATİKLERİ**

Retrofarengeal ve üst servikal lenf nodlarına drene olur.

### **TUBAL TONSİL (GEARLACH TONSİLİ)**

Farengeal tonsilin lateral uzantıları, odituar tüpün ostiumunun arkasında kapsüllü olmayan tubal tonsili oluşturur. Eustachian tüp ve Rosenmüller fossanın mukozası lenf nodülleri içerir. Bu lenfatik doku kitlesine tubal tonsil adı verilir. Epitel altındaki bu lenfatik yapı Rüdinger (1870) tarafından ilk defa tanımlanmıştır(8). Ancak Gearlach'ın tubal tonsili olarak adlandırılmaktadır.

### **PALATİN TONSİL (AMIGDAL, FAUCIAL TONSİL)**

Palatin tonsiller, orofarenkste iki tarafta palatoglossal ve palatofarengeal plikalar arasındaki tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir.

### **MORFOLOJİSİ**

Tonsil ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır. Sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar. İleri yaşlarda atrofiye olur. Tonsilin dejenerasyonu ileri yaşlarda genellikle tonsilin alt yarısından başlar. Atrofik tonsiller ön ve arka plikalarla örtülü kalır.

Hipertrofik tonsiller orta hatta farenks boşluğuna doğru kabartı yaparlar. Bazen çocuklarda tonsil kitlesi ön plika arkasında gömülü durur. Ön plikaya spatülle bastırılırsa tonsil dışı doğru çıkar.

Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksenini yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur.

İç yüz veya medial yüzeyi serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamoz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak oval, yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup fossulae tonsillaris veya criptae tonsillaris adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Epitel dendritik hücreler ve makrofajlar içerir. Kriptaları sayıları 10-30 kadardır. Kriptalar genellikle tubuler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar. Hatta derin kısımlarda iki veya daha fazla tubule ayrılabilirler. Orifisleri dar olduğunda boşalmaları zor olur.

Tonsilin medial yüzeyinin üst kısmında resesus palatinus veya supratonsiller fossa adı verilen çukurluk vardır. Bu fossanın üst duvarında, mukoza altında yumuşak damağa doğru uzanabilen lenfoid doku ve minör glandlar bulunur. Bu lenfoid dokuya tonsilin palatin parçası, minör glandlara Weber glandı adı verilir. Tonsilin bu parçası dört yaşından sonra küçülmeye başlar. Ağız kapalı iken dil dorsumu tonsilin medial yüzeyine temas eder.

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur aşağıda dile yukarıda yumuşak damak ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü, gevşek fibröz doku aracılığı ile superior konstiktör adaleye komşudur. Her yutma esnasında bu adale tonsile bası yapar. Bunun yanında palatoglossus ve palatofarengus adaleleri de tonsili sıkıştırırlar. Bunun kriptaların boşalmasında etkisi vardır.

Küçük çocuklarda tonsilin üst 1/3'ü yumuşak damakla örtülüdür. Tonsil ön arkusunun mukozası arka ve aşağı kıvrım yapar. Buna plica triangularis denir . Mukoza ve konnektif dokudan yapılı olup lenfoid doku içerir. Bu tonsilin medialine yapışık olabilir veya anterior tonsiller fossa ile tonsilden ayrık durur. Hemen bitişiğinde arkasında palatoglossal arkus vardır. Gençlerde palatoglossal arkustan dile doğru uzanan mukozal plika yani triangular pilka orta yaşlarda da sebat edilebilir. Tonsilin ön alt kısmını örter. Tonsilin sner ile çıkarılması sırasında bu plika zorluk yaratabilir.

Dil kökünde yanlarda dil basacağı bastırılırsa ön tonsil plikası gerilir.Plika triangularis daha belirginleşir.

Tonsil inferiora doğru uzanarak dil kökündeki lingual tonsille devam eder. Tonsil ve dil kökü arasındaki bölgeyi dolduran lenfatik doku infratonsiller lenf nodu olarak adlandırılır. Bu dokunun yapısı histolojik olarak dil tonsili ile benzerlik gösterir.

Ortalama %40 kişide tonsil üst kutbunda supratonsiller fossayı kısmen örten mukozal semilunar plika bulunur. Tonsil üst kutbu ön ve arka plikanın birleştiği köşeye kadar uzanmaz.

## TONSİL DAMARLARI

Damarlar tonsil parenkimine kapsülden uzanan septalar boyunca dağılırlar. Küçük arteriyoller ekstrasnodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parenkimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Bu arteriyollerden kan direkt veya arteriyovenöz kapiller pleksustan postkapiller venlere boşalır. İnterfoliküler parenkim aryteriyolleri perinodüler dallar verir. Arteriyel kapillerler, intranodüler arteriyel kapiller ağ yaparlar. Bunlar perinodal postkapiller venlerle bağlantı kurarlar. Subepitelyal kapillerlerle birleşirler. Septa ve kapsüldeki arterler kalın duvarlı ve dar lümenlidir. İntima kalındır.

Palatin tonsiller, hem eksternal hem de internal karotis sistemden dallar alabilir.

**İnternal karotis arter;** oftalmik, orta meningeal, infraorbital arter dalları ile tonsili kanlandırır. Küçük meningeal arter tonsile dallar verir. Bunların önemi azdır.

**Eksternal karotis arterden;** fasyal, lingual, asendan farengeal, internal maksiler arter dallarını alır. Ayrıca karşı taraf fasyal ve lingual arterden kollateraller gelir.

### Tonsilin Ana Arterleri

#### 1.Asendan farengeal arter

#### 2.Lingual arter

#### 3.Fasyal arter (Eksternal maksiler arter)

#### 4.Asendan palatin arter

#### 5.Desendan palatin arter

## VENLERİ

Paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzeyinden çıkarlar. Superior konstriktör farens adalesinden geçerek farengeal pleksus veya fasyal vene dökülürler. Lingual ven tonsiller dalı yolu ile farengeal pleksusa bağlanır. Yumuşak damaktan eksternal palatin-paratonsiller ven tonsil lojunu üst tarafa çaprazlayıp aşağı iner. Farengeal pleksus veya bazı komşu damarlara açılır. Bu venden kanama daha çok olur. Kapsül çevresinde venöz pleksus bulunur. Venöz kan, lingual ve farengeal venler yolu ile internal juguler vene boşalır.

## SİNİRLERİ

Tonsiller maksiller ve glossofarengeal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur. Tonsil alt kutbundan glossofarengeal sinirin tonsil dalı ve palatin minörden desendan dallar gelir. Tonsilin duyu siniri glossofarengustur. 7. sinirden pterigopalatin yolu ile duyu lifleri gelir. Glossofarengusun tonsil dalları tonsil çevresinde pleksus yapar. Tonsil dalı tonsil,

yumuşak damak, farenks mukozasının innervasyonunu sağlar. Duyu siniri fibrilleri tonsil alt kutbunda daha fazladır.

Glossofarengusun lingual dalı, papilla vallata, sulkus teminalise yakın mukoza ve sulkus arkasını innerve eder. Lingual dal % 23.4 kişide stiloglossus adalenin inferiorunda ve superior konstriktör adalenin lateralindedir. Ortalama % 21.5 kişide tonsil kapsülüne bitişiktir. Bu durumda ameliyat sırasında bu dalı travmatize olabilir.

Glossofarengus, timpanik dalı yolu ile tonsil enfeksiyonlarında otaljiye neden olur.

Yutmanın farengal fazında yutma refleksi için tonsil alt kutbundaki en yoğun olan sensoryel innervasyonun rolü büyüktür. Tonsil lojunda disseksiyon sırasında glossofarengal sinir zedelenirse veya sinirde oluşan ödeme bağlı olarak dilin arka 1/3'ünde geçici tat bozukluğu meydana gelir.

Stiloglossus, stilofarenks, stilohiyoid adaleleri stiloid çıkıntıya yapışırlar. Stiloglossus lateralde, stilofarenks medialdedir. Glossofarengus veya lingual dalı stiloglos ve stilofarenks arasından geçer. Bu üç adalenin arkası parafarengal aralıktır.

Lingual sinir, superior konstriktör adalenin alt kenarında mukozaya yakın, tonsil alt kutbunun kapsülünün altında yer alır. Lingual sinir stiloglos adalenin alt kenarında seyrederek ve sonra içeri dönerek üst ve orta konstriktör farenks adaleleri arasındaki aralıktan geçer. Burada kapsül sinire yapışık olabilir.

Bazı kişilerde lingual sinir tonsil lojunda mukozadan derinde seyrederek. Farenks konstriktör adalelerinin daha derininde yer alabilir. Bazen lingual sinir tonsil lojunun 2-3 mm derinindedir. Bazen tonsil ve lingual sinir arasında gevşek kapsül dokusu, damar pleksusu yer alır. Tonsillektomide stiloglossus adaleden daha derinlere inilirse lingual sinirin zedelenme olasılığı artar. Bu nedenle kapsül ve tonsil lojunun gevşek bağ dokusu tabakası tonsillektomi esnasında disseksiyon için güvenli plan oluşturur. Lingual sinir dile ulaşınca iki dala ayrılır.

## **LENFATİKLERİ**

Tonsilin afferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil efferentleri foliküllerin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yaparlar. Kapsülü, superior konstriktör adaleyi geçerek üst derin servikal lenf nodlarına özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibular lenf nodlarına, tonsil ön plikası lenfatikleri üst juguler ven ve submandibular nodlara drene olurlar. Tonsiller fossanın lenfatikleri üst servikal, spinal aksesuar ve posterior üçgendeki nodlara boşalır. Posterior plika kanserleri daha arka yöne doğru üst posterior üçgen, spinal zincire de lenfatik metastaz yaparlar. Tonsil enfeksiyonları servikal lenfadenite

yol açar. Angulus mandibula arkasında lokalize bir lenf nodu tonsil için tipik olup tonsil patolojilerinde büyür.

## LİNGUAL TONSİL

Lingual tonsil, dilin arka 1/3'ünde sirküler sıralanmış lenfoid kitlelerdir. Fetal 5. ayda lenfoid hücreler infiltre olur. Doğuma yakın kriptolenfatik yapılar, kriptal epitel duvarları, lenfoid parenkim, konnektif doku kapsülü ortaya çıkar. Doğumda kriptalar belirgindir. Sirkumvallata papillalar arkasından vallekulaya hatta epiglot tabanına kadar uzanırlar. Önde sirkumvallata papillaların oluşturduğu sulkus terminalis denilen dil V'si ile sınırlıdır. Sulkus terminalis her zaman görülmez.

Büyüklüğü ve şekli yaşa ve kişiye göre değişir. Nodüller şeklindeki lenfoid doku kümesi kriptalarla mukoza yüzeyine açılır. Kripta orifislerine yakın müköz glandlar bulunur.

Waldeyer halkasının diğer elemanları puberteden sonra küçülürse de lingual tonsil biraz hiperplaziye uğrar. Tonsillektomiden sonrada kompensatuar olarak büyürler. Hem büyüklüğü hem de histolojisi yaşa bağlı olarak değişir.

Makroskopik olarak lingual tonsiller;

1. Düzgün yüzeyli,
2. Çıkıntı şeklinde kitle,
3. Hipertrofik şeklinde görülürler.

Kapsüldeki elastik liflerin hiperplazisi 20 yaşlarında başlayıp yaş ilerledikçe artar.

Histolojik olarak kolumner silyalı epitelle döşeli kripta ve lakünler içerir. Lenf folikülleri ve parenkimal doku oranı yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. Lenf foliküllerinin sayısı yaşla azalır. Ortalama 40 yaşından sonra kriptalar çoğalır. Farengeal ve palatin tonsiller 10-20 yaşlarında dominant fonksiyon görürken lingual tonsiller 40-50 yaşından sonra aktif hale geçerler. Fonksiyonu 60 yaşından sonra azalır.

Lingual tonsiller diğerlerinden farklı bazı histolojik değişiklikler gösterirler. Adenoidlerde homojen bal peteği görünümü ve dilate lenf damarları vardır. Palatin tonsilde müköz ve albüminöz glandlar yer alır. Adenoidlerde görülmez. Lingual tonsil içinde ise rastlanabilir. Lingual tonsil kriptalarında kolumner silyalı epitel vardır. Diğerlerinde yoktur. Dil kökünde dilate yüzeyel venler bulunur. Bunlar lenfoid yapılar hipertrofik olmasa bile bazen belirgin,mavimsi renkte kabarıklıklar yaparlar.

## **VASKÜLARİZASYONU**

Lingual tonsil foliküllerinde parafoliküller bölgede kapiller venüllere rastlanır. Lingual arterden kanlanırlar. Venleri lingual venlerle birlikte internal juguler vene boşalır.

## **LENFATİKLERİ**

Lingual tonsilin efferentleri olup afferent lenfatikleri yoktur. Lenfatikleri suprahiyoid, submandibuler ve derin servikal lenfatiklere boşalır. Lingual tonsil immünolojik organ olarak fonksiyon görür.

## GENEL İMMUNOLOJİ

İmmun sistemin hastalık ve sağlıktaki önemi uzun süredir bilinmektedir. İmmun sistem yalnız humoral ve hücreyel yanıtla değil aynı zamanda inflamatuvar olaylarla da kendine tehdit olan yabancı cisimlere yanıt verir.

### Hücreyel ve Humoral İmmun Sistem

Hücreyel ve humoral immunité zararlı mikroorganizmaları birlikte veya tek başına hareket ederek etkisiz hale getirmeye çalışır. Bu süreçte kişinin kendi hücrelerine zarar verilmesi hücre yüzeylerinde bulunan MHC (major histocompatibility complex) olarak adlandırılan bir dizi glikoprotein ile önlenir. MHC aynı zamanda immün yanıtın humoral veya hücreyel olacağını belirler. MHC molekülleri 1 ve 2 olmak üzere 2 gruptur.

MHC 1 molekülleri tüm somatik hücrelerde bulunur ve özellikle virüsler ile enfekte olmuş hücrelerin sitotoksik T lenfositlerle elimine edilmesini sağlar. Enfekte bir hücrede yabancı bir peptid ile MHC 1 molekülü algılandığında sitotoksik T lenfositleri uyarılır ve matur hale geçer. Hedef hücreyi algılar ve yok eder.

