

# TONSİL VE ADENOİDLERİN İMMUNOBİYOLOJİSİ

Figen Doğu\*

## ÖZET

Tonsil ve adenoidler mukozal immün sistemin bir parçası olup, solunum ve sindirim yollarının giriş kapısında yer alarak mikroorganizma ve antijenik maddelere karşı ilk basamak savunma mekanizmasının oluşmasında stratejik bir önem taşır. Histolojik olarak lenfoepitel yada kript epiteli, interfoliküler alanlar ve germinal merkezlerden oluşan adenoid ve tonsiller, kompleks hücre etkileşimleri sonucunda antijen spesifik primer ve sekonder immün yanıt oluşturabilir. Adenoid ve tonsillerin çıkartılmasının immün sistem üzerindeki etkileri ise halen tartışılmaktadır. Bu derlemede adenoid ve tonsillerin immünobiyojisi incelenmiş ve adenotonsillektominin immün sistem üzerine etkilerini araştıran çalışmalar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenoid, Adenotonsillektomi, İmmün Yanıt, Tonsil

## SUMMARY

### *Immünobiology Of The Tonsils and Adenoids*

The tonsils and adenoids are the part of mucosal immune system and situated at the entrance of respiratory and alimentary tracts and represents first line of defense against invading antigens. Histologically, these structures consisted of lymphoepithelium, interfollicular spaces and germinal centers which all participate in the immune response. The possible immunological effects of adenotonsillectomy are still controversial. The purpose of this article is to present an overview of the current knowledge on the immunobiology of the tonsil and adenoids and to review studies evaluating the role of adenotonsillectomy on immune system.

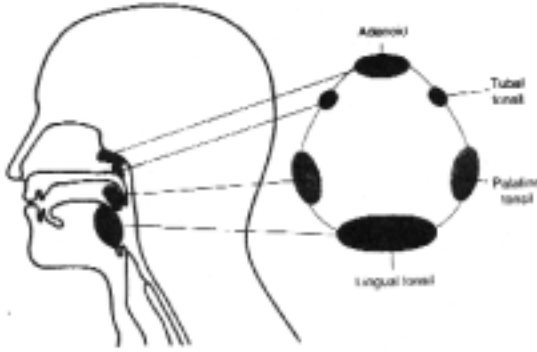
**Key Words:** Adenoid, Adenotonsillectomy, Immune Response, Tonsil

Tonsil ve adenoidler solunum ve sindirim yollarının giriş kapısında yer alan, Waldeyer halkası olarak bilinen lenfoid doku grubunun bir parçası olup, mikroorganizma ve diğer antijenik maddelere karşı ilk basamak savunma mekanizmasının oluşumunda stratejik bir önem taşımaktadırlar(1). Faringeal tonsiller olarak da adlandırılan adenoidler Waldeyer halkasının üst zincirini oluşturup nasofarinkste lokalizedir (Şekil 1). Tonsil terimi orofarinksin posterolateral duvarında yer alan bir çift palatine tonsil için kullanılır(2). Waldeyer halkasını oluşturan diğer lenfoid elemanlarsa üstaki tüplerinin farinks açılımında yerleşmiş olan tubal tonsiller ve glossoepiglottik bölgede bulunan lingual ton-

sillerdir (3). Adenoid ve tonsiller, Peyer plakları ve apendiks gibi mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) bir parçasıdır ve nasofarinks'te yer almaları nedeniyle nasofarinksle ilişkili lenfoepitel doku (NALT) olarak da adlandırılırlar(4,5).

Lenf düğümlerinden farklı olarak aferent lenfatiklere sahip olmayan tonsil ve adenoidlerin anatomik lokalizasyonu ve histolojik yapısı, epitel yüzeyinden antijenik materyali yakalamaya uygundur(6). Makroskopik olarak tonsil yüzeyi kript olarak adlandırılan, alttaki lenfoid dokunun derinliklerine doğru uzanan epitelyal yarıklarla karakterizedir. Palatin tonsillerin medial yüzü

\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara



**Şekil 1:** Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid dokular [6]

Yukarıda faringeal tonsil olarak da adlandırılan adenoid dokusu, onun hemen altında tubal tonsiller, posterolateral duvarda yer alan palatine tonsiller ve altta lingual tonsiller görülmektedir.

