

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**ADENOİD DOKUDA M HÜCRE VE DENDRİTİK HÜCRENİN  
EPİTEL BARIYERİNDE YERLEŞİMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem BUĞA**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Özge YILMAZ**

**Manisa – 2013**

## ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında emeği ve bilgisinden yararlandığım, bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren hocalarım Sayın Doç.Dr. Özge Yılmaz ve Sayın Prof.Dr. Hasan Yüksel'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Erhun Kasırğa olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimde yer alan histolojik çalışılmalarda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sevinç İnan ve ekibine; adenoid doku numunesi sağlanmasında desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr.Görkem Eskiizmir ve ekibine;

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma;

Tezimin çalışma grubuna katılmayı kabul eden tüm çocuklara ve ailelerine;

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni yetiştirip bugünlere getiren en büyük destekçilerim sevgili annem, babam ve abime;

Teşekkür Ederim...

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR.....	40
7. ÖZET .....	41
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	42
9. KAYNAKLAR .....	43
10. EKLER.....	48

## ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

- Şekil 1: Hücre Bağlantıları
- Şekil 2: Tight junction ve adherens junction proteinleri
- Şekil 3: (a-b) Hücreler arası bağlantıları bölgeleri
- Şekil 4: Adenoid dokusu
- Resim 1: Tonsil histolojisi (epitelyum, tonsil kriпти, lenfosit follikülü)
- Resim 2: Adenoid lenfoepiteli.
- Resim 3: Dokuda Sitokeratin 20 ve Class 2 beta tubulin boyanma örnekleri.
- Resim 4: Dokuda Sitokeratin 20 boyanma örnekleri
- Resim 5: Dokuda CD 1a boyanma örnekleri CD 1a immunoreaktivitesi epitelde dendritik hücrelerde pozitif olarak izlendi.
- Resim 6: Dokuda CD 1a ve Trisellülin boyanma örneklerinde Trisellulin immunoreaktivitesinin yuvarlak hücrelerin çok olarak izlendiği alanlarda azalmış olduğu izlendi.
- Tablo 1 : Parafin Doku Takip Protokolü
- Tablo 2: Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü
- Tablo 3: İmmunohistokimya için Kullanılan Malzemeler
- Tablo 4: Avidin-Biyotin Peroksidaz Yöntemi ile İndirek - İmmunohistokimya Boyama Protokolü
- Tablo 5: Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri
- Tablo 6: Çalışma grubunda alerjik hastalık öyküsü dağılımı
- Tablo 7: Çalışma grubunda ailede alerjik hastalık öyküsü dağılım
- Tablo 8: Çalışma grubunda immünhistokimyasal CK20, Beta tubulin, Triselülin, CD 1a H-skor değerleri
- Grafik 1: Adenoidektomi endikasyon oranları
- Grafik 2: Dokudaki CK 20 H skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki
- Grafik 3: Dokudaki beta tubulin H skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki
- Grafik 4: Dokudaki CD1a H skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki
- Grafik 5: Dokudaki trisellulin H-skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki



## KISALTMALAR

JAM	:	Junctional Adhesion Molecule
ZO	:	Zonula Occludens
MALT	:	Mukoza Assosiyel Lenfoid Doku
NALT	:	Nazofarenks Assosiyel Lenfoid Doku
BALT	:	Bronş Assosiyel Lenfoid Doku
GALT	:	Gastrointestinal Sistem Assosiyel Lenfoid Doku
M Hücresi	:	Membranöz veya Mikrofold Hücresi
Ig M	:	İmmunglobulin M
Ig G	:	İmmunglobulin G
Ig A	:	İmmunglobulin A
Ig D	:	İmmunglobulin D
Ig E	:	İmmunglobulin E
Anti CK 20	:	Anti Sitokeratin 20
HLA	:	İnsan Lökosit antijeni
CD	:	Hücre Yüzey Antijeni
mRNA	:	Mesajcı Ribonükleik Asit
IL-4	:	İnterlökin 4
GM-CSF	:	Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
TNF-alfa	:	Tümör Nekroz Faktör
TSLP	:	Timik Stromal Lenfopoetin
PBS	:	Fosfat Tamponu
DAB	:	Diaminobenzidine
SPT	:	Skin Prick Test
Th2	:	T Helper 2

# 1.GİRİŞ

Epitel bariyer oluşumunda kilit yapı olan sıkı bağlar hem epitel hücreleri arasında hem de epitel hücreleri ile M hücre ve dendritik hücreler arasında görülür. Böylece M hücre ve dendritik hücre epitel bariyer bütünlüğü bozulmadan lümen den antijen örnekleme gerçekleştirilmektedir. Bu yapının astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklarda bozulduğu, epitel bariyer geçirgenliğinin arttığı, alerjen ve iritanların hava yollarında bazal tabakaya daha kolay ulaştığı gösterilmiştir.

Triselülün triselüller sıkı bağ için bulunan ilk belirteçtir. Triselüller sıkı bağlar dendritik hücreler için belki de en iyi penetrasyon noktasıdır. Ancak dendritik hücrelerin epitele penetrasyonu ve regülasyonunu daha iyi anlamamız için triselülün üzerine ileri çalışmalar gerekmektedir. Adenoid epitelindeki TSLP (timik stromal lenfopoetin), dendritik hücrelerin aktivitesini etkileyerek inflamatuvar hastalıkların oluşumunda kilit rol oynamaktadır.

Tüm bu hücre ve belirteçlerin en önemli ortak noktası günümüzde allerji patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülen epitel bariyer fonksiyonlarını etkilemeleridir. Epitel bariyerindeki bir bozulmanın atopi ve alerjik hastalık gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. M hücrenin dendritik hücreye sunduğu allerjenin yapısı, dendritik hücrenin epitel bariyerini bozmadan lümen den antijen örnekleme yapabilme özelliği atopi gelişiminde önemli rol oynayabilir.

Bu nedenle, bu çalışmada amacımız atopik ve nonatopik çocuklarda, adenoid epitelde, dendritik hücre, M hücre ve triselülün arasındaki ilişkiyi incelemektir. Sonuçların atopi gelişiminde epitel bariyeri, dendritik hücre ve M hücre ilişkisini açıklamada katkısı olacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.EPİTEL DOKUSU

Bezler ve membranlar şeklinde düzenlenen, epitel dokusu, çok az ya da hiç hücrelerarası madde ile ayrılmış hücrelerce oluşturulur. Özelleşmiş epitelyal hücreler, özel duyuların (koku, tat, duyma ve görme) alınması için reseptör olarak fonksiyon görürler. Membranlar, bir dış yüzeyi örten veya iç yüzeyi döşeyen hücre tabakaları şeklindedir. Bezler ise salgılama için özelleşmiş hücrelerden oluşur ve epitel yüzeylerinden altaki bağ dokusu içine doğru büyüyerek gelişirler. Membran veya bez epitellerinin her ikisinde de epitelyal hücreler kan damarları ve sinirler içeren bağ dokusu ile desteklenmişlerdir fakat bağ dokusundan bir bazal lamina ile ayrılmışlardır. Epitel içerisinde kan damarları bulunmaz; metabolizma, destekleyici bağ dokusu içerisindeki kan damarlarından oksijen ve metabolitlerin difüzyonu sağlanır.