MHC 2 molekülleri ise immün sistemde yer alan ve antijen sunucu hücreler olarak tanımlanan makrofajlar, monositler, dentritik hücreler, B lenfositler ve aktive olmuş T lenfositler tarafından üretilir ve kullanılır. Bu moleküller CD4 T-helper hücreleri ile iletişimde rol oynar. Böylece immün sistemin uyarılması ve komplike bir yanıtın oluşması sağlanır.

### Nonspesifik İmmunité

Nonspesifik immün yanıtta B ve T lenfositleri yer alır. Buradaki immün yanıt çok hızlıdır ve patojenin daha önceden tanınmış olmasını gerektirmez. Bu sistemde fiziksel bariyerler, (deri, mukoz membranlar, silia ve mukus) ve patojen ile aktive olan hücreler ve serum faktörleri yer alır. Bunlar nötrofil, monosit, ve makrofajların yer aldığı fagositler, sitokinler, kemokinler, interlökin-1 (IL-1) tumor necrosis factor (TNF) , IL-6 , ve arasıdonik asit metabolitleridir(9). Tüm bunlar akut faz reaktanlarının (ağırlıklı olarak karaciğerde) üretilmesi ile ve mikroorganizmaların birçok mekanizma ile (örn. C-reaktif protein ) öldürülmesi ile sonuçlanır (10).

Bu korunmada deri en önemli rolü oynar. Yine mukozalar patojenlere karşı bir bariyer görevi görür. Sekresyonlarda bulunan lizozimler bakteri duvarlarını parçalayarak elimine

edilmelerine yardımcı olur. Mukus, silialar, midenin asit pH'sı, normal flora nonspesifik immun yanıtın içerisinde yer alır.

Bu sistemin diğer elemanları ise akut faz reaktanları, komplemanlar ve interferonlardır (IFN).

### **Spesifik İmmunite**

Nonspesifik korunma yolları geçildiğinde lenfositlerin rol aldığı spesifik savunma sistemi devreye girer. Lenfositler tarafından patojen antijenleri tanınır ve böylelikle yineleyen karşılaşmalarda daha hızlı yanıt verilebilir. T ve B lenfositleri arasında iletişim sağlanarak B lenfositlerinin antikor üretmesi ve fagositer hücrelerin harekete geçmesi sağlanır.

### **İMMUN SİSTEMİN GELİŞİMİ**

İnsan immün sistemi dalak, timüs, lenf nodları, tonsiller dokular ile kemik iliğinden çıkıp kan ve lenfoid dolaşıma katılan lenfoid hücrelerin oluşturduğu geniş dağılımlı bir sistemdir.

Lenfoid hücreler kemik iliğindeki kök hücreden farklılaşarak meydana gelirler. Kök hücre iki farklı kök hücreye değişir. Bunlar lenfoid ve myeloid kök hücrelerdir. Lenfoid kök hücrelerden T ve B lenfositleri gelişirken myeloid kök hücreden makrofaj ve nötrofil gibi fagositozda rol alan hücreler ile diğer kan elemanları gelişir. T lenfositleri timus dokusuna giderek burada olgunlaşmalarını tamamlarlar.

Bu değişim ve gelişimde IL-4,IL-6,IL-7,IL-11, granülosit-makrofaj koloni stimulatör faktör(GM-CSF) rol alır(11).

### **T Lenfositler**

Kemik iliğinden immatür olarak ve ileride onların görevlerini belirleyecek CD4, CD8 antijenlerinden yoksun olarak ayrılan T lenfositleri timusa gelirler. Burada timusun özelleşmiş kortikal hücrelerinin yardımıyla, sitokinlerin etkisiyle onlar için kimlik önemi teşkil eden yüzey antijenlerini oluştururlar. Bu aşamada IL-1 T hücre maturasyonunda görev alır ve timus epitelinden salgılanır(12). IL-2 ve IL-4 yine T hücre farklılaşmasında gerektiğinde antagonist davranarak rol alır(13).

Maturasyonun sonunda timusu CD4 ve CD8 olmak üzere iki tipte T lenfosit terk eder. CD4 T lenfositleri immun yanıtta düzenleyici olarak rol alır ve antikor salınması için hücreleri uyarır. İmmun sistemdeki bu rolünden dolayı T-helper olarak adlandırılır. CD8 T lenfositleri ise sitotoksik olarak görev yapar ve bu yüzden T-supresör olarak da adlandırılır. CD4 T

lenfositleri MHC 2 molekülü taşıyan hücreleri tanıırken CD8 T lenfositleri ise MHC 1 molekülü taşıyan hücreleri tanıır.

### **B Lenfositler**

B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşır ve çoğunluğunu IgM ve IgD nin oluşturduğu immunglobinleri (Ig) salgılar(14). B lenfositlerinin olgunlaşmaları antijenden bağımsız olarak devam eder. Olgunlaşma sonunda tek bir spesifik Ig salgılayan ve bölünme yeteneğini kaybetmiş plazma hücrelerine dönüşür. Spesifik Ig salınımı T lenfositlerin kontrolü altında gerçekleşir. Bu iletişim ve kontrol interlökinler ile sağlanır. T lenfositlerde olduğu gibi B lenfositlerin maturasyon ve değişiminde görev alan sitokinler vardır. IL-1 ve IL-2 B hücre aktivasyon ve büyümesini uyarırken(15);IL-13 ün benzer birçok etkisi vardır(16). IL-6 sekrete edilen Ig miktarında artışa yol açar.

### **Büyük Granüllü Lenfositler (Naturel Killer)**

Bu hücreler genel olarak diğer lenfositlerden daha büyüktür. Daha az nükleer materyal içerirler ve daha büyük sitoplazmaları vardır. Bu hücreler Ig üretmezler. Virüs ile infekte olmuş hücreler ile tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterirler. Bununla birlikte antikor bağımlı hücresel sitotoksitede de görev alabilirler. İnaktif bekleyen bu hücreler antijen ile uyarılmış T lenfositlerinden salgılandığı IL-2 ile aktive olup çoğalabilirler.

### **Monosit ve Makrofajlar**

Matür monositler kemik iliğinden ayrıлып dokuda makrofaj haline geçerler. Dolaşan lökositlerin %10 kadarını oluşturur.

### **Nötrofil**

Kemik iliğinde maturasyonunu tamamladıktan sonra dolaşıma geçer. Dolaşan lökositlerin %60 kadarını oluşturur.

### **Eozinofil**

Dolaşan lökositlerin %2-5 ini oluşturur. GM-CSF ve IL-3 eozinofil gelişim ve diferansiasyonunda rol alır(17).

## **Bazofil ve Mast Hücreler**

Bazofiller kemik iliğinde maturasyonunu tamamlar. GM-CSF bazofil gelişimi (18) ve IL-5 ise bazofil diferansiasyonunda rol alır. Mast hücrelerinde bazofiller ile benzer şekilde gelişimini tamamladığı düşünülmektedir.

## **LENFOİD ORGANLAR**

Kök hücrelerden efektör lenfositlere dönüşülen timus ve kemik iliği primer lenfoid organları oluşturur. Sekonder lenfoid organlar ise matür lenfositlerin barındığı ve immun yanıtın oluşturulduğu ve geliştirildiği organları içerir. Bunlar dalak ve lenf nodlarını içeren sistematik immun sistem ile, tonsilleri , Peyer plaklarını, intraepitelyal lenfositleri, organlara dağılmış olarak bulunan lenf foliküllerini ve mukozal dokuların lamina propriasını içeren mukozal immun sistemdir.

Sekonder lenfoid organların baş ve boyunda yer alması nedeniyle otorinolaringolojistleri çok daha fazla ilgilendirmektedir.

### **Lenf Nodları**

Lenf nodları grup veya zincir şeklinde oluşurlar. Kan damarlarının girdiği bir hilus ve bunun çevresinde yer alan fibröz bir kapsülden oluşur. Lenf nodunun içine girdikten sonra dallanan damarlar ve afferent lenf damarları antijen işleyen hücreleri lenf nodlarına getirir ve işlenmelerini sağlar.

Lenf nodları korteks ve medulla olmak üzere iki önemli bölüme ayrılır. Korteks B lenfositlerinin hakim olduğu primer ve sekonder lenf foliküllerini içerir. Primer foliküller IgM ve IgD üreten B lenfositleri içerir. Sekonder foliküller ise immun yanıtta cevap veren germinal merkezleri içerir. Germinal merkezlerde B lenfositlerin oluşturduğu immunglobinlerin meydana gelmesi ve B lenfositlerin gelişmesi gibi olaylar meydana gelir.

CD 4 T lenfositleri de yine germinal merkezde yer alırlar ve immun yanıt oluşmasında B lenfositleri uyarak kilit bir görevi üstlenirler.

Lenf nodu korteksinin parakortikal bölgesi CD4 ve CD 8 T lenfositlerini, bazı lenfosit ve dentritik hücreleri içerirler.

Lenf nodu merkezinde bulunan medulla B ve T lenfositleri ile plazma hücrelerini ve makrofajları içerirler. B ve T lenfositleri korteksten medullaya göç ederler.

Efferent lenfatik damarlar hilus bölgesinden lenf nodunu terk eder. Lenf nodlarını terk eden bu lenf sıvısında antikorlar matür B ve T lenfositleri bulunur. Bu hücreler diğer dokulara göç ederek immun yanıt oluşmasında rol alırlar.

Lenfoid sistem duktus torakikus ile kan dolaşımına drene olur ve böylece lenfositlerin tüm vücut boyunca dolaşmaları sağlanır.

### **Mukozal İmmun Sistem**

Mukozal yüzeyler ve deri patojen ve yabancı cisimlere karşı oluşturulan immun yanıtta görev alırlar.

Organize mukozal immun sistemde tonsiller, peyer plakları ve izole lenf folikülleri yer alır. Difüz mukozal immun sistemde ise intraepitelyal lenfositler ve lamina propria bulunur.

### **Tonsiller**

Boğaz girişinde palatin tonsil, lingual tonsil ve adenoidden oluşan üçlü lenfoid yapı bulunur. Bu yapılar çocukluk çağında tam olarak gelişimlerini tamamlarlar ve puberte ile gerilemeye başlarlar.

Palatin tonsiller zayıf bir kapsülle çevrilmişlerdir. Faringeal bölümde kapsül bulunmaz ve çok katlı epitelle örtülüdür. Kapsulden itibaren uzanan trabeküller tonsili lobullere ayırır. Tonsilin yüzeyinde farenkse uzanan yüzey alanını büyütme imkanı veren kript denilen girintiler bulunur. Her lobülde ağırlıklı olarak B lenfosit barındıran germinal merkezleri içeren lenfoid foliküller bulunur(19). Bunların dışında T lenfositleri, makrofajlar , dentritik hücreler de foliküllerin çevrelerinde yer alır.

Tüm bu yapılar havayolu ile gelen partiküllerin giriş yerlerine göre stratejik olarak yerleştirilmişlerdir. Burun yolu ile gelen partiküllerde adenoid, ağızdan havayolu ile gelen partiküllerde palatin tonsil ve yemek parçacıkları ile gelen partiküllerde lingual tonsiller görev yaparlar.

Tüm bu yapılar istenmeyen partikülleri filtre eden mukozal immun bariyer olarak görev yaparlar.

### **Peyer Plakları ve Lenf Folikülleri**

Peyer plakları daha çok terminal ileum mukozasında ve bununla birlikte jejunum ile duodenumda olmak üzere bulunan lenf folikülü kümeleridir. Doğumdan haftalar sonra oluşmaya başlar ve sayıları pubertaya kadar artış gösterir ve sayıları bundan sonra azalır.

Lenfoid foliküller peyer plaklarında olduğuna benzer şekilde vücutta gastrointestinal sistem, üriner sistem ve solunum sistemi mukozasında bulunurlar.

Bağırsakta bulunan bu lenfoid organlar lümende bulunan antijenleri T ve B lenfositlere sunarlar. Bu bölgelerde antijen alımı pinositoz yoluyla olur. Bu bölgede bulunan epitellerde CD 4 T lenfositlerle etkileşmeyi sağlayan MHC 2 antijenleri bulunur. Subepitelyal bölge çok sayıda CD 4 T lenfositlerini, makrofajları, dentritik hücreleri ve az sayıda B lenfositleri içerir.

Epitel tarafından pinositoz yoluyla alınan antijenler T lenfositlerine sunulmak üzere makrofajlar ve dentritik hücrelerce alınır.

Peyer plakları içinde aktive B lenfositleri barındıran germinal merkezler bulunur.

### **İntraepitelyal Lenfositler**

İntraepitelyal lenfositler epitelin bazal yüzeyinde yer alırlar ve epitelyal hücreler ile ilişki içerisindeyler. Bu hücreler epitelyal tabakaya uzanır ve lamina propriada yer alır. Fenotip ve fonksiyon olarak lamina propriada yer alan T lenfositlerden farklıdır.

İntraepitelyal lenfositlerin fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır, fakat çalışmalar bu hücrelerin sitotoksik kapasitelerinin olduğunu göstermektedir(20,21).

### **Lamina Propria**

Lamina propria epitelyum altında yer alan ve içinde birçok hücre grubunu barındıran zayıf bir yapıdır.

En önemli fonksiyonlarından biri buradaki plazma hücreleri tarafından Ig A salgılanmasıdır(22).

Lamina propria aynı zamanda çok sayıda CD4 ve CD 8 T lenfositlerini barındırır.

Bu bölgede yer alan diğer grup hücreler ise IgG salgılayan B lenfositleri, makrofajlar, dentritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve az sayıda nötrofillerdir.

### **ANTİJEN SUNUMU**

Antijen sunumu bir grup özelleşmiş ve antijen sunucu hücreler olarak olarak tanımlanan hücreler tarafından gerçekleştirilir. Bu grupta monositler, makrofajlar, dentritik hücreler ve B lenfositleri yer alır. Bu hücreler primer olarak solid lenfoid organlar ile deride yer alırlar. Foliküler dentrik hücreler lenf nodlarının ve dalağın B lenfosit bölgelerinde yer alan özel antijen sunucu hücrelerdir. Bu hücreler B lenfositlerinin antijene karşı cevap

oluşturmasında önem taşır. Periferik dokularda yerleşmiş olan dentritik hücreler antijenleri yakalar ve dokularda ayrılarak lenf nodları ve dalaktaki T lenfosit bölgelerine ilerlerler.

Deride bulunan antijen sunucu hücrelerin en önemlisi Langerhans hücreleridir. Derinin epidermis tabakasında bulunur ve antijenleri lenf nodlarındaki efektör hücrelere sunarlar.