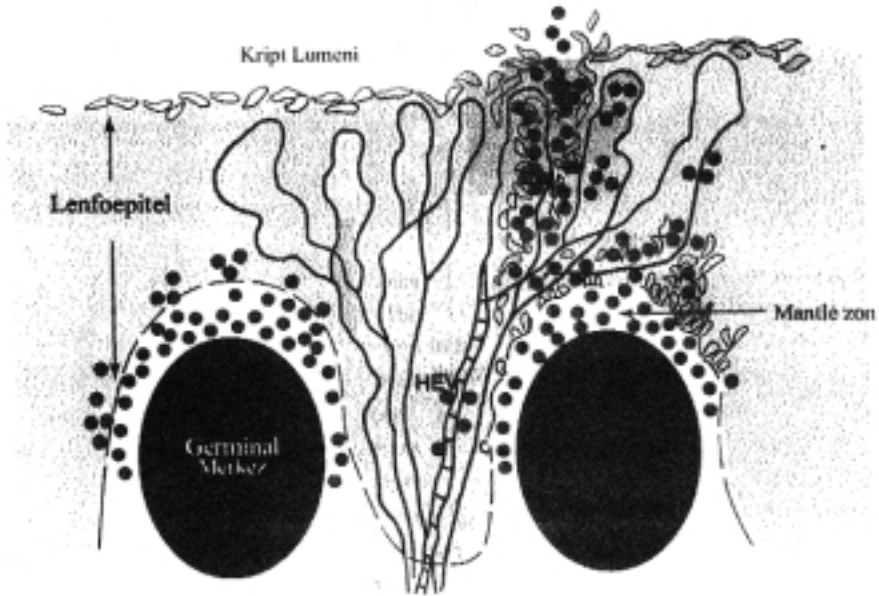
çok katlı yassı epitelle, adenoidlerin farengal yüzeyi ise silier respiratuar epitelle kaplı iken tonsillerin serbest yüzünde bulunan kriptlerin üzerinde değişkenlik gösterebilen "lenfoepitel" olarak da adlandırılan immun yanıtın başladığı epitel yer alır (6). Kript epitelinin yanısıra immun yanıt katılan diğer 3 kompartman; B hücre gruplarından oluşan foliküler germinal merkezler, bun-

ları taç şeklinde örten yoğun lenfosit birikimi ile karakterize "mantle zon" ve ektrafoliküler alanlardan oluşur (Şekil 2) (4).

### LENFOEPİTEL

Lenfoepitel ya da retiküler kript epiteli; epitel hücrelerinin yanısıra dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositleri içerir (7). Intraepitelyal lenfositlerin yaklaşık % 50'si, immunglobulin yapan B hücreleridir. T lenfositler daha az ve dağılıktır (1). Lenfoepitelde az sayıda,  $\gamma\delta$  T hücreleri gibi spesifik T hücre popülasyonları da bulunabilir (8). Diğer epitel hücrelerinin arasına dağılmış bir başka hücre grubu da "M" hücreleridir. Görevi antijen taşımak olan bu özel hücreler ilk olarak ince barsak Peyyer plaklarında gösterilmiş, daha sonra tonsil ve adenoidlerde de varlığı ortaya çıkmıştır (9,10). Bugüne kadar kökeni tam anlaşılamayan bu hücrelerin antijen giriş yeri olarak hareket ettikleri, tuttukları antijeni işlemeden subepitelyal lenfoid dokuya taşıdıkları düşünülmektedir (4).