Fonksiyonel olarak yüzeyleri döşeyen veya örten epitelyal membranlar, koruma, absorpsiyon, sekresyon, ekskresyon, sindirim ve duyu işlevlerini gerçekleştirir. Vücuda giren ve çıkan tüm materyaller epitelyal membranları katederler. Epitelyal membranlar bağ dokusu ile dış ortam arasında seçici bir bariyer oluştururlar. Epitel tabakasını oluşturan hücreler başlıca üç ana özelliğe sahiptir:

1. Sıkıca bir araya gelmişlerdir ve birbirleri ile özelleşmiş hücrelerarası bağlantılar oluşturacak şekilde özel hücre-hücre adhezyon molekülleri ile bağlanırlar.
2. Fonksiyonel ve morfolojik polarite gösterirler. Her bir hücrenin bir serbest yüzey veya apikal bölgesi, iki lateral bölgesi ve bir bazal bölgesi bulunmaktadır. Farklı hücresel fonksiyonlar bu bölgeler ile ilişkilidir. Bölgelerin özellikleri spesifik lipidler ve integral membran proteinleri tarafından belirlenir.
3. Bazal yüzeyleri, alttaki aselüler, protein-polisakkaritten zengin tabaka olan bazal membrana tutunmuştur.

Bazı özel durumlarda, epitelyal hücreler sıkıca bir araya gelmişlerdir ve serbest bir yüzey bulunmayabilir. Hücrelerin yakın yerleşimli olmaları ve bir bazal membranın varlığı, bu hücre topluluklarını epitel tabakası sınıfına dahil etse de serbest yüzey

olmadığından, **epiteloid doku** olarak adlandırılmaları daha doğru olacaktır. Epiteloid hücreler, progenitör mezenşimal hücrelerden (bağ dokuda bulunan embriyonik orijinli farklılaşmamış hücreler) köken almaktadırlar. Epiteloid düzenlenme, birçok endokrin bezde bulunmaktadır.

Sınıflandırmada şekillerine göre 3 tip hücre vardır:

1. Yassı (Squamous): Yüksekliği genişliğinden daha az olan hücrelerdir.
2. Kübik (Cuboidal): Eni ve yüksekliği hemen hemen aynı olan hücrelerdir.
3. Prizmatik (Columnar): Yüksekliği genişliğinden daha fazla olan hücrelerdir.

Bu hücrelerde çekirdeğin şekli hücrenin şekline uyar, böylece yassı hücrelerde çekirdek düzleşmiştir, kübik hücrelerde yuvaraktır ve prizmatik hücrelerde ovoid şekillidir.

Hücre tabakalarının sayısına göre 2 tip epitel vardır:

1. Basit epitel
2. Çok katlı (Stratifiye) epitelyum

Epitelyal membranlarda hücreler bir veya çok tabakalar halinde düzenlenmiştir. Tek tabaka olması halinde **basit epitel**, çok tabakalı olması halinde ise **stratifiye epitel** adını alır ve sadece en derindeki hücreler bazal lamina ile ilişkilidirler. **Pseudostratifiye epitelde** bütün hücreler bazal lamina ile ilişkilidirler ancak hücrelerin hepsi yüzeye kadar ulaşamaz. Böylece gerçekte basit epitel olan bu epitelde tek bir tabakada birkaç hücre tipi bulunur ve çekirdekleri farklı düzeylerde yerleştiği için çok tabakalı bir görünüm verir. Şekil ve tabakalanma faktörleri birleştirildiğinde basit yassı, basit kübik ve basit prizmatik epitel şeklinde sınıflandırılır. **Çok katlı epitelde sınıflandırmayı sadece yüzeydeki hücre tabakası belirler;** böylece çok katlı yassı, çok katlı kübik ve çok katlı prizmatik epitel adını alır. Çok katlı epitelin özel bir tipi **transizyonel epitel** olarak adlandırılır. Bu epitel üriner yolları döşer ve gerilime uyabilir, yüzey tabakası gerilime bağlı olarak yassıdan kübiğe değişkenlik gösterir. Bazı durumlarda, üçüncü bir faktör, apikal yüzey bölgesindeki özelleşmeler de sınıflandırmaya dahil edilir. Örneğin; basit prizmatik epitel, apikal yüzeyde silya bulunması durumunda basit silyalı prizmatik epitel olarak adlandırılır. Çok katlı yassı epitel yüzeydeki hücrelerin keratinize veya nonkeratinize olmasına

göre tiplere ayrılır. Ayrıca belli epitel tiplerine özel isimler verilebilir. Endotel vasküler sistemi döşer, mezotel ise plevral, perikardial ve peritoneal kavite­lerin duvarlarını döşer ve bu kavite­lerde bulunan organların yüzeyini örter. Endotel ve mezotel basit yassı epitelin çeşitleridir. Mezotel, bazal lamina ve altındaki destekleyici bağ dokusu ile birlikte **seröz membran** veya **seroza** olarak adlandırılır. Epitelyal membranların çoğu ıslak kavite­leri döşerler ve bu bölgelerde müköz membranların bir komponentidirler. **Bu müköz membran veya mukoza** bir epitelyal membran, altında bazal lamina ve gevşek bağ dokusu tabakası (lamina propria) tarafından oluşturulur. Bazı bölgelerde bir düz kas tabakası (muskularis mukoza) da içerir. Ancak deri epiteli (epidermis) kurudur ve burada çok katlı yassı epitel keratinize haldedir, yüzeydeki yassı hücreler keratin olarak adlandırılan dayanıklı cansız bir materyal haline geçer.

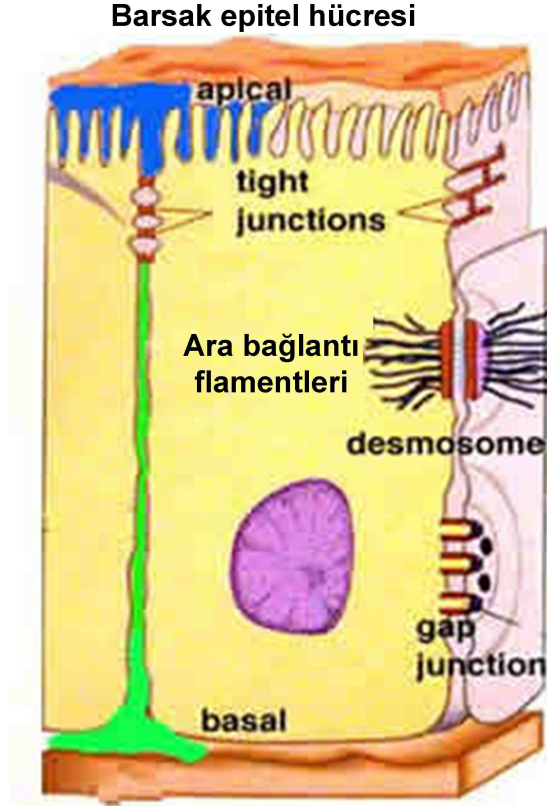
Çoğu epitel yenilenme kapasitesine sahiptir, hücre değişimi mitozis ile olur. Yenilenme oranı epitelin tipi ve bulunduğu bölgeye göre değişir. Epitelyal membranlarındaki hücrelerin lümene bakan yüzeyleri **apikal yüzey**, bazal laminaya komşu yüzeyleri **bazal yüzey** ve komşu hücreler arasındaki yüzeyleri **lateral yüzey** olarak isimlendirilir.