Lenf nodlarına giden antijen sunucu hücreler işledikleri antijenleri direkt olarak T hücrelerine sunabilirler ve böylece T lenfositlerinin proliferasyonunu ve diferansiasyonunu indükleyebilirler.

Monositler kanda ,makrofajlar ise akciğer, karaciğer ve beyin gibi organlarda bulunurlar. Bu hücrelerde gerektiğinde antijen sunucu hücreler olarak davranırlar.

Tüm antijen sunucu hücreler MHC 2 yüzey antijenine sahiptirler.

Yabancı ve yerli peptidler hidrolizle oligopeptidlere dönüştürülerek MHC molekülleri ile birlikte hücre yüzeyine eksprese edilirler. MHC 2 ile sunulan peptid parçaları MHC 1 ile sunulanlara göre daha uzundur ve bunlar genellikle ekstraselüler bölgelerden elde edilirler.

MHC molekülleri ile sunulan oligopeptitlerde yer alan hapten denilen bölgeler T lenfositlerince hatırlanır.

Özel bir antijen ile uyarılma yolu ise süperantijenler olarak tanımlanan ve bazı virüs ve bakterilerden kaynaklanan antijenlerle ile uyarılmadır. Bu yolda antijenler oligopeptitlerine ayrılmadan daha yaygın ve daha güçlü yanıt oluşturabilirler.

## **HÜCRESEL İMMUN CEVAP**

Lenfosit aktivasyonu iki basamakta gelişir. İlk aktivasyon sinyali antijen tarafından oluşturulur.

Daha öncede bahsedildiği gibi T lenfositleri tarafından işlenen ve tanınan antijenler MHC molekülleri ile ilişki halindedir.

İkinci sinyaller ise antijen sunucu hücreler tarafından oluşturulan aksesuar moleküller aracılığıyla olur . Bu olaylar T lenfosit aktivasyonuna ya da T helper lenfositleri aracılığıyla B lenfositlerin aktivasyonunu sağlarlar.

Aynı zamanda T ve B lenfositlerinin büyüme ve diferansiasyonları aktive olmuş T lenfositleri ile antijen sunan hücreler tarafından oluşturulan birden fazla sitokin ile sağlanır.

T lenfositleri tarafından iki çeşit yüzey antijeni oluşturulur ve tanınır. CD4 T helper hücreleri tarafından MHC 2 antijenleri oluşturulur ve tanınır. Bu antijenler ile immun sistemdeki hücreler arasında düzenleme yapılır. CD 8 T lenfositleri tarafından ise MHC 1

antijenleri oluşturulur . Bu antijenler ile sitotoksik T lenfositleri ile hücrel immun yanıt oluşturulur.

CD4 ve CD8 T lenfositlerinin oranı değişmekle birlikte periferik kanda 2:1 oranındadır.

### **CD 4 T Lenfositleri**

MHC 2 yüzey antijeni taşıyan hücreler tarafından antijenler sunulduktan sonra CD4 T lenfositleri aktive hale geçerler ve IL 1 ile IL 2 sitokinlerini salgırlar. Aktive olmuş CD 4 lenfositler diğer CD4 ve CD8 T lenfositleri ile IL 2 üzerinden iletişime girerler. Yine CD 4 lenfositleri B lenfosit büyüme ve diferansiasyonu üzerine IL 2, IL 4 ve IL 6 üzerinden etki ederler. CD4 T lenfositleri antijen tarafından duyarlanmış B lenfositleri aktive ederek ve MHC 1 molekülleri bağlantıda olan CD 8 T lenfositlerini uyararak immun sistem cevabını güçlendirirler.

CD4 T lenfositlerinin yaptığı bu aktivasyonlar büyük oranda sitokinler aracılıyla olur.

Sitokinler küçük protein hormonlardır ve hücre büyümesi ile değişmesi üzerine etki ederler.

CD4 T helper lenfositlerinin salgıladıkları sitokin paterni ile T helper1 ve T helper 2 olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır(23).

T helper1 hücreleri tarafından salgılanan sitokinler hücrel immunité sırasında oluşturulan inflamatuvar yanıtta görev alırlar. T helper 2 hücreleri tarafından salgılanan sitokinler ise antikor yanıtın regülasyonu için gereklidir.

Bazı CD4 T lenfositleri T helper 1 ve 2 tarafından salgılanan sitokinleri birlikte salgılayabilirler. Bu hücreler T helper 0 hücresi olarak nitelendirilmektedir ve bunların TH1 ve TH2 hücrelerinin öncüsü olduğu tahmin edilmektedir. TH1 lenfositlerine karşı TH2 lenfositlerinin diferansiasyonu IL 4 ve IL12 nin yer aldığı sitokinler ile pozitif feed back mekanizması ile oluşur.

CD 4 T lenfositleri salgıladıkları sitokinler ile immun yanıtın merkezinde yer almaları nedeniyle öneme sahiptir.

### **CD 8 T Lenfositleri ve Sitotoksisite**

CD 8 T lenfositlerinin en iyi anlaşılmiş fonksiyonları sitotoksik etkileridir. İnhibitör sitokinler ile immun cevap üzerine inhibitör etki gösterdikleride düşünülmektedir.

Sitotoksik süreçte hedef hücrenin yok edilme süreci hedef hücrenin membran komponentleri ile temas ile başlar. Efektör hücre CD4 T lenfosit olduğu zaman sitotoksisite

hedef hücre üzerindeki MHC1 molekülleri ile hedefin hatırlanması ile başlar. Hedef hücre ile CD8 lenfosit arasında transmembran iletişim kurulur ve iki hücre arasındaki adezyon güçlendirilir. Sitotoksik hücreden ekzositoz yoluyla sitotoksik granüller hedef hücreye aktarılır. Bu granüller hedef hücre membranında membranı geçişken yapabilecek delikler açabilen perforin olarak adlandırılan moleküller içerirler. Granüller içerisinde proteazlarda hedef hücreye aktarılır. Tüm bu olaylar hedef hücrenin lizisi ile sonuçlanır.

Sitotoksik hücreler bu olay sırasında kendi sitotoksik granüllerinde yer alan moleküllerden etkilenmezler. Bu olayın mekanizması tam olarak çözülememiştir.

Sitotoksik olaylarda izlenen bir başka yol ise hücre yüzeylerinde bulunan Fas molekülleri ile gerçekleşir. Bu molekül TNF reseptörü, sinir büyüme faktörü reseptörü, CD40 süperaille ve apoptozis ile ilişkili reseptörler grubundandır(24). Fas molekülleri aracılığıyla kurulan temas sonrası hedef hücrenin apoptozisi gerçekleşir. Fas molekülleri aracılığıyla olan sitotoksitenin T lenfosit gelişimi esnasında negatif seleksiyonda rol aldığı düşünülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında bu yol ile olan sitotoksiste hala açıklığa kavuşturulamamıştır.

### **Natural Killer Hücreler ile Sitotoksiste**

CD 4 ve CD 8 T lenfositlerinin peptidleri tanınması MHC moleküllerine bağımlıdır. Bu hücreler tarafından meydana getirilen sitotoksiste MHC bağımlı sitotoksiste olarak adlandırılır. Bu hücreler karşın Naturel Killer (NK), (Büyük granüllü lenfositler) hedef hücrede gösterdikleri sitotoksik etkilerde MHC moleküllerine ihtiyaç duymazlar. Bu nedenle NK' ın yer aldığı sitotoksiste MHC moleküllerinden bağımsız sitotoksiste olarak adlandırılır.

NK hücreleri T ve B lenfositlerinden farklı hücrelerdir ve IFN  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , ve GM CSF gibi çeşitli sitokin salgırlarlar.

Bu hücreler aynı zamanda diğer lenfositlerde görülmeyen yüzey antijenlerine sahiptir. Bunlar immunglobulinlerin Fc kısmı için reseptör görevi gören CD16 (Fc $\gamma$ RIII), adezyon molekülü olan aynı zamanda nöral hücrelerde de bulunan CD 56'dır ( 25,26,27,28).

Bunlarla birlikte T lenfositlerinde bulunan CD2 de bu hücrelerde bulunur(26).

Bu hücreler periferik kan dolaşımında, dalak , akciğerler ve karaciğerde bulunurlar(29,30). Lenf nodlarında bulunmazlar ve lenf akımı ile seyahat etmezler.

NK hücrelerinin sitotoksik etki mekanizmaları T lenfositlerinde olduğu gibidir. Benzer mekanizma ile hedef hücre apoptozise uğrar.

NK hücreleri tarafından tanınabilen yapılar tam olarak anlaşılammıştır. Fakat hedef hücreye karşı çok spesifik davrandığı bilinmektedir.

Bu spesifitenin yüksek oluşunda MHC 1 moleküllerinin inhibitör etkisi rol alır, hedef hücreler MHC1 molekülü salgıladıklarında sitotoksik süreç durdurulur(31,32).

NK hücreleri in vivo ve in vitro olarak tümör hücrelerini lizise uğratabilirler. NK hücreleri tümörlü hayvanlara verildiğinde tümör gelişimini ve yayılmasını azaltmaktadır(33). Bu çalışmalar ile tümör ve tümör metastazlarına karşı NK hücrelerinin etkili olduğu görülmüştür.

NK hücreleri aynı zamanda virüs enfeksiyonlarında da rol alır(34). Ayrıca bu hücreler intraselüler patojenlere karşıda konak savunmasında önemli roller alırlar(35).

## HUMORAL IMMUN YANIT

### T Lenfosit Bağımlı ve T lenfosit Bağımsız B lenfosit Yanıtları

Humoral immunité T lenfositte bağımlı ve T lenfositten bağımsız olarak iki şekilde çalışır. Özellikle bakteri kapsülü veya hücre duvarı gibi yapılarda bulunan karbonhidrat yapılar gibi tekrarlayan antijenik determinantları olan büyük antijenler B lenfositlerini doğrudan uyarabilirler. B lenfositlerinin bu yanıtı özellikle kapsüllü bakterilere karşı olan immün yanıtta önem taşır. Bu patojenler B lenfositleri yüzeyindeki immunglobulinlerle etkileşerek ağırlıklı olarak Ig M olmak üzere antikor salınmasına yol açarlar. Kapsüllü bakteri etrafını saran immunglobulinler Fc resptörleri aracılığıyla opsonizasyona uğrarlar , böylece hedef hücre haline gelerek makrofajlarca tanınıp yok edilirler.

Çocuklar ve yaşlılarda T lenfositten bağımsız B lenfosit yanıtı zayıftır. Bu ise bu yaştaki kişilerin kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı olmaları ile sonuçlanır. T lenfositlerine bağımlı B lenfosit yanıtı antijenlerin B lenfositler tarafından işlenmesi ile başlar. Ig M ve Ig D antijen yakalamakta sunulmasına aracılık etmekte oldukça başarılıdır.

B lenfositlerin T lenfositlerden bağımsız olarak gerçekleştirdiği bu işlemin avantajlarından en önemlisi antikorların çok düşük konsantrasyonlardaki antijenleri bulup yakalayabilmesi , ve işaretleyerek T h lenfositlerine sunulabilir hale getirmesidir(36).

Yapılan gözlemlerle bulunmuştur ki, membran Ig ile yapılan antijen işaretlemesi MHC1 gibi diğer moleküllerce yapılan membran işaretlemelerine göre daha efektiftir(37).

Antijenler B lenfositlerince işlenip küçültüldükten sonra MHC2 molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde sunulur. B lenfositler ile T lenfositler arasında bu aşamadan sonra konjugasyon gerçekleşir.

Tüm bu olayların sonucunda B lenfosit aktivasyonu başlar ve humoral immün yanıt oluşturulur.

## **Antikor Bağımlı Sitotoksiste**

Antikor bağımlı sitotoksiste (ABS), tümör hücreleri, yabancı organizmalar, virüs ile enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunda görev alırlar. Bu süreçte antikorlar ile hedef hücreler işaretlenir ve efektör hücreler tarafından tanınmaları sağlanır. Antikorların değişken bölgeleri organizmaya göre değişim göstererek efektör hücrelerin daha kolay odaklanmalarını sağlar. ABS özellikle hücre yüzeyinde değişim göstermeleri nedeniyle savunma sisteminden kaçan organizmaların çevrelerinin kaplanarak tanınabilir ve böylece elimine edilebilir hale getirilmesinde kritik öneme sahiptir.

## **İMMUNGLOBULİNLER**

Antikorlar (immunglobulinler) aktive olmuş B lenfositlerinden salgılanırlar. Polipeptid (%82-96) ile karbonhidrattan (%4-18) oluşan glikoprotein yapıda moleküllerdir. Total plazma proteinlerinin % 20 sini oluşturur ve serum elektroforezinde  $\gamma$ -globulin ve  $\beta$ -globulin bölgesine göç ederler. İmmunglobulin (Ig) molekülleri birbirine disülfid bağları ile bağlanmış iki hafif ve iki ağır polipeptid zincirden oluşmuşlardır. Her polipeptid zincir kendi içinde birbirine disülfid bağlarla bağlı bölgeler içerir. Amino (N) terminal bölgesi (değişken bölge, V), Karboksi ( C ) terminal bölgesinden amino asit dizilimi bakımından çok daha fazla değişkenlik gösterir. N Terminal bölgesi Fab veya antijen bağlayıcı bölge olarak adlandırılır. Antikorların antijen bağlayıcı bölgelerindeki ağır ve hafif zincirlerin V bölgesinde birkaç adet amino asit vardır. C terminal bölgelerinde sadece ağır zincirlerden oluşan bir bölge bulunur ve bu bölge Fc bölgesi olarak adlandırılır. Bu bölüm Ig'lerin plasental geçiş, kompleman fiksasyonu, ve hücre yapışması gibi biyolojik aktivitelerinden sorumludur.

Ağır ve hafif zincirlerin izotipleri sabit antijenik determinantlar tarafından belirlenir. Sağlıklı bir insanda tüm izotipler görülür. 9 tip izotip mevcuttur. Bunlar  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3,  $\gamma$ 4,  $\mu$ ,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\delta$  ve  $\epsilon$  izotiplerdir. Bu izotiplere karşılık gelen Ig ler ise IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD ve Ig E dir. Hafif zincir ise  $\kappa$  ve  $\lambda$  subtiplerinden oluşur. Monomer Ig ler (IgG) tek tip Ig molekülü içerirler, polimer olanlar ise birden fazla Ig molekülü içerirler. Polimerizasyon J zinciri olarak adlandırılan ve yüksek oranda aspartik asit içeren küçük bir glikopeptidin sayesinde gerçekleşir.