Etkin antijen spesifik T hücre bağımlı immun yanıt oluşturulabilmesi için, tutulan antijenin immunojenik peptidlere parçalanması ve MHC molekülü ile birlikte T hücre reseptörü-



**Şekil 2:** Tonsil yapısı [4]

Tonsil mikroskopik yapısının şematize edildiği bu şekilde; üstte kript lumeni, hemen altında lenfoepitel, daha aşağıda B lenfositlerden oluşan germinal merkezler ve bunları taç şeklinde örten lenfositlerin yoğun olduğu "mantle zon", interfoliküler alanlarda ise çok sayıda postkapiller venüller (HEV) görülmektedir.

ne (TCR) sunulması gerekir. M hücrelerince taşınan antijeni dendritik hücreler, makrofaj ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler hazırlar. Özellikle kemik iliği kökenli dendritik hücreler, çok sayıda yüzey projeksiyonu taşıyan yapılarının T lenfositlerle temasa girecek geniş bir yüzey alanı yaratması ve diğer antijen sunan hücrelere göre daha fazla MHC ekspresyonu yapmaları nedeniyle, deneyimsiz T hücreleri hazırlamak için ideal hücrelerdir(11). İnsan tonsillerinde yapılan immunohistokimyasal çalışmalar lenfoepitelde immatur, interfoliküler T hücre bölgelerinde ise matür dendritik hücrelerin varlığını göstermiştir.

### INTERFOLİKÜLER ALANLAR

Lenfoepitel içerisinde, interfoliküler alanlarda çok sayıda postkapiller venüller (HEV) ve T lenfositler yer alır (Şekil 2). T hücrelerin büyük bir kısmını CD4+ yardımcı T hücreler oluşturur. Zengin intraepitelyal kan akımı bu bölgenin metabolik ihtiyaçlarını karşılar, endotel ve lökosit etkileşimini artırır, immunglobulinlerin ve diğer maddelerin damar boyunca taşınmasını sağlar(4). HEV'ler spesifik adezyon molekülü ekspresyon özellikleriyle lenfositlerin damar dışına geçişini uyarırlar. Bir kez tonsile giren deneyimsiz CD45RA+ T hücreler, interfoliküler alan boyunca göç ederler. Çok sayıda antijen sunan hücrenin yüzeyi ile temas eder ve spesifik antijenini arar. T lenfosit - antijen sunan hücre arasında tanıma gerçekleşirse T hücresi aktive olur. Optimal antijene özgül T hücre aktivasyonu için en az 2 sinyal gerekir (12). İlk sinyal antijene özgüldür ve T hücre reseptörünün, MHC molekülüne bağlı peptid antijene teması ile oluşur. İkinci sinyal ise T hücre yüzeyinde CD28, antijen sunan hücre yüzeyinde CD80 ve CD86 gibi kostimulatuar moleküllerin etkileşimine dayanır. Bu 2 sinyal CD40 ligandın (CD40L) T hücre yüzeyinde ekspresyonunu sağlar. CD40L, antijen sunan hücre veya B hücre yüzeyindeki CD40 molekülüne bağlanır. CD40-CD40L etkileşimi sitokin ve kemokin salınımı için güçlü bir sinyaldir. Sitokinlerin etkisiyle immun yanıtın polarizasyonu gerçekleşir, T hücreler proliferere olur ve farklı T hücre alt gruplarına farklılaşır. Hazırlanmış T hücrelerin bir kısmı bellek veya efektör hücre haline gelerek tonsilleri terkederken, bir kısmı lenfoid

dokuda kalır ve özellikle ektrafoliküler zonun dış kısmında kümeler halinde yerleşir. Bu bölgede aynı zamanda deneyimsiz B hücreler de bulunur (6). T-B hücre etkileşimini takiben B hücreleri proliferere olur. Aktive B hücreler kemotaktik gradient boyunca hareket edip germinal merkez hücresi haline gelebileceği gibi ektrafoliküler bölgede kalıp düşük afiniteli antikor sentezleyen plazma hücrelerine de dönüşebilir (6).

Direk T-B hücre etkileşimi ve T hücre kökenli sitokinlerin (IL-2,IL-4,IL-5) yanısıra dendritik hücrelerin de B hücre büyümesi ve farklılaşımında rol oynadığı düşünülmektedir (13).