## 2.2. HÜCRE BAĞLANTILARI

Özelleşmiş hücre bağlantılarının sınıflandırılmasında 2 faktör göz önünde bulundurulur:

- 1- Değme alanın şekli ve uzunluğu: Eğer bu alan nokta şeklinde ve sınırlı bir uzunlukta ise **makula**, eğer bir hücrenin etrafını kemer veya taç şeklinde sarmakta ise **zonula**, bunların dışında band şeklinde bir alan ise **fascia** adını alırlar.
- 2- Komşu hücre zarlarının birbirine yakınlıkları ve bağlantının tabiatı: **Okludens** veya **sıkı bağlantılar** geçirgen olmayan ve epitelyal hücrelere bariyer fonksiyonu sağlayan bağlantı tipidir. Komşu hücreler arasında primer hücrelerarası difüzyon bariyerini oluşturur. Komşu hücrelerin plazma membranlarının dış yaprakları birbirleri ile aralarında boşluk bırakmayacak şekilde birleşmişlerdir. **Adherens** veya **ara bağlantılarda** komşu hücre

membranları birbirinden 200-250 Å (20-25 nm) genişliğinde bir mesafe ile ayrılmışlardır. Bu aralıkta sitoplazmik yüzeyle ilişkili dens materyal bulunur. **Geçit bağlantılarında** (gap junction) hücreler arasında 20-30 Å (2-3 nm) kadar bir aralık bulunur. Geçit bağlantıları yapıştırma özelliğinden çok hücrelerarası haberleşme ile ilgilidir.



**Şekil 1: Hücre Bağlantıları**

### 2.2.1. Zonula Okludens (Sıkı bağlantı)

Zonula okludens hücreyi apikal yüzey yakınında bir kemer gibi tamamen çevreler. Komşu hücrelerin plazma membranları, hücrelerarası boşluğu kapatmak üzere çok yakın yerleşmişlerdir. Elektron mikroskopide zonula okudensin fokal birleşmelerden oluştuğu görülmüştür. Bu fokal birleşmelerin, komşu hücrelerin transmembran proteinlerinin birleşmesi ile ortaya çıkar ve lineer çıkıntılar ile bunları tamamlayan girintilerden oluşur. Çıkıntılar membran proteinleridir ve çıkıntı hizasındaki interselüler boşluğu doldurur.

Zonula okludens tipi bağlantıda üç ana transmembran protein grubu bulunmaktadır:

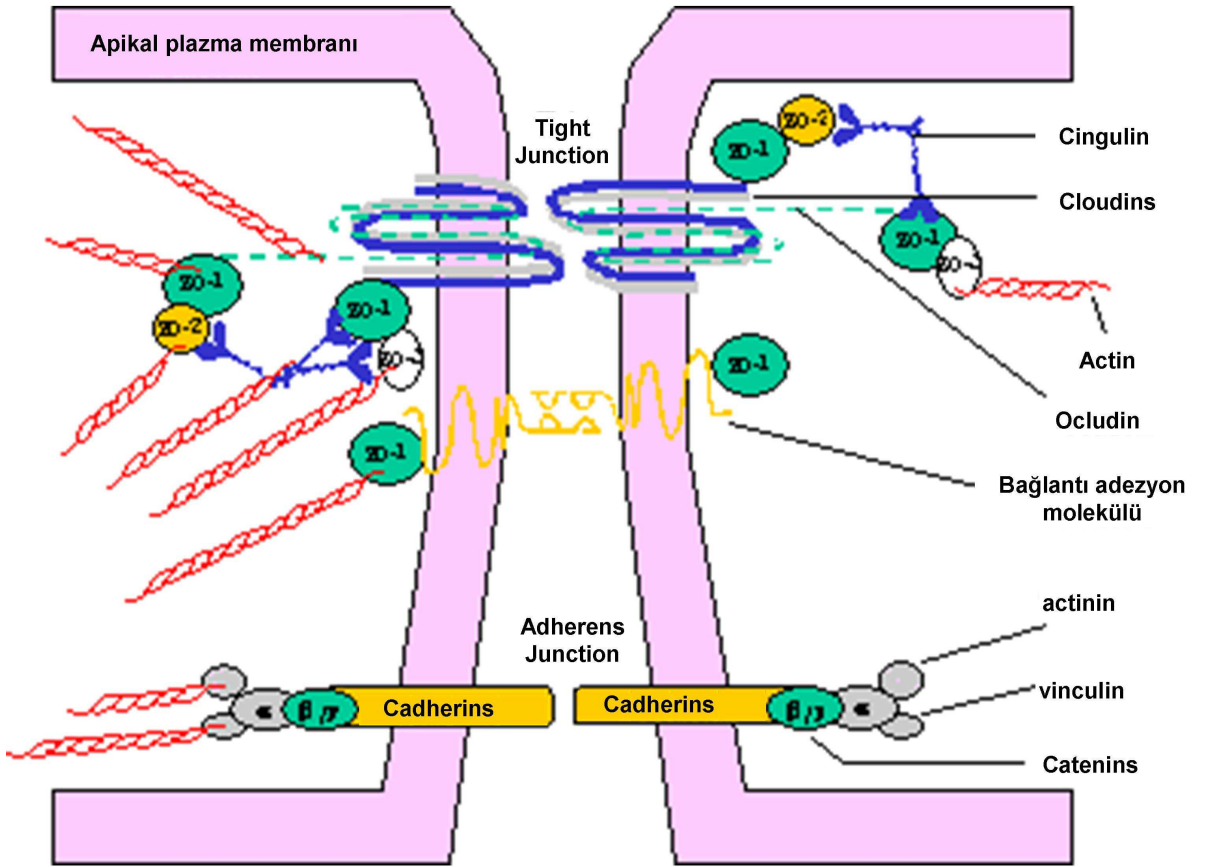
1. **Occludin:** Transmembran proteindir ve komşu plazma membranlarının kaynaşmasını sağlayarak hem komşu hücreler arasında hem de aynı hücrenin apikal ve lateral yüzeyleri arasında bariyerin devamını sağlar.
2. **Claudin:** Zonula occludensin integral komponenti olup hem yapısal fonksiyonu hem de küçük moleküllerin paraselüler geçişi için aköz kanal oluşturur.
3. **Bağlantı adhezyon molekülleri:** (Junctional adhesion molecule, JAM) ise, immunoglobulin süperailisine ait bir protein olup, klaudinler ile bağlantılı olarak zonula okludens bağlantı yapısına katılır. Endotelial hücrelerdeki sıkı bağlantıların formasyonunda gereklidir. Ayrıca, endotelial hücre ve vasküler alandan bağ dokuya göç eden monositler arasında da bulunmaktadır. Bu transmembran proteinlerin ekstrasellüler kısımları bir fermuar gibi düzenlenir ve iki komşu hücre arasındaki boşluğu doldurarak paraselüler difüzyona karşı bariyer görevi görürler.

Zonula Occludens yapısı içinde, occludin'in sitoplazmik bölümleri zonula okludens proteinleri olan ZO-1, ZO-2 ve ZO-3 ile ilişkilidir (Şekil 2). Occludin ve klaudin, ZO-1 ve ZO-3 aracılığı ile aktin ile etkileşirler. Ayrıca ZO-1 bir tümör supressördür. ZO-2, Epidermal Growth faktör-reseptör sinyal mekanizmasında gereklidir. ZO-3 proteini, ZO-1 ve occludinin sitoplazmik bölümü ile ilişkilidir. Sitomegalovirüs ve kolera toksini gibi bazı patojenik ajanlar ZO-1 ve ZO-2 proteinleri üzerine etki ederek bağlantının geçirgen hale gelmesine neden olurlar.