## **İmmunglobulin G**

Serum Ig lerinin yaklaşık % 75 ini oluşturur ve IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere 4 subgruptan oluşur. 150,000 D ağırlığında bir monomerdir. IgG spesifik Fc reseptörü makrofajlar , monositler, ve nötrofillerde bulunur ve çoğu zaman antijen ile bağlanmadan

önce bu bölgeye bağlanılır. Bu özelliklerinden dolayı fagositik işlemlerde opsonizasyonda görev alır. IgG için olan Fc reseptörü monosit ve makrofajlarda Fc  $\gamma$ RI, eritrositler hariç çoğu hemopoietik sistem hücrelerinde Fc  $\gamma$ RII ve NK, eozinofil, nötrofil ile makrofajlarda Fc  $\gamma$ RIII tipini içerir.

IgG ile NK etkileşimi ile bakteri, virus ile enfekte hücreler ve tümör hücrelerinin eliminasyonunda etkili olan ABS meydana getirilir. Genel olarak çözünebilen protein antijenler karşı cevap IgG1 ve IgG3 subtipleri ile, polisakkarit olanlara ise IgG2 subtipleri ile yanıt oluşturulur.

Ig G tekrarlayan karşılaşmalar sonrası ikincil yanıtta görev alan Ig'dir. Plasentadan geçerek neonatal dönemde korunmayı sağlayan tek Ig'dir.

IgG molekülü kompleman fiksasyonu yaparak nötralizasyon, opsonizasyon, bakteriolizis, aglutinasyon ve hemoliziste görev alır.

### **İmmunglobulin M**

Serum Ig lerinin % 10 kadarını oluşturur. Ig M 5 adet Ig M subünitesinin disülfid bağları ve J zincirleri ile bağlanmış şeklinde bulunur. Molekül 900,000 D ağırlığındadır. Ig D ile birlikte B lenfosit yüzeyinde en çok bulunan Ig'dir. Membranda bulunan IgM'ler erken antijen reseptörü olarak görev yaparlar. Antijen ile bağlanma IgM salınması ile sonuçlanan B lenfosit aktivasyon ve diferansiasyonuna neden olur. Pentamerik yapıdaki IgM molekülleri 10 adet antijen bağlanma bölgesi ile antijenlere büyük bir afinite ile bağlanırlar. IgM ağırlıklı olarak erken humoral yanıtta yer alır ve sonra seviyesi giderek düşerek yerini IgG moleküllerine bırakır. IgM molekülü IgG de olduğu gibi etkili bir biçimde kompleman fiksasyonu yapar ve bu şekilde biyolojik aktiviteleri IgG ile oldukça benzerlik gösterir.

### **İmmunglobulin A**

Serum Ig lerinin %15 ini oluşturur ve hem monomerik hem de polimerik şekilde bulunabilir. Molekül 160,000 D ağırlığına sahiptir. İnsanlar diğer Ig'lere göre çok daha fazla IgA üretirler. IgA nın en önemli görevi mukozal immunitede rol almasıdır. Monomerik IgA lar ekzokrin bezlerin intertisyel alanında bulunan plazma hücreleri tarafından salgılanırlar.

Bu monomerler aynı zamanda IgA üreten plazma hücreleri tarafından oluşturulan J zincirleri ile birleştirilerek IgA2 şeklinde dimerlere dönüştürülebilirler. Bu dimerler ekzokrin bezlerin epitel hücreleri arasında bulunan hücreler arası bağlantılardan geçmek için çok büyüktür. Bu yüzden epitel hücrelerinden aktif sekretuar komponente dayalı bir mekanizma ile taşınır(38). Sekretuar komponent epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve bu hücrelerin bazolateral

kısımında yer alır. Epitel hücreleri bu bölgede üretilen IgA dimerleri ile temas halindedirler. Sekretuar komponent IgA dimerlerinin J zinciri ile bağlanır ve non-kovalen sekretuar komponent –IgA dimer kompleksi oluşur. Oluşan bu kompleks endositoz ile epitel hücrelerin içerisine alınır ve buradan hücrelerin apikal yüzüne taşınır. Bu taşıma esnasında sekretuar komponent ile IgA dimerleri arasında disülfid bağları ile kovalen bağlar oluşur. Yeni oluşan bu yapı sekretuar IgA olarak nitelendirilir. Sekretuar IgA ekzositoz yoluyla ekzokrin salgıların içine bırakılır.

Sekretuar IgA lokal üretilen IgA lardan oluşturulmaktadır, dolaşımda bulunan IgA'lar bu süreçte yer almamaktadır(39).

IgA tükürük, göz yaşı, bronşial sıvılar, nazal mukoza, prostatik sıvılar, vajinal sekresyonlar ve ince bağırsak mukus sekresyonlarında dominant olarak bulunur. IgA lokal mukozal infeksiyonlara karşı savunmada birincil etkili defans mekanizmasıdır. IgA'nın en önemli görevi yabancı maddeleri sistemik dolaşıma katılmadan elimine etmektir.

### **İmmunglobulin E**

Serum Ig lerinin %0,004 kadarını oluşturur. Monomer şeklindedir. Molekül 200,000 D Ağırlığındadır. IgE'ye özel Fc reseptörleri mast hücrelerinde, makrofajlarda, eozinofillerde, bazofillerde, nötrofillerde ve trombositlerde bulunur. Bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan IgE'lerin antijen ile bağlanması bu hücrelerden mediatör salınmasına yol açabilir. Bu mediatörlerden en çok bilineni olan histamin alerjik reaksiyonlarda önemli role sahiptir.

### **İmmunglobulin D**

Serum Ig'lerinin %0,2 sini oluşturur. Monomer yapıdadır ve molekül 180,000 D ağırlığındadır. B lenfositlerinin yüzeyinde membrana bağlı olarak antijen reseptörü görevi yaptığı düşünülmektedir.

## **KOMPLEMAN SİSTEMİ**

Kompleman sistemi ardışık olarak aktive olabilen ve aynı zamanda birbiri ile, antikolar ile, hücre memebbranları ile ilişkiye girebilen 20 kadar plazma proteininden oluşmuştur. Bu ilişkiler hücreler yapışma, fagositoz, kemotaksis, sitolizis gibi olayları kapsar. Kompleman sistemindeki proteinler globulin fraksiyonununun %15 kadarını oluşturur ve dolaşımda inaktif moleküller olarak yer alırlar.

Kompleman sistemi klasik ve alternatif yoldan aktive olabilen C3 proteini etrafında işlevini yapar.

Klasik yol C1, C4 ve C2, C1 proteinleri ile başlar. Sıra C1q, C1r ve C1s şeklindedir. IgG1, IgG2, IgG3 veya IgM içeren antijen antikor kompleksleri C1 proteinini C1' proteini şeklinde aktive eder. Bu molekülde C2 ve C4 proteinlerini C4b,2b formuna dönüştürür. C4b,2b kompleksi ise C3 molekülünü C3a ve C3b alt gruplarına ayırır. Bu aşamadan sonra klasik yol ve alternatif yoldaki olaylar ortak gerçekleşir.

Alternatif yol antijen antikor komplekslerinin yokluğunda da aktive olabilir. Bu şekilde humoral immunité aktive olana kadar konak savunması başlamış olur. İnsülin , zimojenler, bakterial polisakkaritler, IgG4, IgA, IgE ve agreve olmuş Ig'ler bu yolu aktive edebilirler. Bu yolda properdin, C3, faktör B ve D gibi proteinler yer alır. C3b küçük miktarlarda sürekli üretilir ve faktör B ve D ile reaksiyona girerek C3bBb proteinini meydana getirirler. Meydana gelen bu protein C3 konvertazı aktive ederek C3 proteininin C3 b proteinine dönüşmesi sağlanır. Oluşturulan C3b faktör B ve D ile pozitif feed back oluşturarak daha fazla C3bBb oluşmasını sağlar. Properdin ise C3 konvertazı C3bBbP proteinini oluşturarak stabilize eder.

C3 proteininin alternatif veya klasik yolla aktivasyonundan sonra membran atak kompleks ile sonuçlanan olaylar zinciri başlar. C3b C5 konvertazı aktive ederek C5 proteinini C5a ve C5b alt gruplarına ayırır. C6, C7 ve C5b birleşerek C5b,6,7 kompleksini oluştururlar. Membrana tutunan C5b,6,7 proteini C8 proteinin C5 fragmanına yapışmasına ve böylece yavaş hücre lizisi ile sonuçlanacak olan parsiyel membran hasarının başlamasına neden olur. C9 proteininin eklenmesi ile sitolitik reaksiyon hızlanır.

Hücre lizisi ile sonuçlanan bu süreçte ortaya çıkan ürünler aynı zamanda farklı biyolojik aktivitelere de sahiptir. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve nötrofil kemotaksisini stimüle ederler. Bununla birlikte damar permeabilitesi üzerine etki gösterirler ve permeabilitenin artmasına neden olurlar. Yapışmış olan C3 ve C4 molekülleri opsonin olarak görev yaparlar. Bu şekilde fagositozu ve makrofaj, nötrofil, monosit gibi hücrelerden proteolitik enzim içeren granüllerin ve serbest radikallerin salgılanmasını sağlarlar.

## TONSİL ve ADENOİD İMMUNOLOJİSİ

Adenoid ve tonsil dokusu ağırlıklı olarak B lenfositlerin hakim olduğu dokulardır. B lenfositleri adenoid ve tonsil dokusunda bulunan lenfositlerin yaklaşık % 50-65 ini oluşturur(40). T lenfositleri ise adenoid ve tonsil dokusunda % 40 dolaylarında bulunur. Bunun dışında % 3 kadar matür plazma hücreleride bulunur. Periferik kanda bulunan lenfositlerin ise % 79 kadarı T lenfositlerdir(41).

Adenoid ve tonsildeki immunreaktif hücreler dört farklı bölgede bulunur. Bunlar retiküler hücre epiteli, ekstrasfoliküler bölge, lenfoid foliküllerin örtülü bölgesi ve lenfoid foliküllerin germinal bölgesidir(40).

Tonsil ve adenoid dokusunun sekretuar immunitede rol aldığı ve sekretuar Ig'lerin regülasyonunda görev yaptığına dair güçlü deliller vardır. Bağırsaklarda bulunan peyer plaklarına benzer şekilde özelleşmiş epiteller ile kaplanmış antijen yakalayan ve sunan özel kanallar sistemi vardır(42,43).

Adenoid ve tonsil dokuları havayoluyla gelen antijenleri yakalamak için üst solunum yollarında çok iyi lokalize olmuşlardır. Özellikle tonsil dokusu olmak üzere her iki organda yabancı materyallerin direkt lenfoid hücrelere transport olması için uygun şekilde bir yapıya sahiptirler(40). Bu durum afferent lenfatiklerden antijen toparlayan lenf nodları ile zıt bir durumdur.

Tonsiller kriptler çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Her bir tonsil dokusunda bu kriptlerden 10 ile 30 adet vardır ve bunlar yabancı materyalleri yakalayarak lenfoid foliküllere taşımak işlevini gerçekleştirirler(40).

Tonsil ve adenoid dokusu sekonder lenfoid organlar grubunda yer alır. İntratonsiller savunma mekanizmaları zayıf savunma sinyallerini elimine eder. Yalnızca yüksek konsantrasyondaki antijenler germinal merkezlerde bulunan B lenfositlerini aktive ederler(40). Düşük antijen dozları lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmelerine yol açarken yüksek dozlar B lenfosit proliferasyonuna yol açar. Germinal merkezlerde B lenfosit üretimi Siegel tarafından tonsil dokusunun en önemli fonksiyonu olarak belirtilmiştir(44).

Adenoid dokusu tarafından IgG, IgA, Igm ve IgD gibi immunglobulinler üretilir(40). Ig G nin nazofarenks duvarından pasif difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir(40).

Tonsil dokusu da farinks ve periglandüler lenfoid dokulara göç edip antikor üreten B lenfositler gibi antikor üretebilir.

Tonsil ve adenoid dokularında T lenfositlerinin ürettiği interferon  $\gamma$  ve diğer birçok lenfokinin üretildiği gösterilmiştir(45). Tonsil ve adenoid dokusundaki T lenfositlerinin tümör cevabı hala bilinmemektedir.

İnsan tonsilinin immunolojik olarak en aktif olduğu dönem 4 ile 10 yaş arasındır. Puberte ile birlikte tonsil boyutu ile B lenfosit sayılarında düşüş başlar ve bu T / B lenfosit oranlarında rölatif bir artışa yol açar(40). Ig üretim mekanizmaları yaştan etkilenir fakat B lenfosit fonksiyonları 80 yaşında bile sağlıklı tonsillerde devam eder(46).

Adenoid hiperplazileri ile rekürren tonsillit atakları görüldüğünde durum daha farklıdır. Retiküler kript epitelinde meydana gelen inflamasyonlar immunolojik olarak aktif hücrelerin azalmasına yol açar ve antijen transport mekanizmasında çok katlı yassı epitelin yer alması ile azalma meydana gelir(47,48). Tüm bu değişimler lokal B lenfosit aktivasyonunda, antikor üretiminde ve tüm bunlarla birlikte B lenfosit yoğunluğunda ve ektrafoliküler alanlardaki germinal merkezlerde azalmaya neden olur(49). Rekürren tonsillitin aksine B lenfosit düzenlemesi için gereken immunoregulator sistemin iyi korunduğu adenoid hiperplazilerde değişimler çok daha az izlenir. Bunun sebebi adenoid dokusundaki retiküler epitelin tonsil dokusundakine göre inflamasyonlarda daha az etkilenmesidir.

Tonsillektomi ve adenoidektomi sonrası immunolojik sonuçlar ile ilişkili birbiri ile çelişen çok sayıda çalışma yapılmıştır, fakat bugün için kabul edilen şudur ki bu operasyonlar sonrası önemli bir immunolojik defisit meydana gelmemektedir(50). Ogra tarafından yapılan çalışmada canlı polio aşısı ile immunize edilen ve adenotonsillektomi operasyonu geçiren çocuklarda 3 ile 4 kat arasında serum antikor titrelerinde düşüş izlenmiştir(51). Posttonsillektomili çocuklarda serum IgA seviyeleri yaşlıları ile karşılaştırıldıklarında daha düşük bulunmuştur fakat bu immunolojik değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(52,53).