### GERMINAL MERKEZLER

Germinal merkezler B hücrelerine proliferasyon, somatik mutasyon, afinite maturasyonu ve izotip değişimi için uygun mikro çevre sağlarlar. Sonuçta bellek B hücreleri ve immunglobulin salgılayan plazma hücreleri oluşur (14). Bazı plazma hücrelerinde J zinciri geninin indüklenmesi ile polimerik immunglobulinlerin oluşumunda hayati rol oynayan J zinciri eksprese edilir. Yalnız IgA ve IgM'e bağlanabilen bu zincirle polimerik immunglobulinler (pentamerik IgM ve dimerik IgA) epitelyal sekretuar komponente veya polimerik immunglobulin reseptörüne bağlanabilir ve böylece sekretuar immunglobulinlerin oluşumu ve taşınması gerçekleşir (14). Nasofaringeal sekresyonlardaki en önemli immunglobulin olan sekretuar IgA, bakteri ve virusların bu bölgedeki epitele tutunmasını önler (15). Tonsillerde germinal merkez reaksiyonu ile % 55-72 oranında IgG, % 13-18 IgA daha az oranda da IgM ve IgD yapılıdır (6). Antijenle temastan 3-4 hafta sonra germinal merkez çapı küçülür.

Antijen spesifik primer immun yanıtın yanısıra tonsiller sekonder immun yanıt da oluşturabilir. Histolojik olarak bu reaksiyon daha çok ektrafoliküler plazma hücre reaksiyonu ile karakterizedir.

Adenoid ve tonsillerin immun fonksiyonlarını özetleyecek olursak, tonsil ve adenoidler üst solunum yollarını antijenlerden koruyan organize yapılarıdır. Kript epitelinde antijenik materyalin alınmasından sonra antijen özgül bellek ve efektör B hücreleri oluşturulur. Bunlar esas olarak J zinciri taşıyan polimerik IgA yapar ve komşu mukozal yüzeylere salgılar. Bu fonksiyon antijen sunan

hücreler ve lenfositler arasında destekleyici adezyon ve kositimulatuar moleküllerin ekspresyonuna dayanan kompleks bir süreçtir.

### **ADENOİD ve TONSİLLERİN ÇIKARILMASININ İMMUN SİSTEME ETKİLERİ**

Tonsil ve adenoidlerin maksimum postnatal büyümesi 4-7 yaş arasında, oro-nasofaringeal boşluğun henüz tam anlamıyla gelişmediği dönemde gerçekleşir, puberteden sonra involusyon başlar (4,16). Bu nedenle küçük okul çocuklarında, farinks ve üstaki tüpleri açılımında mekanik obstrüksiyona bağlı uyku apnesi ve kulak problemleri sık görülür. Adeneidektomi ve tonsillektomi çocukluk yaş grubunda en sık uygulanan cerrahi girişimlerdir. İmmun fonksiyonları yukarıda özetlenen adenoid ve tonsillerin çıkarılmasının immün sistem üzerindeki olası etkileri halen tartışılmaktadır.

Ogra ve arkadaşları canlı oral polio virus aşısı ile aşılamanın çocuklarda adenotonsillektominin nasofarengal sekresyonlarda polio virus spesifik IgA düzeyini belirgin olarak düşürdüğünü göstermişlerdir (17). Jeschke ve Ströder, tonsillektomi sonrası çocuklarda serum IgA ve sekretuar IgA düzeylerinin düştüğünü ve bu düşüklüğün 3 yıla kadar devam ettiğini saptamışlardır(18). Cantani, 65 çocukta serum IgG,IgA, IgM ve sekretuar IgA düzeylerini operasyon öncesi ve adenotonsillektomiden bir ve dört ay sonra değerlendirmiş hem total immunglobulin düzeyinde hemde sekretuar

IgA'da ameliyat sonrası giderek belirginleşen azalma saptamıştır (19).