Klaudinler ve occludinlerin ve de diğer proteinlerin bulunma oranlarının kombinasyonu ve karışımı, zonula okludens tipi bağlantının geçirgenliğini ve seçiciliğini belirlemektedir. Zonula okludens tipi bağlantıların iki tip fonksiyonu vardır:

1. Apikal yüzeydeki internal membran proteinlerinin lateral veya bazal yüzeylere geçişini engeller.
2. Kaynaşmış plazma membranları nedeni ile su, elektrolit ve diğer küçük moleküllerin hücrelerarasından geçişini engeller.

Bağırsak epitelinde sıkı bağlantılar hücre yan yüzleri apikal sınırlarında görülür ve bütün epitel hücrelerinin etrafını bir band gibi sarar bu nedenle zonula okludens olarak adlandırılır. **Fasia okludens** tipi bağlantılar benzer yapı göstermesine rağmen band şeklinde daha sınırlı bir alanı kaplar. Bu bağlantılar ise bazı kan kapillerlerini döşeyen endotel hücreleri arasında görülür. Özellikle beyin içerisinde olmak üzere bazı kapiller endotel hücreleri arasındaki bu tip bağlantı bölgelerinde görülen bandlar sınırlı olup, bütün hücre yan yüzünü çevrelemezler. Bazen bu bandın boyu kısadır, bu durumda bağlantı **makula okludens** adını alır.



**Şekil 2:** Tight junction ve adherens junction proteinleri

### 2.2.2. Adherens Tipi Bağlantılar

Adherens tipi bağlantılar epitelyal hücreler arasındaki lateral tutunmayı sağlarlar. Proteinler aracılığı ile komşu hücrelerin sitoskelet görevi yapan filamentlerine bağlanırlar. 3 tip adherens tipi bağlantı bulunmaktadır:



1. Zonula Adherens: Hücre içerisindeki aktin filamentleri ağı ile ilişkili bağlantılardır.
2. Fasia Adherens
3. Makula Adherens (Desmozom): Hücre içerisindeki intermediat filamentler ile ilişkilidirler.

Hücre adhezyon molekülleri, hem lateral hem de bazal yüzeylerde tutunmayı sağlayan transmembran proteinlerdir. Bu moleküllerin hücre dışı kısımları, komşu hücreye ait moleküllerin hücre dışı benzer bölgeleri ile etkileşime girerler. Eğer hücre adhezyon moleküllerinin farklı tipleri arasında bağlanma meydana gelmişse heterotipik bağlanma; aynı tipleri arasında ise de homotipik bağlanmadan söz edilmektedir. Bu moleküller, hücrelerin kolaylıkla bir arada bulunup ayrılmalarına izin verecek şekilde seçici tutunma sağlamaktadır. Moleküllerin sitoplazmik kısımları ise, hücre sitoskeletonine çeşitli hücre içi proteinler aracılığı ile bağlıdır. Sitoskeleton ile olan bağlantı sayesinde, hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri düzenleyebilirler. Ayrıca, hücrelerarası ve hücre içi haberleşme, hücrenin tanınması, hücrelerarası difüzyon bariyerinin regülasyonu, immün cevap oluşturma ve apoptoz gibi hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri fonksiyonları bulunmaktadır.

Hücre adhezyon molekülleri içinde en önemlileri; kaderinler, integrinler, selektinler ve immünooglobulin süperailisidir.

1. Kaderinler: Komşu hücreler arasında homotipik bağlanma yapan, kalsiyum bağımlı transmembran hücre adhezyon molekülüdür. Katenin denen bir grup hücre içi protein ile ilişkilidirler. Kateninler, kaderin moleküllerini sitoskeletonin aktin filamentlerine bağlarlar. Bu etkileşim sayesinde, kaderinler, hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri, hücre adhezyon, çoğalma ve göç gibi hücre adhezyon molekülleri büyüme ve farklılaşma mekanizmalarını düzenleyen sinyalleri iletmektedirler.
2. İntegrinler: 15  $\alpha$  ve 9  $\beta$  zincirinden oluşan iki adet transmembran glikoprotein alt-üniteye sahiptirler. Bu zincirlerin kombinasyonu sayesinde çeşitli proteinler ile heterotipik bağlanma yapan farklı integrin molekülleri bulunmaktadır. İntegrinler, kollajen, laminin ve fibronektin gibi hücre dışı matriks molekülleri ile ve hücre içinde aktin ve intermediat sitoskeleton

filamentleri ile bağlanmaktadır. Bu bağlantılar sayesinde, integrinler, hücre tutunması, hücre hareketi ve şeklinin kontrolünü regüle etmekte ve hücre büyüme ve farklılaşmasına katkı sağlamaktadırlar.

3. Selektinler: Beyaz kan hücreleri (lökositler) ve kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri tarafından eksprese edilmekte ve nötrofil-endoteliyal hücre tanınmasında görev almaktadır. İki hücre arasındaki heterotipik bağlanma ile nötrofilin endotel tabakasından hücre-dışı matrikse göçü başlatılmış olur. Selektinler, aynı zamanda, lenfositlerin lenfatik dokuya yönlendirilmesinde gerekmektedir.
4. İmmünoglobulin süperalesi: Homotipik bağlanma yapan bu moleküller, hücre tutunması ve farklılaşması, kanser ve tümör metastazı, anjiogenez (yeni damar oluşumu), inflamasyon, immün cevap gibi birçok olayda görev almaktadırlar.

**Zonula adherens** veya kemer desmozomlar, zonula okludenslere benzerler. Hücreleri birbirine bağlayan oldukça güçlü bağlantılardır. Hücreyi çepeçevre saran bu bağlantılar zonula okludenslerin hemen altında (bazal kısımda) yerleşmişlerdir. Zonula okludens bağlantıları, komşu hücrelerin sıkıca bir arada bulunmalarını sağlıyor olsalar da, mekanik strese karşı dirençleri sınırlıdır. Bu bölgedeki bağlantıyı, adherens tipi bağlantılar kuvvetlendirmektedir. Zonula adherens; *E-cadherin* adı verilen, hücrelerin birbirine yapışmasında fonksiyon gören bir transmembran molekülünden meydana gelmiştir. Sitoplazmik tarafta, E-cadherinin ucu, *Catenin*'e bağlanır. Sonuçta oluşan E-cadherin-Catenin kompleksi, *vinculin* ve  *$\alpha$ -aktinin*'e bağlanır. Böylece kaderinler, sitoskelet görevi gören aktin filamentleri ile ilişkili hale geçerler. Komşu hücrelerin E-cadherin moleküllerinin ekstrasellüler komponentleri ise, kalsiyum iyonları veya diğer ekstrasellüler bağlayıcı proteinler aracılığı ile birbirlerine bağlanırlar. Bu nedenle zonula adherenslerin morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğü kalsiyum iyonlarına bağımlıdır. Kalsiyum iyonlarının uzaklaştırılması, E-cadherin moleküllerinin ayrılmasına ve bağlantının bozulmasına neden olur. Elektron mikroskopta incelendiğinde, zonula adherens tipi bağlantı ile birbirine bağlı komşu iki hücre membranı arasında 200-250 Å (20-25 nm) düzenli bir aralık vardır. Bu aralık komşu E-cadherin moleküllerinin ekstrasellüler komponentlerini ve  $Ca^{2+}$  iyonlarını içerir. Komşu plazma membranlarının iç yapraklarının sitoplazmik yüzeylerinde de,

filamentlerle birleşmiş **elektron dens plaklar** gözlenir. Bu filamentler, aktinden oluşmuşlardır. Bağırsak prizmatik hücreleri gibi mikrovilluslu hücrelerde, filamentler, düz horizontal bantlar şeklinde zonula adherenslerden geçerek terminal ağ içerisine doğru uzanırlar. Epitel ve diğer dokulardaki (kalp kası gibi) zonula adherensler, mekanik yapıştırma fonksiyonu görürler. Ara bağlantılar, komşu hücrelerin birbirlerine sıkıca tutunduğu bölgelerdir ve epitel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri arasında bulunurlar.