Şurası açıktır ki adenoid ve tonsil dokuları üst solunum yollarında bulunan ve mukozal immunitiyi destekleyen immunolojik yönden aktif organlardır.

## MATERYAL, METOD ve SONUÇLARIMIZ

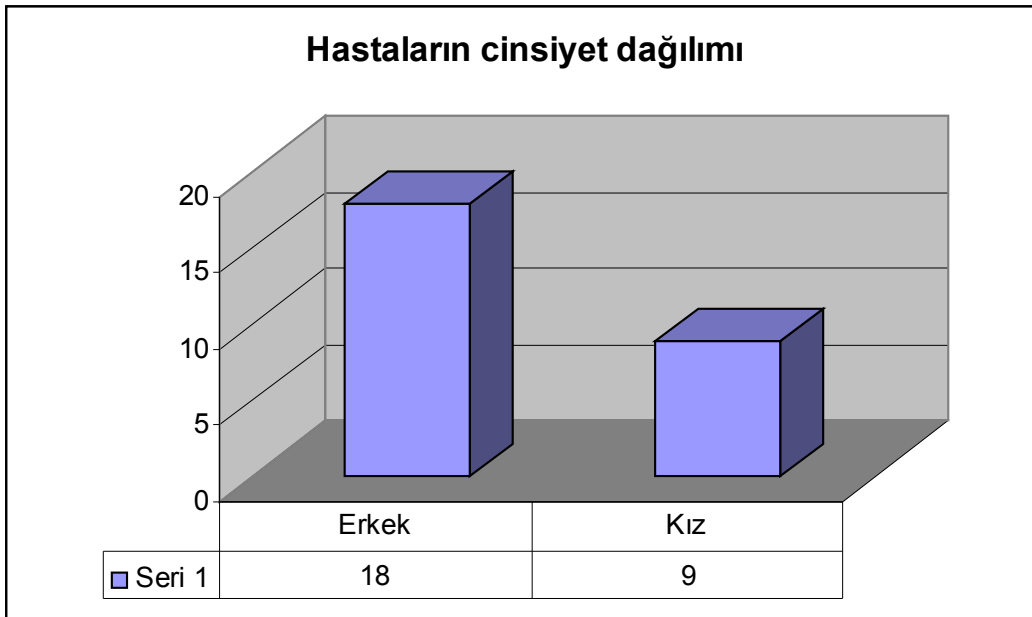
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğimizde adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan olgularda uzun dönemde immunolojik parametrelerdeki değişim olup olmadığını saptanması amaçlandı ve aileler çalışma hakkında bilgilendirilerek yasal izinleri alındı.

Çalışmaya alınması planlanan hastaların aileleri ile çocukların medikal geçmişleri hakkında görüşüldü. Otoimmün hastalıklar veya immün yetersizlik aile hikayesi olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca hastalara rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tüberküloz, kollajen hastalıklar gibi immunglobulin seviyesini arttıran hastalığı olanlar, 1 ay öncesi bir süreçte tonsillit ve adenoidit enfeksiyonu dışında ciddi bir enfeksiyon hastalığı geçirme hikayesi olanlar da hasta grubuna dahil edilmedi.

Çalışmada immunoglobulin ve kompleman seviyeleri preoperatif ve geç postoperatif dönemde alınan serum örneklerinde değerlendirildi.

Tüm hastalarda ameliyata girmeden 24 saat evvel ve ameliyattan sonra 25- 29 aylar arasında alınan serum örneklerinde IgA, IgM, IgG, IgE, C3 ve C4 düzeyleri tesbit edildi. Ortalama takip süresi 27.1 ay idi.

Çalışmaya alınan 27 hastanın 18'i erkek, 9'u kız idi. ( Tablo 1)



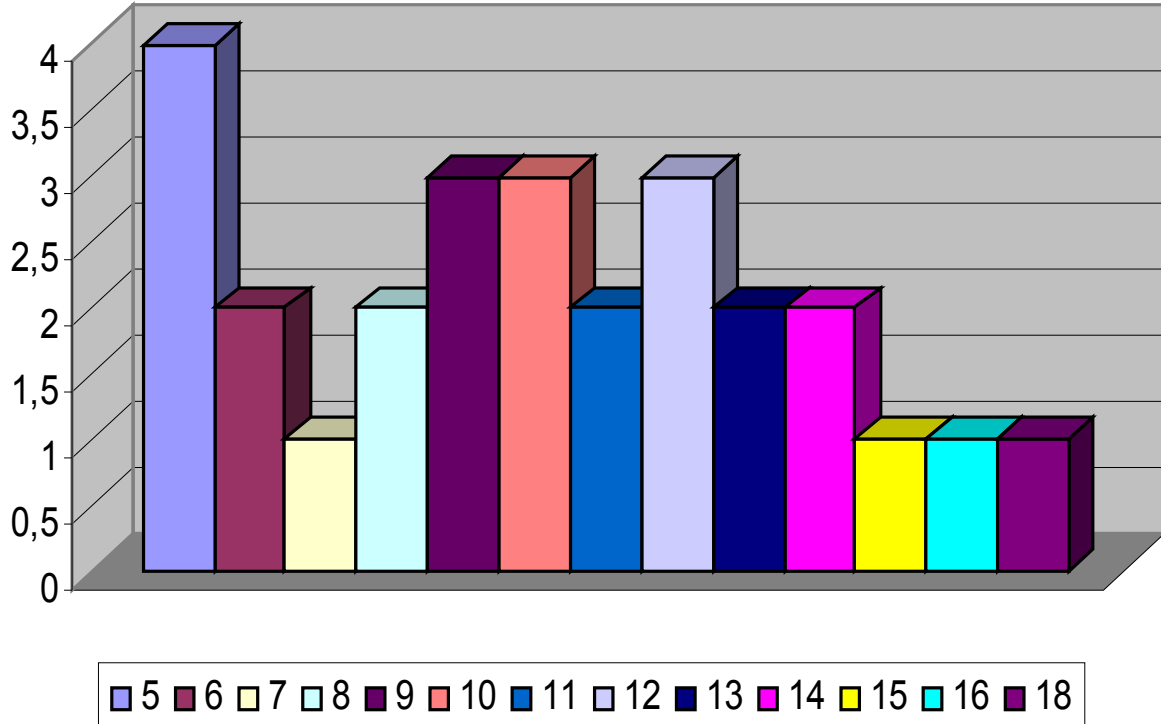
Tablo 1: Hastaların cinsiyetleri

Hastaların yaşları 5 ile 18 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 10.1 olarak hesaplandı. (Tablo 2 ve Grafik 1)

Yaşlar	Hasta sayısı
5	4
6	2
7	1
8	2
9	3
10	3
11	2
12	3
13	2
14	2
15	1
16	1
18	1
toplam	27

Tablo2 ve grafik 1: Hastaların yaşlara göre dağılımı

## Hastaların yaşlara göre dağılımı



Operasyon endikasyonları, medikal tedavilere rağmen tekrarlayan kronik tonsillit, kronik nazal obstrüksiyon yapan adenoid hiperplazisi, tedaviye dirençli effüzyonlu otit ile birlikte adenoid hiperplazisi varlığı idi.

Operasyonlar genel endotrakeal anestezi altında gerçekleştirildi. Tonsillektomi için diseksiyon tekniği, adenoidektomi içinse ayna kontrolü altında adenoid dokusu gözlenerek adenotom küretleri ile küretaj tekniği uygulandı.

Hastalara operasyon tarihinden 25 ile 29 ay sonra kayıtlardaki iletişim telefonlarından ulaşıldı ve hastalar kontrol amacıyla hastaneye çağrıldı. Hastalar ve aileleri bu 2 yıllık süre içerisinde ameliyattan fayda görüp görmediği ve başka hastalık atakları ( gerek üst solunum yolları gerekse diğer sistem hastalıkları hakkında) hakkında sorgulandı. Nüks adenoid hipertofisi, tonsil dokusuna ait rest varlığı oral muayene ve 70° endoskop kullanılarak yapılan nazofarenks muayenesi ile kontrol edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon ve takip süreleri tablo 3'te verilmektedir.

Hastalardan preoperatif ve geç dönemde alınan serum örneklerinden elde edilen IgA, IgM, IgG, IgE, C3 ve C4 düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen değerler karşılaştırıldı. Hastalardan elde edilen serum örneklerinde bakılan immunglobülin ve kompleman preoperatif ve postoperatif seviyeleri tablo 4 ve 5’ te verilmektedir.

No	Adı Soyadı	Seks	Yaşı	Op	Takip Süresi
1	AB	E	12	A	27
2	OK	E	12	AT	27
3	ZK	K	10	AT	28
4	AK	E	8	AT	28
5	İÇ	E	8	AT	27
6	İT	E	13	A	28
7	DD	K	16	AT	28
8	HD	K	18	T	27
9	KÇ	E	6	AT	26
10	HŞ	E	9	AT	29
11	YD	K	5	AT	29
12	MÖ	K	7	AT	25
13	GU	K	5	AT	26
14	EE	K	9	AT	26
15	OH	E	10	AT	26
16	AG	E	14	AT	27
17	YB	E	10	AT	27
18	İB	E	12	AT	27
19	SK	E	5	AT	27
20	BŞ	K	15	A	27
21	YK	E	5	AT	28
22	SÖ	E	13	AT	28
23	EF	K	11	AT	27
24	MY	E	6	AT	27
25	HÜ	E	14	AT	27
26	YK	E	9	AT	27
27	BS	E	11	AT	26

Tablo 3: Hastaların cinsiyet, yaş, operasyon ve takip süreleri

No	Adı	Preop lg A	Postop lg A	Preop lg G	Post op lg G	Pre op lg M	Post op lg M
1	AB	0,952	0,948	8,812	8,760	0,841	1,000
2	OK	0,389	0,582	11,260	9,760	1,362	1,200
3	ZK	1,401	1,030	9,368	7,900	1,334	0,799
4	AK	1,020	0,843	13,548	11,700	1,145	1,160
5	İÇ	0,955	0,817	10,930	10,400	1,164	1,470
6	İT	0,944	0,746	12,610	12,500	0,949	1,090
7	DD	3,274	2,940	12,570	12,200	0,837	0,876
8	HD	3,487	2,350	14,130	10,100	2,297	2,220
9	KÇ	1,889	1,860	15,850	13,300	1,525	1,220
10	HŞ	1,323	1,120	11,770	10,320	0,905	1,080
11	YD	0,656	0,690	9,818	8,900	0,920	0,990
12	MÖ	1,970	1,390	11,150	10,050	0,522	0,750
13	GU	1,621	1,456	17,270	15,080	1,565	1,420
14	EE	2,930	1,780	12,110	10,090	1,601	1,700
15	OH	1,342	1,400	12,600	11,960	1,117	1,050
16	AG	2,545	2,300	15,300	12,080	1,214	1,190
17	YB	1,666	1,700	16,380	16,020	0,635	0,980
18	İB	1,441	0,980	11,260	11,780	0,710	1,085
19	SK	0,324	0,568	6,630	6,760	0,497	0,852
20	BŞ	1,583	1,278	12,380	10,760	2,063	1,869
21	YK	5,207	3,674	25,290	19,680	0,441	0,562
22	SÖ	1,389	1,132	16,660	13,090	1,666	1,987
23	EF	0,768	1,080	10,760	9,050	1,403	1,666
24	MY	1,901	1,239	13,060	11,070	1,076	1,005
25	HÜ	0,938	0,782	10,790	8,850	0,887	1,050
26	YK	2,388	2,234	12,960	10,030	0,802	0,950
27	BS	0,837	1,125	9,931	9,850	1,539	1,579
<b>Ortalama</b>		<b>1,672</b>	<b>1,409</b>	<b>12,785</b>	<b>11,187</b>	<b>1,149</b>	<b>1,215</b>

Tablo 4: Preoperatif ve postoperatif Ig A, G ve M seviyeleri

No	Adı Soyadı	Pre op Ig E	Post op Ig E	Pre op C3	Post op C3	Pre op C4	Post op C4
1	AB	3,980	2,660	1,062	1,180	0,181	0,240
2	OK	21,600	7,770	1,095	1,235	0,145	0,125
3	ZK	20,400	25,500	1,279	1,160	0,346	0,236
4	AK	70,800	81,200	1,234	1,320	0,145	0,285
5	İÇ	7,200	9,300	1,232	1,390	0,251	0,337
6	İT	2,200	4,370	1,076	1,210	0,146	0,121
7	DD	21,400	78,600	1,156	1,320	0,379	0,446
8	HD	58,200	77,000	1,215	1,160	0,251	0,237
9	KÇ	14,000	15,200	1,066	1,530	0,113	0,169
10	HŞ	2,400	2,000	1,190	1,050	0,175	0,231
11	YD	75,400	70,000	1,034	1,235	0,235	0,154
12	MÖ	75,400	77,000	1,450	1,530	0,157	0,155
13	GU	40,000	38,900	0,950	1,100	0,214	0,204
14	EE	33,640	35,200	1,004	0,855	0,211	0,180
15	OH	26,320	27,200	0,820	1,005	0,120	0,158
16	AG	81,000	79,300	1,064	0,987	0,107	0,136
17	YB	47,900	48,500	1,250	1,230	0,217	0,272
18	İB	60,800	55,800	0,980	1,124	0,214	0,198
19	SK	2,000	3,500	0,998	1,290	0,233	0,248
20	BŞ	1,400	2,200	1,048	0,976	0,202	0,222
21	YK	77,980	80,100	1,303	1,120	0,214	0,180
22	SÖ	2,000	1,780	0,860	0,980	0,144	0,190
23	EF	70,800	72,600	1,163	1,248	0,248	0,211
24	MY	63,800	60,300	1,028	0,980	0,320	0,199
25	HÜ	24,000	24,900	1,206	1,154	0,155	0,187
26	YK	13,000	12,600	0,980	0,789	0,149	0,235
27	BS	4,200	5,300	1,150	1,250	0,215	0,200
<b>Ortalama</b>		<b>34,141</b>	<b>36,992</b>	<b>1,107</b>	<b>1,163</b>	<b>0,203</b>	<b>0,213</b>