Operasyonun hücresel immün sisteme etkilerini inceleyen çalışmalarda ise T ve B hücre sayıları ve T hücre fonksiyonlarında operasyon öncesi-ne göre hafif değişiklikler saptanmıştır (20,21). Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada kronik tonsillit ve adenoid hipertrofisi olan ve yaşları 4-10 yıl arasında değişen 15 çocukta adenotonsillektomi öncesi ve operasyondan 1 ay sonra alınan kan örneklerinde, serum IgG, IgA , IgM düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçları benzer yaş grubundan sağlıklı çocuklarla karşılaştırdığımız bu çalışmada , adenotonsillektomi öncesi kontrollere göre yüksek olan serum immunglobulin düzeylerinin ameliyat sonrası düşme eğilimi gösterdiği ancak yine de yaşa göre normal sınırlar içerisinde kaldığı belirlenmiştir. Hücresel immünitenin sayısal parametrelerinde ise operasyona bağlı bir yetersizlik oluşmadığı saptanmıştır [22]

Tonsil ve adenoidlerin mukozal immün sistemin parçası olarak oynadıkları aktif immünolojik rolün son 20 yıl içerisinde giderek daha iyi anlaşılması adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonunun immün sistem üzerinde uzun dönemdeki etkilerinin daha iyi incelenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

**KAYNAKLAR**

1. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987;20(2):219-228.
2. Gross CW, Harrison SE. Tonsils and adenoids. *Pediatr Rev* 2000;21(3):75-8.
3. Dolen WK, Spofford B, Selner JC. The hidden tonsils of Waldeyer's ring. *Ann Allergy* 1990;65:244-250.
4. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today* 1998;19:414-421.
5. Boyaka PN, Wright PF, Marinaro M, et al. Human Nasopharyngeal-Associated Lymphoreticular Tissues. *Am J Pathol* 2000;157(6):2023-2035.
6. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:8-19.
7. Graeme-Cook F, Bhan AK, Harris NL. Immunohistochemical characterization of intraepithelial and subepithelial mononuclear cells of the upper airways. *Am J Pathol* 1993; 143: 1416-1422.
8. Olofsson K, Hellström S, Hammarström ML. The surface epithelium of recurrent infected palatine tonsils is rich in  $\gamma\delta$  T cells. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 36-47.
9. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialisation within human Peyer Patches. An ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles *Gastroenterology* 1974; 66: 189-203.
10. Claeys S, Cuvelier C, Quatacker J, Van Cauwenberge P. Ultrastructural investigation of M cells and lymphoepithelial contacts in nasopharyngeal associated Lymphoid tissue (NALT). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; suppl 523: 40-42.
11. Schüler G, Thurene B, Romani N. Dendritic Cells: From ignored cells to major players in T cell mediated immunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 317-322.
12. Bretscher P. The two signal model of lymphocyte activation twenty one years later. *Immunol Today* 1992;13:74-76.
13. Dubois B, Vandervliet B, Fayette J, et al.. Dendritic cell enhance growth and differentiation of CD40 activated B lymphocytes. *J Exp Med* 1997;185:941-951.
14. Brandtzaeg P. The B cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; suppl 523:55-9.
15. Shimamura K, Shigemi H, Kurono Y, Mogi G. The role of bacterial adherence in otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1143-6.
16. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis / tonsillitis anatomical considerations. *Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49 suppl 1:s 133- 5.
17. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody responses to poliovirus. *New Eng J Med* 1971;284:59-64.
18. Jeschke R, Ströder J. Continual observation of clinical and immunological parameters, in particular of salivary IgA, in tonsillectomised children. *Acta Otorhinolaryngol* 1980;226(1-2):73-84.
19. Cantani A. Arguments against routine adenotonsillectomy. *Immunol Today* 1992;13(10):419.
20. Bussi M, Carlevato MT, Galeazzi E, Morra B. Immunological investigations on tonsillar and peripheral blood lymphocytes after adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;111:379-383.
21. Moreno PM, Sanchez M, Sainz M, Gutierrez F. Changes in immunological response in tonsillectomized children. II Decreased cellular response. *Clin Otolaryngol* 1992;17:380-382.
22. İkinçioğulları A, Doğu F, İkinçioğulları A, Babacan E. Does immune system in children influenced by adenotonsillectomy? XVIII Congress of the ESP-HI, Lucerne / Switzerland, June 17-19, 2001, Abstract book, p43.