**Fasia adherensler**, zonula adherense benzerler fakat hücreyi çepeçevre sarmazlar; bant şeklinde bulunurlar. Epitelyal yapıda olmayan dokuları sağlamlaştıran bant şeklinde bir bağlantı tipidir. Epitel dışındaki dokularda, hücreler arasında oluşan fiziksel bağlantılar bazı istisnalar dışında çok belirgin değildir. Örneğin; kalp kasında hücreler uç uca eklenerek linear bir ünit oluştururlar. Bu bağlantı bölgeleri, desmozom (makula adherens), zonula adherens ve fasia adheresten oluşur.

**Makula adherens (desmozom) (şekil 3 b)**, iki hücre arasında nispeten güçlü bir tutunma sağlayan bir bağlantı tipidir. Bu bağlantılar, hücrelerin lateral yüzeylerinde bulunurlar. Desmozomlar, genellikle uzun eksenleri bazal laminaya dik olacak şekilde düzenlenme gösterir. Desmozom bölgesinde hücrelerarası boşluk, 200-300 Å (20-30nm) kadar genişliktedir. Makula adherensler, aslında epidermal hücrelerde tanımlanarak desmozom olarak adlandırılmışlardır. Epidermal hücrelerde makula adherensler yalnız olarak bulunurlarken, diğer epitel tiplerinde özellikle kübik veya prizmatik hücrelerde zonula adherensler ile birlikte bulunurlar. Elektron mikroskopide desmozom ya da makula adherenslerin kompleks bir yapıya sahip oldukları görülür. Makula adherensin olduğu bölgede her bir hücrenin sitoplazmik taraflarında oldukça dens bir materyal içeren disk şekilli yapılar bulunur. Bu yapılar **desmozomal bağlantı plakları** olarak adlandırılır. Bağlantı plakları, intermediate filamentleri sıkıca bağlarlar. Bunların, fiziksel kuvvetlerin bağlantı bölgesinden tüm hücre boyunca dağılmasında rol oynadığına inanılır. Moleküler seviyede, her bir bağlantı plağının, bir seri bağlayıcı proteinlerden oluştuğu görülür. Bu proteinler, esas olarak intermediate filamentleri bağlayabilme kapasinde olan **desmoplakinler** ve **plakoglobinler**dir. Makula adherensin hücrelerarası boşluğu, **intermediate hat** olarak adlandırılan elektron dens, filamentöz, medial bir bant ile doldurulmuştur. Bu hat **desmogleinler** ve **desmocollinler** olarak adlandırılan, transmembran glikoproteinlerinin ekstrasellüler

bölümününü içerir. Desmoglein ve desmocollin, kaderin ailesinin birer üyesi olup  $Ca^{+2}$  bağımlı hücre adhezyon molekülleridir.

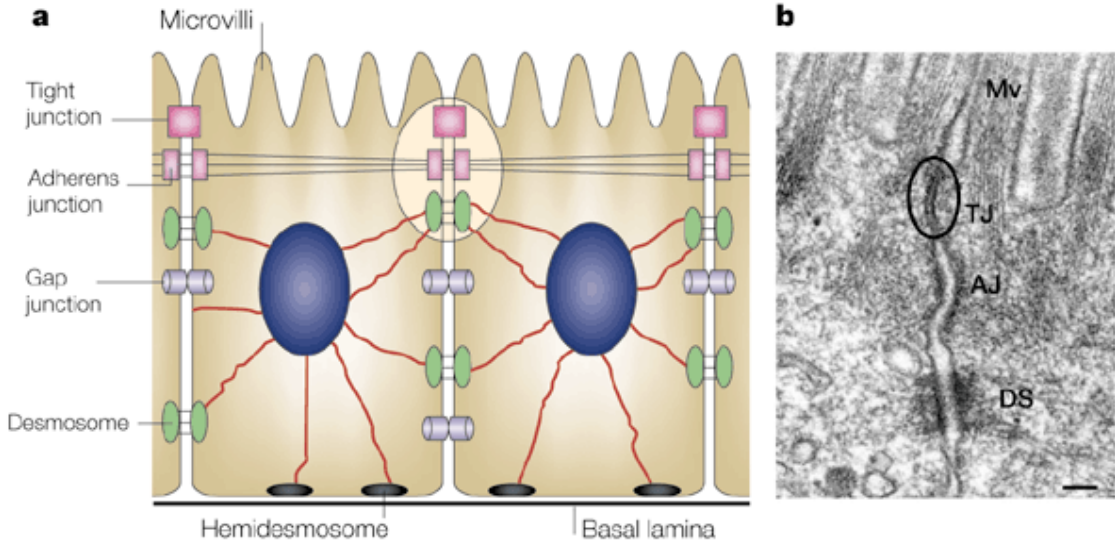
Yarı-desmozom ya da **hemidesmozomlar (şekil 3-a)**, hücrelerin bazal lamina ile ilişkili alt yüzeylerinde bulunurlar. Bazal plazma membranının sitoplazmik tarafında, bağlantı plakları bulunur. Bu bağlantı plaklarının protein kompozisyonları desmozomal plaklardakine benzer; intermediate filamentlerin bağlanabileceği desmoplakin benzeri proteinler içerir. Ancak, hemidesmozomlarda bulunan transmembran proteinleri, integrinleri içerir. Integrinlerin ekstrasellüler uçları bazal laminaya girerek laminin ve tip IV kollajen ile bağlanırlar. Hemidesmozomlar, özellikle dökülmenin olduğu yerlerde oldukça fazla bulunurlar; örneğin **kornea, derinin çok katlı epiteli, oral mukoza, özefagus ve vagina**.

### 2.2.3. Geçit Bağlantıları(Gap Junction)

Bu tip bağlantıda iki komşu hücre membran arasında 20-30 Å(2-3nm)'lık bir mesafe vardır. Bağlantılar sıkıca paketlenmiş partiküllerden (**Connexon**) veya karşılıklı çukurlardan oluşur. Bu partiküllerde merkezi bir kenar etrafında yerleşmiş connexin adı verilen alt subunit bulunur. Karşılıklı iki plazmalemmanın connexonları birbirleri ile bağlanarak merkezi kanalları birleşir ve böylece iki hücre arasında karşılıklı değişimi sağlarlar. Elektron mikroskobunda, konneksin alt ünitelerinin, kendi boyuna düzlemlerinde kıvrılmaları ile merkezi kanalların açılıp kapandığı görülmüştür. Geçit bağlantıları, küçük moleküllerin ve iyonların hücreler arasındaki direkt geçişine müsaade etmekle kalmaz; aynı zamanda, düşük elektrik rezistans bölgeleridir. Vücutta yalnızca kan hücreleri ve iskelet kas hücrelerinde bulunmazlar. Geçit bağlantıları, epitel hücreleri dışında kalp kası, düz kas ve sinirlerde de görülürler. Düz ve kalp kaslarında geçit bağlantıları genellikle **neksus (nexus)** olarak adlandırılır. Geçit bağlantıları, aynı zamanda, hızlı iyonik ve küçük molekül iletim yerleridir.