Tablo 5: Preoperatif ve postoperatif Ig E , C3 C4 seviyeleri

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	18	66,7
Kız	9	33,3
<b>Operasyon tipi</b>		
A	3	11,1
AT	23	85,2
T	1	3,7

Tablo 6: Hastaların cinsiyet ve operasyonlarının yüzdeleri

	En düşük	En yüksek	Ortalama	SS
YAŞI	5	18	10,11	3,62
Takip Süresi	25	29	27,11	,93

Tablo 7 : Hastaların takip süreleri

	PREOP		POSTOP		p
	ORT	SS	ORT	SS	
IgA	<b>1,67</b>	<b>1,08</b>	1,41	,75	,005**
IgG	<b>12,79</b>	<b>3,54</b>	11,19	2,67	,000***
IgM	1,15	,46	1,21	,40	,075
IgE	34,14	28,97	36,99	31,03	,149
C3	1,11	,14	1,16	,18	,066
C4	,20	,06	,21	,06	,280

Tablo 8 : Preoperatif ve postoperatif Ig ve kompleman ortalamaları, standart sapmaları ve P değerleri

Postop IgA değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.  $p < 0.01$

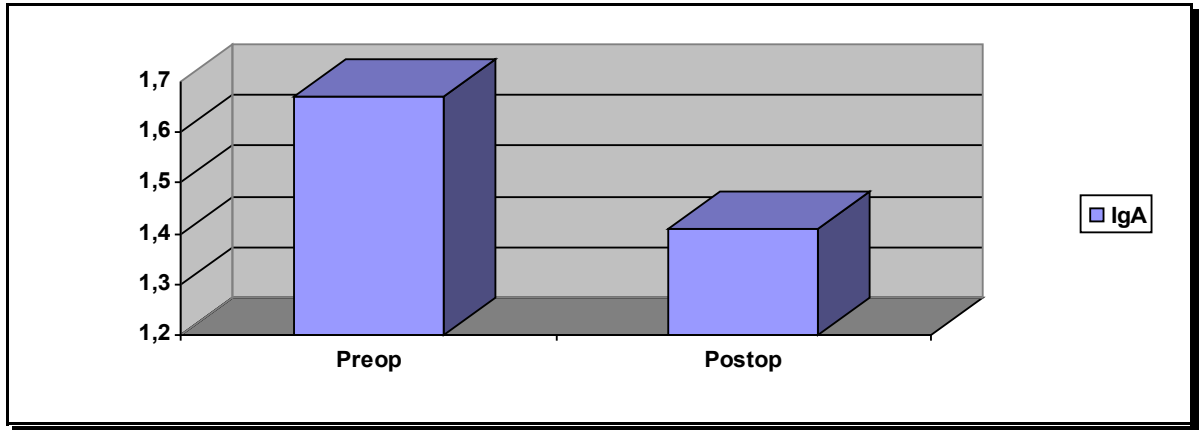
Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.  $p < 0.001$

Postop IgM değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır. $p>0.05$

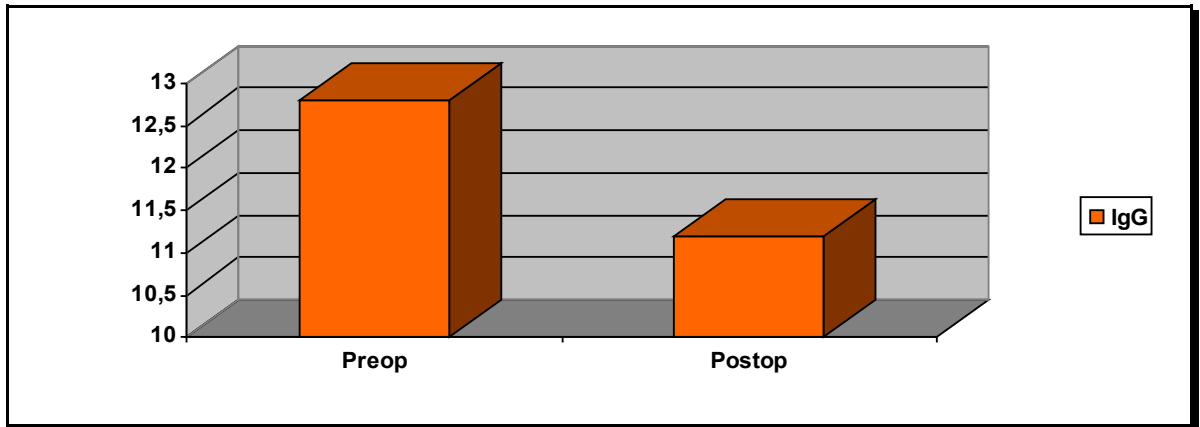
Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır. $p>0.05$

Postop C3 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır. $p>0.05$

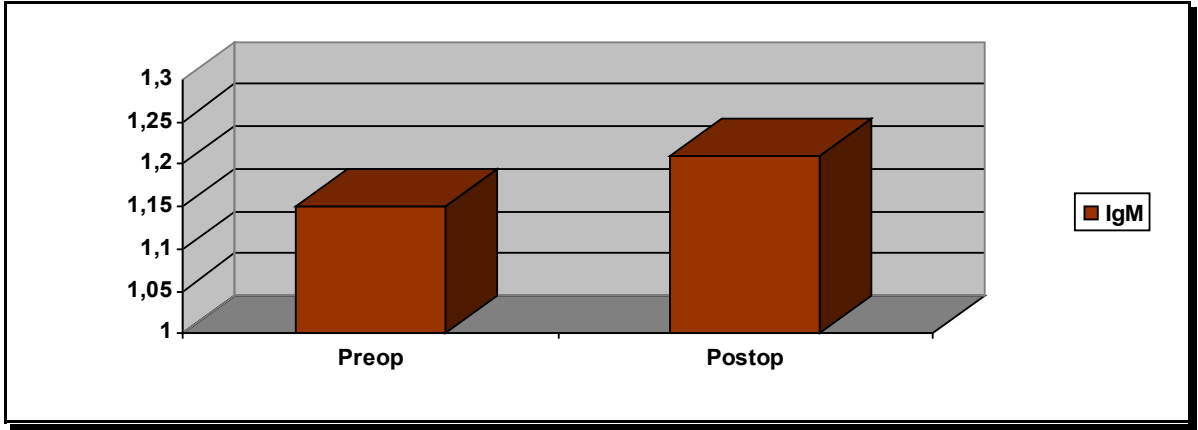
Postop C4 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır. $p>0.05$



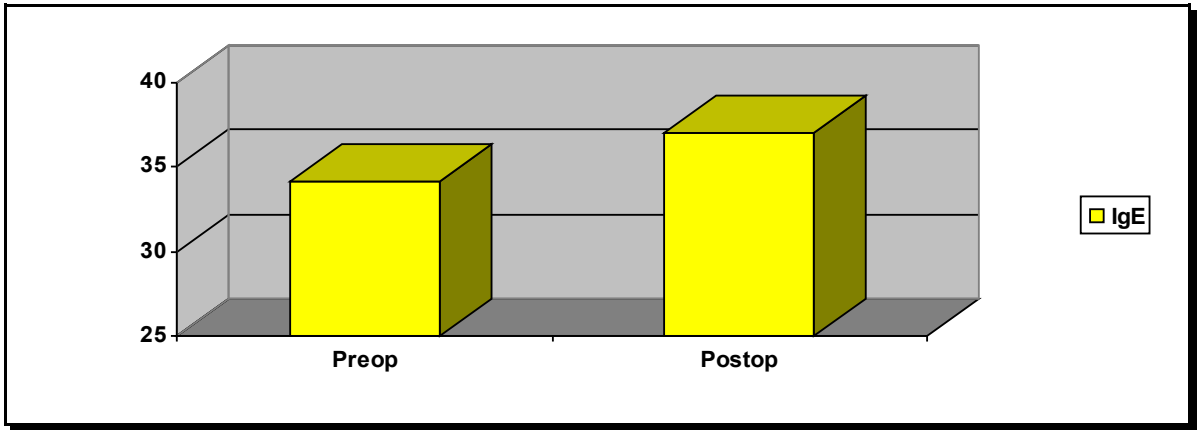
Grafik 2: Preoperatif ve postoperatif Ig A seviyeleri



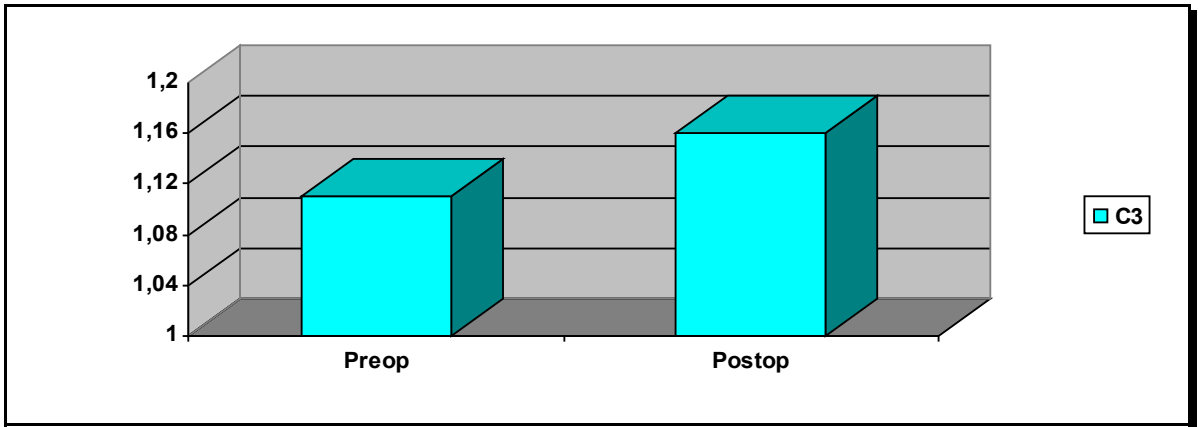
Grafik 3: Preoperatif ve postoperatif Ig G seviyeleri



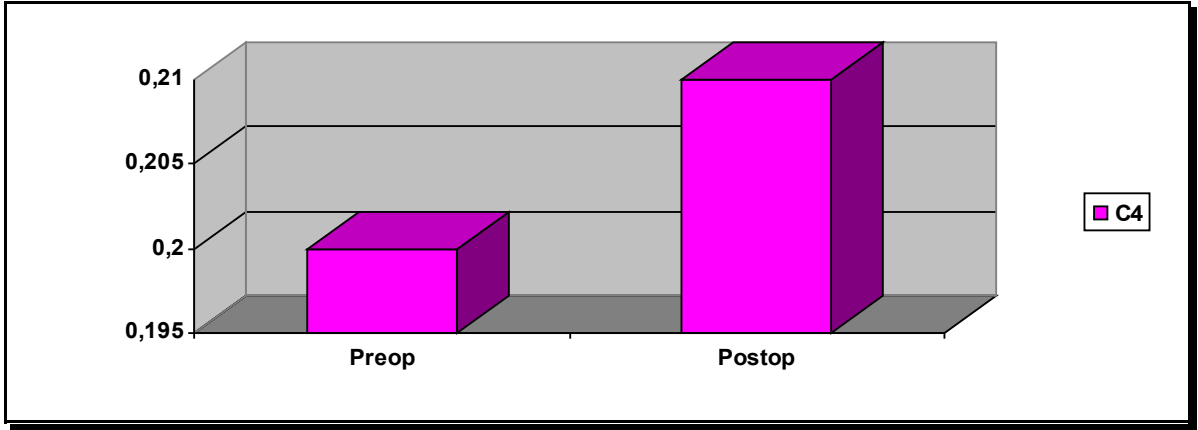
Grafik 4: Preoperatif ve postoperatif Ig M seviyeleri



Grafik 5: Preoperatif ve postoperatif Ig E seviyeleri



Grafik 6: Preoperatif ve postoperatif C3 seviyeleri



Grafik 7: Preoperatif ve postoperatif C4 seviyeleri

	ERKEK		KIZ		p
	ORT	SS	ORT	SS	
<b>PREOP</b>					
IgA	1,53	1,10	1,97	1,04	,232
IgG	13,09	4,01	12,17	2,41	,463
IgM	1,03	,35	1,39	,57	,095
IgE	29,18	29,30	44,07	27,15	,275
C3	1,09	,13	1,14	,16	,596
C4	,18	,05	<b>,25</b>	<b>,07</b>	<b>,015*</b>
<b>POSTOP</b>					
IgA	1,34	,78	1,55	,70	,275
IgG	11,55	2,89	10,46	2,12	,348
IgM	1,14	,30	1,37	,53	,596
IgE	28,99	29,95	53,00	28,14	,118
C3	1,16	,18	1,18	,19	,860
C4	,21	,05	,23	,08	,705

Tablo 9: Cinsiyetlere göre Preoperatif ve postoperatif Ig , C3 , C4 seviyeleri, standart sapmaları ve p değerleri

Kızların preop C4 değerleri erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05

Cinsiyetler arasında diğer preop değerler bakımından ve postop değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

ERKEK	PREOP		POSTOP		p
	ORT	SS	ORT	SS	
IgA	1,53	1,10	1,34	,78	,064
IgG	<b>13,09</b>	<b>4,01</b>	11,55	2,89	,001***
IgM	1,03	,35	<b>1,14</b>	<b>,30</b>	,025*
IgE	29,18	29,30	28,99	29,95	,647
C3	1,09	,13	1,16	,18	,127
C4	,18	,05	<b>,21</b>	<b>,05</b>	,041*

Tablo 10: Erkeklerdeki Preoperatif ve postoperative Ig , C3 , C4 seviyeleri, standart sapmalar ve p değerleri

### ERKEKLERDE;

Postop IgA değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişim olmamıştır.p>0.05

Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.001

Postop IgM değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir.p<0.05

Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişim olmamıştır.p>0.05

Postop C3 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişim olmamıştır.p>0.05

Postop C4 değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir.p<0.05

KIZ	PREOP		POSTOP		p
	ORT	SS	ORT	SS	
IgA	<b>1,97</b>	<b>1,04</b>	1,55	,70	,038*
IgG	<b>12,17</b>	<b>2,41</b>	10,46	2,12	,008**
IgM	1,39	,57	1,37	,53	,953
IgE	44,07	27,15	53,00	28,14	,110
C3	1,14	,16	1,18	,19	,314
C4	,25	,07	,23	,08	,173

Tablo 10: Kızlardaki Preoperatif ve postoperatif Ig , C3 , C4 seviyeleri, standart sapmalar ve p değerleri

#### KIZLARDA;

Postop IgA değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.05

Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.01

Postop IgM değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop C3 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop C4 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

	10 yaş ve altı		11 yaş ve üstü		p
	ORT	SS	ORT	SS	
<b>PREOP</b>					
IgA	1,77	1,16	1,55	1,01	,399
IgG	13,25	4,33	12,21	2,26	,548
IgM	1,02	,39	1,31	,51	,167
IgE	38,02	28,56	29,30	30,00	,347
C3	1,12	,17	1,09	,10	,719
C4	,21	,06	,20	,07	,648
<b>POSTOP</b>					
IgA	1,45	,77	1,35	,75	,614
IgG	11,55	3,33	10,73	1,54	,683
IgM	1,07	,30	<b>1,40</b>	<b>,44</b>	,028*
IgE	39,10	28,70	34,36	34,85	,427
C3	1,17	,22	1,15	,12	,867
C4	,22	,05	,21	,08	,581

Tablo 11 : 10 yaş altı ve 11 yaş üzerindeki hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif Ig ve kompleman seviyeleri , standart sapmaları ve p değerleri

11 yaş üstü grubun postop IGM değerleri, 10 yaş altı gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05

Yaş grupları arasında preop değerler bakımından ve diğer postop değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

10 yaş ve altı	PREOP		POSTOP		p
	ORT	SS	ORT	SS	
IgA	1,77	1,16	1,45	,77	,020*
IgG	13,25	4,33	11,55	3,33	,001***
IgM	1,02	,39	1,07	,30	,233
IgE	38,02	28,56	39,10	28,70	,140
C3	1,12	,17	1,17	,22	,334
C4	,21	,06	,22	,05	,532

Tablo 12: 10 yaş altı hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif Ig ve kompleman seviyeleri , standart sapmaları ve p değerleri

#### 10 yaş ve altında;

Postop IgA değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.05

Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.001

Postop IgM değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop C3 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop C4 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

11 yaş ve üstü	PREOP		POSTOP		p
	ORT	SS	ORT	SS	
IgA	1,55	1,01	1,35	,75	,117
IgG	<b>12,21</b>	<b>2,26</b>	10,73	1,54	,008**
IgM	1,31	,51	1,40	,44	,158
IgE	29,30	30,00	34,36	34,85	,530
C3	1,09	,10	<b>1,15</b>	<b>,12</b>	,023*
C4	,20	,07	,21	,08	,289

Tablo 13: 11 yaş üzeri hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif Ig ve kompleman seviyeleri , standart sapmaları ve p değerleri

#### 11 yaş ve üstünde;

Postop IgA değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.p<0.01

Postop IgM değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

Postop C3 değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir.p<0.05

Postop C4 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.p>0.05

**Istatistiksel değerlendirme:** verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda wilcoxon rank, paired t test ve mann whitney u testleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## TARTIŞMA

Tonsiller mukoza ile bağlantılı lenfoid dokudur ve üst hava ve sindirim yollarında bulunan mikroorganizmalara karşı lokal savunmayı sağlayan bir yapıdır (54). Tonsiller birçok antijene karşı spesifik antikor yanıtının oluşmasında ve normal immunolojik sürecin meydana gelmesinde bariyer olarak rol alır (55). Tonsilin inflamatuvar hastalıkları hastaların en sık hekime başvuru sebebinin ve aynı zamanda çocuklarda tonsillektomi en sık uygulanan ameliyatlardan birini oluşturmaktadır. (56) Bununla beraber tonsillektomi indikasyonları hakkındaki yoğun tartışmalar halen devam etmektedir. Kronik inflamasyon gösteren dokuların ekstripe edilmesine karşılık konağın önemli bir mukozal savunma mekanizmasının yitirilmesine yol açmaktadır. Bu iki tartışmalı konu hakkında bir karara varmak için tonsil dokusu immunolojik potansiyeli ve tonsil hastalıklarında oluşan değişimlerin ortaya konması gerekmektedir.

Tonsiller çocukluk çağında önemli bir boyuta sahiptir ve bu da normal bir immunolojik aktivitenin göstergesi olarak kabul edilebilir (57,58). Palatin tonsillerdeki germinal merkezler 4 ile 10 yaş arasında en büyük boyutlarına sahiptir ve yirmili yaşlarda gerilemeye başlar (59). Tonsillerdeki immunglobulin üreten hücreler yirmili yaşlara kadar artış kaydederken bu yaştan sonra azalmaya başlar (60,61).

Tonsillektomi sonrasında immunolojik değişimleri gösteren kısa dönem sonrası çalışmalar olmasına rağmen, uzun dönem sonuçları ile ilgili çalışmalar yeterli düzeyde değildir (62,63,64). B hücre aktivitesindeki azalma serum ve sekretuar Ig A seviyelerinde bir düşmeye yol açtığı bildirilmektedir (65,66). Polio virüse karşı spesifik Ig A antikorlarında dikkat çekici bir düşme bildirilmiştir (67). Bununla beraber Prusek ve arkadaşları kronik tonsilit sebebiyle tonsillektomi yapılan çocuklarda 4- 10 aylık takiplerinde normal sınırlarda T ve B lenfosit sayıları bulmuştur (68). Gray ve Vianna yapmış oldukları 2 bağımsız çalışmada tonsillektomize kişilerde artmış Hodgkin lenfoma insidansına rastladıklarını bildirmişlerdir. (69,70). Buna karşılık diğer araştırmacılar birbiri ile tezat sonuçlar bildirmişlerdir (71,72).

Pediyatrik allergologlar alerjik çocuklarda altta yatan atopi için kati tedavi yapılmadan tonsillektomiden kaçınılması gerektiğini savunmaktadırlar . Scadding tedavi edilmemiş nazal alerjisi olan çocuklarda tonsillerin çıkarılmasının bronşial alerjik semptomların ortaya çıkmasına yol açtığını bulmuştur (73). Ayrıca kronik tonsillitli olup preoperatif Ig E seviyesi yüksek olan çocuklarda tonsillektomi sonrasında Ig seviyelerinin normal sınırlara döndüğü saptanmıştır (74).

Çalışmamızda tonsillektominin immunolojik sistem üzerine uzun süreli etkilerinin

olup olmadığını araştırdık. Biz hastalarımızda ortalama 27.1 aylık takipleri süresince adenotonsillektomi yapılan olgularda genel enfeksiyonlarda bir artış olmadığını saptadık.

Çalışmamızı adenotonsillektominin uzun dönemde immunolojik parametreler üzerine etkisini araştırmak üzere düzenledik.

Günümüzde tonsillektomi ve adenoidektomi hala klinik uygulamalarında tartışmalı bir konu olarak kalmaya devam etmektedir(75,76,77,78). Antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ve bu konudaki deneyimlerin artması ile tonsillektomi endikasyonları da daha kesin hatlarla belirlenmiştir. Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar tonsillerin mikrobiyal floralarını ve tonsiller enfeksiyonlarda etkili olan bakteriyel ve viral patojenleri ortaya koymuştur (79,80,81,82,83). Tonsillektomiye alternatif içinde çeşitli antibiyotikleri içeren konservatif tedaviler üzerinde durulmasına rağmen tonsillektomi endikasyonları hala geniş olarak kalmıştır(84).

Rekürren enfeksiyonlar, antibiyoterapiye yanıt vermeyen abse oluşumları yanında geçirilmiş romatizmal ateş hikayesi, solunum obstrüksiyonu yapan masif tonsiller hipertofî, büyüme gelişme geriliği cerrahi endikasyonlar içinde yer alır.

Genel olarak tonsillektomi günübirlik temeliyle icra edilen güvenli bir cerrahi olmasına rağmen yayınlanmış birçok kritik makalede cerrahinin 35 aydan daha büyük çocuklarda yapılması önerilmektedir(85,86).

Hastalarımızın tonsillektomi sonrası IgA seviyelerinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (65,66,87).

El-Ashmawy ve arkadaşları tonsillektomi sonrası IgA seviyesindeki düşüşün ortalama 2 ay sonra gerçekleştiğini ve preoperatif değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediğini , IgA' nın mukozal savunmada önemli rolü olduğunu ve yüksek seviyelerinin mikroorganizmalar üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir(54). Bizim çalışmamızda ise Ig A seviyelerinde bireysel preoperatif değerlerde istatistiki olarak anlamlı bir düşüş olmasına rağmen normal seviyelerin altına düşmemiştir. Yani normal mukozal immunitiyi sağlayacak düzeyin altına inmemiştir.

Postoperatif dönemdeki IgA seviyelerindeki düşüşün IgA yetmezliği gibi immun sistem bozukluğu olan çocuklarda viral infeksiyon görölme insidansında bir artışa yol açabileceği bildirilmiştir(7) Bizim çalışmamıza alınan hasta grubundan spesifik Ig A yetmezliğine rastlamadık.

Çocuklarda serum IgA seviyelerindeki yükseliş ve yetişkin seviyelerine ulaşma oldukça yavaş meydana gelir ve bu olay 10-12 yaşlarında tamamlanır(88).

Alerjik manifestasyonları olan infantlarda IgA seviyelerindeki artışta rölatif bir gecikme gözlemlenmiştir ve serum IgA seviyelerinin yükselişindeki bu gecikmenin alerjik hastalıkların gelişmesinde predispozan bir faktör olabileceği düşünülmektedir(89,90).

Tonsillektominin vücudun immun sistemi üzerinde herhangi bir defekte yol açmadığını ve tonsil dokusunun alınmasında sonra da vücutta yeterli miktarda immunolojik yönden aktif dokunun kaldığını bildirilmesine karşın özellikle çocukluk çağında yapılan tonsillektominin immun sistem üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (70). Bizim çalışmamızda preoperatif değerlere göre immunglobülin seviyelerinde düşmeler olmasına rağmen hastalarda enfeksiyon sıklığında bir artış görülmemiş, bilakis sıklığında belirgin bir düşme görülmüştür.

Surjan, serum immunglobulin düzeylerinin özellikle IgG düzeylerinin kronik tonsillitlilerde yüksek olduğunu bildirmiştir(49). Bizim tonsillektomi uyguladığımız olgulardaki geç postoperatif dönemdeki saptanan Ig G seviyelerindeki azalmanın muhtemelen geçirilen enfeksiyon ataklarının sayısındaki azalmaya bağlı azalmış antijenik uyarılmaya bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok çalışmacı kronik tonsillitli hastalarda yüksek IgA ve IgG seviyelerinde tonsillektomi sonrası anlamlı düşüş saptandığını bildirmişlerdir (54,87,91).

Tonsillektomi sonrası immunglobulin düzeylerinde meydana gelen düşüşün muhtemelen antijenik uyarıdaki azalmaya bağlı olduğu ve boğaz enfeksiyonu için risk oluşturmadığı bildirilmiştir(62).

Tonsillektomi sonrası genel olarak immunolojik parametrelerle ilgili bulgular normal veya normal sınırlara yakın bulunmuştur(53).

Gyeny ve arkadaşları düşük serum IgE seviyelerine sahip kişilerde yüksek kronik tonsillit insidansı olduğunu bulmuşlardır(92). Tonsillerin oldukça fazla IgE üreten hücreler sahip olduğu bilinmektedir(55,93). Loesel toz, mikrobiyal ajanlar gibi çevrede bulunan ve tonsillerle temas halinde bulunan alerjik ajanların tonsil dokusunda IgE üretimini arttırabileceğini bildirmiştir(94). Tonsillektomi sonrası IgE seviyelerinde olan düşüşte enfeksiyon odağının ve çok sayıda IgE üreten hücrelere sahip olan bu dokunun çıkarılmasının etkin olduğu bulunmuştur(94).

Ek olarak diğer immunglobulinlerin seviyelerinden bağımsız ve farklı olarak IgE seviyeleri 15 yaş sonrası hızlı bir düşüş gösterir, buna karşın IgA seviyeleri yaşla birlikte sürekli artış gösterir(95). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 10.1 idi. Ig E seviyelerinde preoperatif ve postoperatif değişim gözlenmemiştir. Bunda yaş ortalamasının düşük olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

1) İmmunglobulinlerin farengel lenfoid dokularda üretildiği ve bulunduğu gösterilmesine rağmen immun sistemin bir parçası olan Waldeyer halkasının rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır

Daha evvelden yapılan çalışmalarda tonsillektomi ve/ veya adenoidektomi sonrasında immunglobulin seviyelerinin aynı kaldığı ve ya düştüğü bildirilmiştir. Bununla beraber bu bildirilerdeki yazarlar düşüğe neden olabilecek; immunglobulin üreten bir dokunun çıkarılması, postoperatif antijenik yükün azalması ve diğer sebebler üzerinde fikir birliğine varamamışlardır. Bu konular üzerindeki fikir birliğine varılamaması çalışmalardaki hasta seçimi, metod ve çalışmanın yürütülmesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Çalışmaların bazılarında kontrol grubu yokken bazılarında ise postoperatif takip süreleri kısa idi.

2) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğimizde adenoidektomi, tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan 27 olguda uzun dönemde immünolojik parametrelerdeki değişim olup olmadığını saptanması amaçlandı.

Çalışmada immunoglobulin ve kompleman seviyeleri preoperatif ve geç postoperatif dönemde alınan serum örneklerinde değerlendirildi.

Tüm hastalarda ameliyata girmeden 24 saat evvel ve ameliyattan sonra 25- 29 aylar arasında alınan serum örneklerinde IgA, IgM, IgG, IgE, C3 ve C4 düzeyleri tesbit edildi. Ortalama takip süresi 27.1 ay idi.

3) Hastalardan preoperatif ve geç dönemde alınan serum örneklerinden elde edilen IgA, IgM, IgG, IgE, C3 ve C4 düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen değerler karşılaştırıldı.