**Terminal barlar**, epitelyal hücrelerin lateral yüzeylerinde, serbest (luminal) yüzeylerine yakın bulunurlar ve özellikle ışık mikroskobunda demirli hematoksilen ile boyamadan sonra çok iyi görülürler. Elektron mikroskopta, terminal barın hücre bağlantı özelleşmelerinden ikisine sahip olduğu görülür. Bütün kompleks genellikle **bağlantı kompleksi** olarak tanımlanır. Lateral yüzeyde, serbest yüzeyin hemen

altında bir **zonula okludens** ve daha altta da bir **zonula adherens** bulunur; her ikisi de hücre çevresini bir taç gibi sarar. Zonula adherensin daha derininde (lateral yüzeyde ve hücre tabanını daha yakın) dağınık vaziyette desmozomlar ya da makula adherensler bulunur.

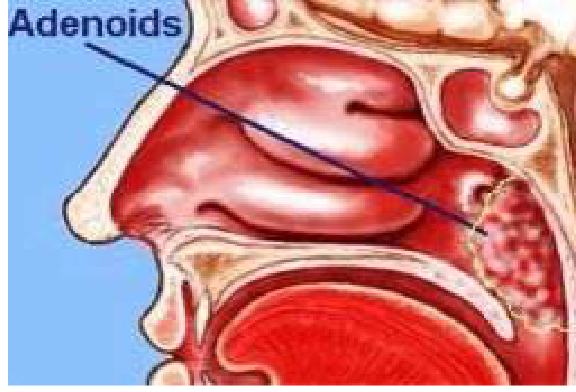


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Şekil 3 (a-b) Hücreler arası bağlantıları bölgeleri

### 2.3. ADENOİDLER (NAZOFARENGEAL TONSİL)

1868 yılında Hans Wilhelm Meyer, "salgı bezine benzeyen vejetasyonlar" anlamına gelen farengal tonsillerin patolojik olarak büyümesiyle oluşan adenoid vejetasyonu tanımlamış ve daha sonra bu yapı "adenoidler" olarak anılmaya başlanmıştır. Adenoid veya nazofarengal tonsiller, orofarengal istmusu çevreleyen lenfoid doku halkasının santral bölümünü oluşturur. Adenoid, apeksi nazal septuma doğru, tabanı nazofarenksin çatısı ve posterior duvarı yönünde olan lenfoid dokusundan oluşur.



**Şekil 4:** Adenoid dokusu<sup>1</sup>

### **2.3.1. Adenoid Kanlanması**

Adenoid, esas olarak eksternal karotis arterin farengeal dalı, fasiyal ve internal maksiller arterden kanlanır. Fasiyal 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 birleşerek internal juguler ve fasiyal vene boşalır.

### **2.3.2. Adenoid innervasyonu**

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

### **2.3.3. Adenoid lenfatikleri**

**a. Retrofarengeal lenf nodları:** Çoğunlukla sabit tek bazen iki lateral gangliyon (lateral parafarengeal gangliyonlar) ve sabit olmayan mediyal gangliyondan (retrofarengeal gangliyon) ibarettir. Bu gangliyonlar retrofarenksin gevşek bağ dokusu içinde, atlas kemiğinin ön arkusunun önünde ve büyük damarların hemen mediyalinde yer almışlardır. Bu grup lenf nodlarının en üstte yer alanına Rouviere gangliyonu denilmektedir. Lenf drenajı bu nodüllerden derin servikal gangliyonların

<sup>1</sup> ([http://hubpages.com/hub/Adenoids\\_and\\_Its\\_Treatment](http://hubpages.com/hub/Adenoids_and_Its_Treatment) sitesinden alınmıştır)

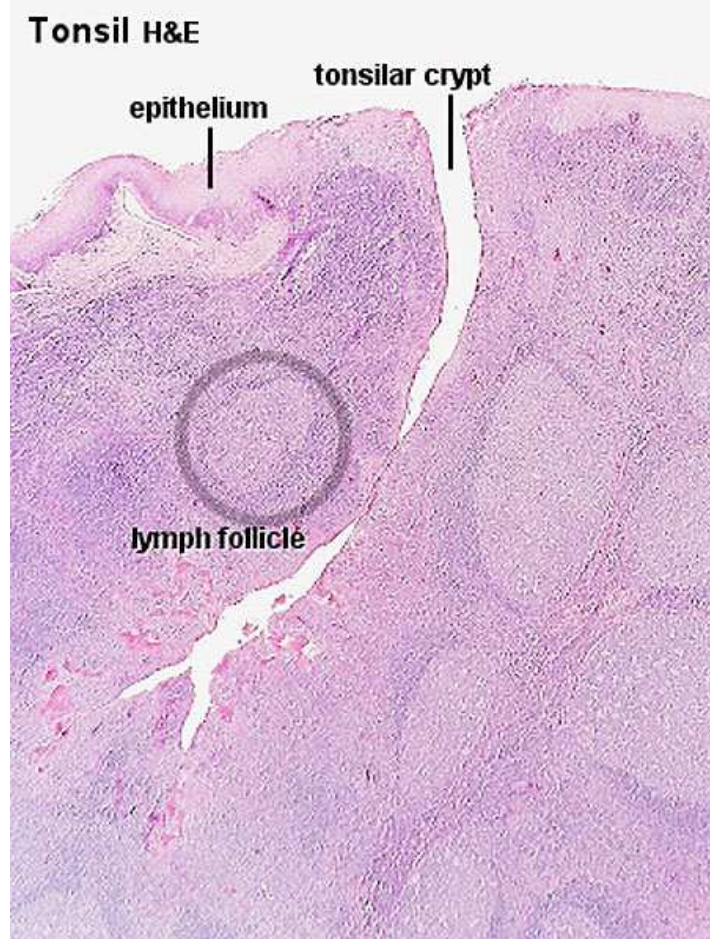
superior grubuna gider. Lenfatik drenajın bir kısmı ise derin servikal nodüllerin orta grubuna, bir kısmı da sternokleidomastoid kas altında, mastoid çıkıntı üzerindeki lateral gruba dökülür.

**b. Jugülogastrik lenf nodları:** Angulus mandibula bölgesinde oldukça büyük gangliyonlardır (subdigastrik nodlar). Sternokleidomastoid kasın yukarı kısmının altında ve alt çene seviyesinin arkasında, mastoid çıkıntı üzerinde yerleşmişlerdir. NF lenfinin büyük kısmının drenaj olduğu gangliyonlardır. Bazı lenfatik kanallar lateral farengeal duvarı atlayarak direkt bu gangliyonlara drenaj olabilir.