Postop IgA değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.  $p < 0.01$

Postop IgG değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.  $p < 0.001$

Postop IgM değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.  $p > 0.05$

Postop IgE değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.  $p > 0.05$

Postop C3 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.  $p > 0.05$

Postop C4 değerlerinde preop değerlere göre anlamlı bir değişme olmamıştır.  $p > 0.05$

Biz hastalarımızda ortalama 27.1 aylık takipleri süresince opere edilen olgularda genel enfeksiyonlarda bir artış olmadığını saptadık

## KAYNAKLAR

1. Wong DT, Ogra PL. Immunology of tonsils and adenoids-an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1980;2:181-91.
2. Ishikawa T, Wicher K, Arbesman CE. Distribution of immunoglobulins in palatine and pharyngeal tonsils. *Int Arch Allergy* 1972;43:801-12.
3. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus. *N Engl J Med* 1971;284:59-64.
4. Yoshida A, Okamoto K. Indication of tonsillectomy for recurrent tonsillitis.. Abstracts, First International Symposium on Tonsils, Kyoto, Japan, Oct. 9. 1987:140-2.
5. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Businco L. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 1986;57:413-6.
6. Donovan R. Clinical and immunological studies on children undergoing tonsillectomy for repeated sore throats. *Proc Roy Soc Med* 1973;66:413-6.
7. Kerr AIG, Busuttill AA, Meudell CM. A study of serum IgA levels in children undergoing tonsillectomy. *Clin Otolaryngology* 1977;2:85-91.
8. Kaya S:Tonsillerin gelişmesi,Waldeyer lenfatik yapısının anatomisi, 2005:13-37.
9. Baumann H, Gauldie J: The acute phase response,*Immunol Today* 15:74, 1994.
10. Steel, DWhitehead AS: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein, *Immunol Today* 15:81, 1994.
11. Dorshkind K: Regulation of hemopoiesis by marrow stromal cells and their products, *Annu Rev Immunol* 8:111, 1990.
12. Dalloul AH and others: Thymic epithelial cell-derived supernanants sustain the maturation of human prothymocytes: involvement of interleukin 1 and CD23, *Eur J Immunol* 21:2633, 1991.
13. Barcena A and others: Interplay between IL-2 and IL-4 in human thymocyte differentiation: antagonism or agonism, *Int Immunol* 3:419, 1991
14. Banchereau J, Rousset F: Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation, *Adv Immunol* 52:125, 1992.
15. Gascan H and others: Human B cell clones can be induced to proliferate and switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4+ T cell clones, *J Exp Med* 173:747, 1991.

16. Punnonen J and others: Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3730, 1993.
17. Weller PF: Cytokine regulation of eosinophil function, *Clin Immunol Immunopathol* 62:S55, 1992
18. Tsuda T and others: Synergistic effects of nerve growth factor and granulocyte – macrophage colony-stimulating factor on human basophilic cell differentiation, *Blood* 77:971, 1991.
19. Gadol N, Peacock MA, Ault KA: Antigenic phenotype and functional characterization of human tonsil B cells, *Blood* 71:1048,1988
20. Goodman T ; Lenfrancois L: Intraepithelial lymphocytes: anatomical site, not T cell receptor form, dictates phenotype and function, *J Exp med* 170:1569, 1989.
21. Lefrancois L, Goodman T: In vivo modulation of cytolytic activity and Thy-1 expression in TCR  $\gamma\delta$  intraepithelial lymphocytes, *Science* 243:1716, 1989.
22. Husband AJ, Gowans JL: The origin and antigen-dependent distribution of IgA-containing cells in the intestine, *J Exp Med* 148:1146, 1978.
23. Mosmann TR, Coffman RL: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annu Rev Immunol* 7:145, 1989.
24. Itoh N and others: The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis, *Cell* 66:233, 1991.
25. Kokumai S and others: Effect of capsaicin as a neuropeptide-releasing substance on sneezing reflex in a type 1 allergic animal model, *Int Arch Allergy Immunol* 98:256, 1992.
26. Nagler A and others: Comparative studies of human FcRIII-positive and negative natural killer cells, *J Immunol* 143:3183, 1989.
27. Perussia B, London L, Trinchieri G: Phenotypic characteristics of human natural killer cells, *Biomed Pharmacother* 39:13, 1985.
28. Timonen T, Ortaldo JR, Herberman RB: Characteristics of human large granular lymphocytes and relationship to natural killer and NK cells, *J Exp Med* 153:569, 1981.
29. Bouwens L, Wisse E: Pit cells in the liver, *Liver* 12:3, 1992.
30. Weissler JC and others: Natural killer cell function in human lung is compartmentalized, *Am Rev Respir Dis* 135:941, 1987.
31. Karre K and others: Selective rejection of H-2 deficient lymphoma variants suggests alternative immune defense strategy, *Nature* 319:675, 1986.

32. Stern M and others: Apoptosis in human eosinophils: programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and modulated by IL-5, *J Immunol* 148:3543, 1992.
33. Seaman WE and others: Depletion of natural killer cells in mice by monoclonal antibody to NK-1.1: reduction in host defense against malignancy without loss of cellular or humoral immunity, *J Immunol* 138:4539, 1987.
34. Welsh RM, Vargas-Cortes C: Natural killer cells in viral infection. In Lewis CE, McGee JO'D, editors: *the natural killer cell*, Oxford, 1992, Oxford University Press.
35. Bancroft GJ, Schreiber RD, Unanue ER: Natural immunity: a T cell independent pathway of macrophage activation, defined in the scid mouse, *Immunol Rev* 124:5, 1991.
36. Lanzavecchia A: Antigen specific interaction between T and B cells, *Nature* 314:537, 1985.
37. Tony H, Phillips NE, Parker DC: Role of membrane immunoglobulin (Ig) crosslinking in membrane Ig mediated, major histocompatibility complex-restricted T cell-B cooperation, *J Exp Med* 162:1695, 1985.
38. Kuhn LC, Khaerenbulh JP: Role of secretory component, a secreted glycoprotein, in the specific uptake of IgA dimer by epithelial cells, *J Biol Chem* 254:11072, 1979.
39. Delacroix DL and others: Selective transport of polymeric immunoglobulin A in bile, *J Clin Invest* 70:230, 1982.
40. Richtsmeier WJ, Shikhari AM: The physiology and immunology of pharyngeal lymphoid tissue. In *Otolaryngology Clinics North Am Philadelphia*, 1987, WB Saunders.
41. Hanson LA: Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 18:241, 1961.
42. Howie AJ: Scanning and transmission electron microscopy on the epithelium of human palatine tonsils, *J Pathol* 130:191, 1980.
43. Owen RL, Nemanic S: Antigen processing structures of the mammalian intestinal tract: a SEM study of lymphoepithelial organs, *Scanning Microsc* 2:269, 1978.
44. Siegel G: Theoretical and clinical aspects of the tonsillar function, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 6:61, 1983.
45. Richtmeier WJ: Human interferon production in tonsil and adenoid tissue cultures, *Am J Otolaryngol* 4:325, 1983.
46. Brandtzaeg P and others: Immunoglobulin systems of human tonsils: I. Control subjects of various ages: quantification of Ig-producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentration, *Clin Exp Immunol* 31:367, 1978.

47. Maeda S, Mogi G, Oh M: Microcrypt extensions of tonsillar crypts, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:1, 1982.
48. Surjan L: Reduced lymphocyte activation in repeatedly inflamed human tonsils, *Acta Otolaryngol (Stockh)* 89:187, 1980.
49. Surjan L, Brantzaeg P, Berdal P: Immunoglobulin system of human tonsils: II. Patients with chronic tonsillitis or tonsillar hyperplasia: quantification of-Ig producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations, *Clin Exp Immunol* 31:382, 1978.
50. Siegel G: The influence of tonsillectomy on cell mediated immune response, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 239:205, 1984.
51. Ogra PL: Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharygeal antibody responses to poliovirus, *N Engl J Med* 284:59, 1971.
52. D'Amelio R and others: Serum IgA in salivary levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects, *Int Arch Allergy Appl Immunol* 68:256, 1982.
53. Donovan R, Soothill JF: Immunological studies in children undergoing tonsillectomy, *Clin Exp Immunol* 14:347, 1973.
54. El-Ashmawy S, Taha A, Fatt-Hi A, et al. Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol* 1980; 94: 1037-45.
55. Morag, A. and Ogra, P.L., Immunologic aspect of tonsils, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84 (1975) 37-43.
56. Berstein JM, Scheeren R, Schoenfeld E, et al. The distribution of immunocompetent cells in the compartment of the palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl 454: 153-62.
57. Paradise JL (1992) Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: a current review. *Ann Otol Rhinol Laryngol [Suppl]* 155:51-57.
58. Scadding GK (1990) Immunology of the tonsil: a review. *J R Soc Med* 83:104-107.
59. Awaya K. The aging of the secondary nodules in relation to the postnatal development and involution of the human palatine tonsil. *Acta Haematol Jap* 1969; 32: 127-34.
60. Brandtzaeg P, Surjan L Jr. Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. I. Control subjects of various ages. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 367-81.
61. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Immune system of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 361-70.

62. Friday GA, Paradise JL, Rabin BS, Colborn DK, Taylor FH (1992) Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann Allergy* 69:225-230.
63. Moreno PM, Sanchez M, Sainz M, Gutierrez F (1992) Changes in immunological response in tonsillectomized children. II. Decreased cellular response. *Clin Otolaryngol* 17:380-382.
64. Sainz M, Gutierrez F, Moreno PM, Munoz C, Ciges M (1992) Changes in immunologic response in tonsillectomized children. I. Immunosuppression in recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol* 17:376-379.
65. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Buscino L (1986) Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 57:413-316.
66. D'Amelio R, Palmisano L, Le Moli S, Seminara R, Aiuti F (1982) Serum and salivary IgA levels in normal subjects: a comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 68:256-259.
67. Ogra PL (1971) Effect of tonsillectomy and adenotomy on naso-pharyngeal antibody response to poliovirus. *N Engl J Med* 284:59-64.
68. Prusek W, Agopsowicz T, Podwysoccka M (1983) T and B lymphocytes in peripheral blood and tonsils of children after tonsillectomy. *Arch Immunol Ther Exp* 31:489-496.
69. Gray LP (1977) The T' and A' problem—assessment and reassessment (letter). *J Laryngol Otol* 91:11.
70. Vianna NJ, Greenwald P, Davies JNP (1971) Tonsillectomy and Hodgkin's disease. *Lancet* II:168-169.
71. Gledovic Z, Radovanovic Z (1991) History of tonsillectomy and appendectomy in Hodgkin's disease. *Eur J Epidemiol* 7:612-615.
72. Langman AW, Kaplan MJ (1987) Hodgkin's disease and TE. *Otolaryngol Clin North Am* 20:399-404.
73. Scadding GK (1990) Immunology of the tonsil: a review. *JR Soc Med* 83:104-107.
74. Yadav RS, Yadav SP, Lal H (1992) Serum immunoglobulin E levels in children with chronic tonsillitis. *Int J Pediatr Otolaryngol* 14:131-134.
75. Cantani A (1992) Arguments against routine adenotonsillectomy (letter). *Immunol Today* 13:419
76. Gates GA, Folbre TW (1986) Indications for adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 112:501
77. Gorney AJ (1978) Indications for tonsillectomy (letter). *N Engl J Med* 298:1318

78. Herkner KR, Salzer H, Böck A, Mühl A, Tsaka T, Steger H, al (1992) Pediatric and perinatal reference intervals for immunoglobulin light chains lambda and kappa. *Clin Chem* 38:548-550
79. Carbonaro V, Penno A, Accorsi C, Fadalti ML, Licata E, Cacciabue F, Bisi O (1991) Chronic tonsillitis in children: a bacterial study in connection with benzathine penicillin treatment and the role of bacterial flora in tonsillar hypertrophy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 11:497-504.
80. Charnock DR, Chapman GD, Taylor RE, Wozniak A (1992) Recurrent tonsillitis, The role of *Chlamydia* and *Mycoplasma*. *Arch Otorhinolaryngol Head and Neck Surg* 118:507-508.
81. Francois M, Bingen EH, Lambert-Zechovsky NY, Mariani-Kurkdjian P, Nottet JB, Narcy P (1992) Bacteremia during tonsillectomy. *Arch Otorhinolaryngol Head and Neck Surg* 118:1229-1231
82. Gaffney RJ, Walsh MA, NcShane DP, Cafferkey MT (1992) Post-tonsillectomy bacteremia. *Clin Otolaryngol* 17:208-210.
83. Lenander LM, Tenovuo J, Puhakka HJ, Malvaranta T, Ruuskanen O, Meurman O, Meurman P, Vilja P (1992) Salivatory antimicrobial proteins and mutant streptococci in tonsillectomized children. *Pediatr Dent* 14:86-91.
84. Jensen JH, Larsen SB (1991) Treatment of acute recurrent tonsillitis with clindamycin. An alternative to tonsillectomy? *Clin Otorhinolaryngol* 16:498-500
85. Tom LW, DeDio RM, Cohen DE, Wetmore RF, Handler SD, Potsic WP (1992) Is outpatient tonsillectomy appropriate for young children? *Laryngoscope* 102:277-280.
86. Yardley MP (1992) Tonsillectomy, adenoidectomy, and adenotonsillectomy: are they safe day cases procedures? *J Laryngol Otol* 106:299-300.
87. Lal H, Sachdeva OP, Mehta HR (1984) Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol* 98:1213-1216.
88. Gottlieb RA, Kleinerman ES, O'Brian CA, et al. Inhibition of protein kinase C by a peptide conjugate homologous to a domain of the retroviral protein p15E. *J Immunol* 1990;145:2566-70.
89. Ruegg CL, Strand M. Inhibition of protein kinase C and anti CD3 induced  $Ca^{2+}$  influx in Jurkat T cells by a synthetic peptide with sequence identity to HIV-1 gp41. *J Immunol* 1990;144:3928-35.
90. Martin MA, Bryan T, Rasheed S, et al. Identification and cloning of endogenous retroviral sequences present in human DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4892-6.

91. Zannino L, Nebiolo F, Rovere A, Ronco F, Bisi O, and Weisz G. Study of immunoglobulin serum levels (IgG, A, M) in a group of children given adenotonsillectomies, *Minevra pediatria* . 35 (1983) 225-229.
92. Gyeney L, Bohm U, Meretary K, Bozseky S. Immunologic state of patients before tonsillectomy, *Hun- Ful Orvosegyog* ,23 (1977) 37-44.
93. Tada T, Ishizaka K. Distribution of IgE forming cells in lymphoid tissues of human and monkey, *J Immunol* . 104 (1970) 377-387.
94. Loesel L. Detection of allergic diseases in adenoid tissue. *Am. J. Clin. Pathol.* 81 (1984) 170-175.
95. Grudbacher F. Causes of variation in serum IgE levels in normal populations. *J. All. Clin. Immunol.* 56 (1975) 104-111.