**c. Derin servikal lenf nodları:** Mandibula arkası bölgeden toraksın üst girişine kadar internal jugüler ven boyunca bir zincir oluştururlar. Bu zincirin aşağıda bitiminde servikal trunkus başlar. Servikal lenf nodlarını superior ve inferior olarak iki gruba, ayrıca jugüler ven ile ilişkisine göre mediyal ve lateral gruplara ayırmak mümkündür. Superior grup özellikle önemlidir. Mediyal gangliyon grubunun en yukarı kısmında bulunan lenf nodülleridir. Superior gangliyonlar diğer lenfatiklerle de ilişkili olup buraya drenaj olan lenf daha sonra inferior servikal gangliyonlara gider. Lenf damarlarının bir kısmı klavikulanın lateral kısmında XI. sinir trasesini izler. Fakat buradan itibaren klavikula boyunca ilerleyerek klavikulanın mediyal tarafına geçer ve derin inferior grupla birleşerek jugüler trunkusa dökülür.(1,2,3,4,5,6,7,8,9)

### 2.3.4. Adenoid Histolojik Yapısı

Farengeal tonsil tek olarak, nazofarenksin tavanında ve posterior duvarında bulunur. Lenf düğümlerinden farklı olarak afferent lenfatiklere sahip olmayan tonsil ve adenoidlerin anatomik lokalizasyonu ve histolojik yapısı, epitel yüzeyinden antijenik materyali yakalamaya uygundur (10). Serbest yüzeyi, solunum yollarındaki goblet hücreli, siliyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Bazende çok katlı yassı epitel adacıklarına rastlamak mümkündür. Farengeal tonsillin, palatin tonsillere kıyasla daha ince bir kapsülü mevcuttur. Kapsül altı bağ dokusunda, sero-müköz karışık bezler yer alır ve 10 adet genişlemiş kanalları, serbest yüzeye ya da katlantılar arası oluklar içine açılırlar. Epitel, yoğun lenfosit infiltrasyonu gösterir. Genellikle, lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlıktaki yaygın lenfoid tabakası epitelyum altında yer alır ve katlantıların yapısına katılır.



**Resim 1:** Tonsil histolojisi (epitelyum, tonsil kriпти, lenfosit follikülü)

### 2.3.5. Adenoid immunolojisi

Hem ağız hem de solunum yoluyla çoğunluğu zararsız olan antijenlere sürekli maruz kalınmaktadır. Tehlike arz edebilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir biçimde elimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekir. Bu nedenle müköz membranlarda anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem gelişmiştir. Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem mukoza asosiyel lenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde sırasıyla; nazofarenks asosiyel lenfoid doku (NALT), bronş asosiyel lenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistem asosiyel lenfoid doku (GALT) bu entegre immün sistemin parçasıdır. Bu sistem, hem antijenin yakalanması hem de efektör ve hafıza immün cevabın oluşmasını sağlar. NALT, solunum ve gastrointestinal sistem



için ortak giriş yeri olan ağız ve orofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoid hücre agregatlarından oluşan sekonder lenfoid dokudur.

Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır;

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.
2. Dalağa benzer şekilde ancak lenf nodlarının aksine afferent lenfatik içermezler.
3. Dalak ve lenf nodları gibi lenforetiküler yapılar olmalarına rağmen onların aksine aynı zamanda lenfoepitelyal organlardır.
4. Tonsiller epitel sadece yüzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamanda kıvrımlar yaparak tonsiller kripleri kaplar.

NALT, nazo veya orofarenkse tropizm gösteren viral ve bakteriyel patojenlere önce lokal sonra sistemik spesifik antikor yanıtlarının geliştiği noktalar. Intranazal ve intratonsiller aşılama sonrasında, tonsillerde aşırıya spesifik antikor salgılayan hücre cevabı gelişirken parenteral immünizasyonun tonsiller cevap oluşturmadığı gösterilmiştir.

Çesitli gözlemler, NALT'ın sadece lokal ve sistemik antikor cevabının indüklendiği bölge olmayıp aynı zamanda sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafızanın geliştiği bir bölge olduğunu kanıtlamıştır.

Adenoid ve tonsiller hakim olarak B hücre organlarıdır. B lenfositler, tüm adenoid ve tonsiller lenfositlerin %50-65'ini oluşturur (11). Özellikle germinal merkezdeki yeni nesil B lenfositler en çok görev alan hücrelerdir (12). T hücre lenfositleri, adenoid ve tonsiller lenfositlerin yaklaşık olarak %40'ını kapsamaktadır ve %3'ü matür plazma hücreleridir. Buna karşın, periferik kandaki lenfositlerin %70'i T hücreli lenfositler (13). Waldeyer halkası enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması görevi görür ve hava yolu yada sindirimsel besinlerden kaynaklı antijenik uyarılara karşı birincil lenfatik sistem gibi immün sistemin gelişiminde önemli rol oynar.

Adenoid hakim olarak B hücre organıdır. B lenfositler, tüm adenoidin %50 ile %65'ini oluştururlar. T hücre lenfositleri, adenoiddeki lenfositlerin yaklaşık olarak %40'ını oluşturur. Matür plazma hücresi ise %3 oranında yer alır (14).

Adenoidin immünoreaktif lenfoid hücreleri, retiküler hücre epiteli, ektrafoliküler alan, foliküllerin çekirdek kapsülü bölgesi ve lenfoid foliküllerin germinal merkezleri olmak üzere dört ayrı alanda bulunur (14).

## **2.4.M HÜCRESİ**

M hücreleri makromoleküler düzeydeki intraluminal antijen örneklerini luminal yüzeylerinden alarak veziküller halinde dar olan stoplazmalarından geçirirler ve bazolateral bölgesindeki derin invaginasyonunun içine yerleşmiş ve sıkıca paketlenmiş lenfosit ile makrofajlara bu antijen örneklerini iletirler. Sonuçta bu bölgedeki lenf foliküllerinin germinal merkezinde plazmositlerde antikor yapımı gerçekleşir. Bu işlev mükoz membranlar yolu ile enfeksiyona karşı bir savunma mekanizması oluşturur. Bu yolla şekillenen antikorlar intraluminal toksinleri yayan bakteri ve virüsleri nötralize ederek mukozal immunitede rol oynarlar. (15)

M hücreleri türe, yerleşim yerine ve olgunlaşma aşamalarına göre yapısal sayısal ve histokimyasal özellikleri yönünden farklılıklar gösterir. M hücreleri ilk olarak tavşan appendiksinde ve insan payer plaklarında elektron mikroskopik kesitlerde belirlenmiştir. (16) M hücreleri, genellikle kısa mikrovillu veya mikrofild ile karakterize düzensiz şekilli bir apikal yüzeye sahiptir. Ayrıca stoplazmaları bol mitokondriyon, gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum, belirgin Golgi kompleksi ve az sayıda lizozom bulunurken, komşu epitelyum hücreleri ile arasında bağlayıcı kompleksler ve lateral uzantılar gözlenir. (17)

Adenoid dokusu içindeki M (membran) hücreleri de antijen ve mikroorganizmaların doku içine taşınmasını sağlar. Yine adenoid dokusunda yer alan ve antijen tanıtımını yapan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, endotel ve epitelyum hücreleri) antijenleri T helper hücrelerine sunarlar. Bu hücreler de B hücreleri ile etkileşerek plazma hücrelerine dönüşmelerine ve antikor üretmelerine neden olurlar. Üretilen antikorlar IgM, IgA ve IgG'dir. Bu antikorlar

adenoid dokusunda lokal olarak üretilerek sekretuar komponent ile birlikte farenks lümenine girer. B lenfositlerin bir kısmı hafıza hücreleri olurken, bir kısmı da diğer paraglandüler lenfoid dokulara giderler.

M hücreleri ince yapısı ile immuno ve lektin histokimyasal özellikleri türe ve yerleşim yerlerine göre farklılık göstermektedir. Fare, rat, sincap, tavşan ve domuzlardaki M hücreleri vimentin, sitokeratin ve annexin V gibi immunoreaktivite göstergeleri ve lektin histokimya ile identifiye edilir. Atlardaki nazofarengeal tonsilerde lectin GS-1 B4, M hücreleri için marker olarak kullanılır. Tavşan palatin tonsilleri M hücreleri için sitokeratin 20 marker olarak kullanılır. Fare barsak follikül ilişkili epitelindeki M hücreleri için claudin-1,-3 ve ZO-1 marker olarak kullanılır. İnsan tonsil M hücreleri ve folliküler dentritik hücreleri için class 2 beta tubulin spesifik bir histokimyasal markerdir. Bunlara rağmen insan M hücre markerları için genel yaklaşım saptanmamıştır. İnsan adenoid dokusundaki M hücrelerini identifiye etmek için Anti CK20 antikoru kullanılır. (18)

Dentritik hücreler ise occludin, ZO-1, claudin-1 gibi tight junction proteinlerini eksprese ederek epitel bariyerin bütünlüğünü korur. Allerjik rinitteki nazal mukozada HLA-DR ve CD11c-pozitif dentritik hücreler epitelyum bariyer geçirgenliğini azaltmak için claudin 1 ve occludin tight junction proteinlerini eksprese eder. Dentritik hücre popülasyonu langerhans hücre markerı langerin ve tight junction proteinleri claudin-1 -7 ve ZO-2 'in yüksek seviyesini ifade eder. İnsanda THP-1 monositleri, occludin mRNA sı, trisellulin, JAM-A, ZO-1,ZO-2 ve claudin-4,-7,-8,-9 saptanabilir. IL-4, GM-CSF (granosit makrofaj koloni stimüle edici faktör),TNF-alfa ve ionomycin ile tedavi edilmiş dentritik hücrelerdeki JAM-A nın mRNA ve proteinleri monositlere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.(18)

Adenoid'de antikor üretimi dışında, lenfokin üretimi, gecikmiş hipersensitivite, hücresel sitotoksitate, natural killer hücre aktiviteleri de mevcuttur (19). İnterferon G ve diğer lenfokinlerin üretimi gibi T hücre fonksiyonlarının adenoidde olduğu gösterilmiştir (20). Adenoiddeki T hücrelerinin tümör yanıtında oynadığı rol halen bilinmemektedir. Adenoidektominin immünolojik sonuçları ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bu ameliyattan sonra major immün yetmezlikler gelişmemektedir. Önceden canlı oral polio aşılı ile immünize olan çocuklarda, tonsillektomi ve adenoidektomiden sonra titreler üç ile dört kat azalmıştır (21). Tonsillektomi ve

adenoidektomi yapılan seronegatif çocuklarda yapılan aşılarla, poliovirus için IgA antikoru ile ölçülen gecikmiş ve düşük nazofarengeal sekretuar immun yanıtlar bulunmuştur (20). Literatürdeki çalışmaların da gösterdiği gibi adenoidin genellikle tüm üst aerodigestif kanalın mukozal immünitesini destekleyen, aktif immünolojik bir doku olduğu açıktır. Adenoid ve tonsillerin sekretuar immüniteye neden olduğunu ve sekretuar immünoglobulin üretimini düzenlemeye karıştığını gösteren çok sayıda bulgu vardır. Bunlar bağırsak epitelinin Peyer Plaklarına benzer şekilde antijen alımına aracılık eden spesifik endotel tarafından örtülen bir kanal sistemi içerir (22). Hem adenoid, hem de tonsiller, havayolu ile gelen antijenlerin etkisine maruz kaldıklarından dolayı, uygun şekilde üst aerodigestiv bölümün immünolojik korunmasına aracılık etmek için yerleşmişlerdir. Her iki organda, spesifik olarak tonsiller, dış taraftan lenfoid hücrelere yabancı materyallerin taşınması için düzenlenmiştir. Tonsillerde 10-30 kript vardır. Kriptler yabancı materyallere engel olan ve bunların lenfoid foliküllere taşınması için uygun hale getirirler (22).

Tonsiller ve adenoidler sekonder lenfatik organlar arasında sayılırlar. Intratonsiller defans mekanizması zayıf antijenik uyarıları elimine ederler (11). Düşük antijen plazma hücrelerinin lenfositlere dönüşmesini sağlar. Oysa yüksek antijen dozları B hücre proliferasyonuna neden olur. Gelişen lokal B hücre cevabı, immunoglobulin G (IgG) ve IgA tipi antikor üretimi şeklinde olup hemen arkasından bunu sistemik aşı-spesifik antikor cevabı takip eder. Adenoidler tarafından üretilen immünglobulinler (Ig) IgG, IgA, IgM ve IgD'yi içerir. IgG pasif difüzyonla nazofarenks boşluğuna geçmektedir. Üretilen, özellikle IgA tipi antikorlar tüm MALT'a dağılır.

İnterferon-G ve diğer önemli lenfokinlerin üretimi gibi T hücre fonksiyonlarının, tonsillerde ve adenoidlerde olduğu gösterilmiştir (23). Tümör yanıtında tonsil ve adenoiddeki T hücrelerinin oynadığı rolü ise hala bilinmemektedir.

## **2.5. WALDEYER HALKASININ ALERJİK ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ**

Bu dokuların alerjik enflamasyonda önemli olabileceği görüşü iki ana nedene dayanır:

1. Bu dokular antijenin tanındığı ve IgE dahil olmak üzere birçok antikorun sentezlendiği bölgeler olup alerji ile yakından ilgili immünolojik fonksiyonları vardır.
2. Bu dokuların enflamasyonu üst solunum yollarında, özellikle alerjik hastalarda, semptomların gelişmesine neden olur.

Palatin tonsil ve adenoidlerin diğer lenfoid dokulara göre daha fazla sayıda IgE plazma hücresi içerdiği gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak Ganzer ve Bachert, atopik hastalarda palatin tonsillerde, adenoid dokuda ve bölgesel lenf nodlarında IgE plazma hücreleri bulunduğunu, buna karşılık non-atopik bireylerde ise bunun gözlenmediğini ortaya koymuşlardır (22). Buna göre IgE sentezi Waldeyer halkasında da gerçekleşmektedir. Bazı bireylerde bunun, kendini yalnızca lokal IgE sentezi olarak gösterebildiği ve bunun sistemik IgE düzeylerine yansımadağı düşünülebilir. Yani lokal olarak Waldeyer halkasında IgE sentezi gerçekleştiği halde deri testi veya serolojik testler ile atopi saptanamayabilir.

Anatomik konumu ve barındırdığı hücre grupları Waldeyer halkasını antijen sunumu için ideal bir konuma getirir. Hayvan çalışmaları Waldeyer halkasının mürin eşdeğerinin alerjik sensitizasyonda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Alerjik ve alerjik olmayan çocukların adenoidektomi dokularının hücresel görünümleri kıyaslandığında alerjik grupta antijen sunumu ile görevli CD1a+ hücrelerin ve eozinofillerin alerjik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunduğu, epitel ve interfoliküler alanda eozinofillerin alerjik grupta daha fazla olduğu görülmüştür. Yine bir çalışmada alerjik enflamasyonun en başında yer alan antijen sunumu ile en sonunda yer alan efektör hücre (eozinofillerin) varlığını alerjik hastalığı olan çocukların adenoid dokusunda arttığını göstermektedir (24).

Zakrweska ve arkadaşları (25), alerjik hastalardan elde edilen adenoid dokusunda CD152 antikorunun kontrollere göre daha yoğun olarak bulunduğunu ve bunun apoptotik hücre ölümünün yokluğunda T hücre yanıtını azaltmakla ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada yazarlar IL-2 reseptörünün alerjik hastalıkların varlığı ile güçlü bir ilişki gösterdiğini bulmuş ve bunun enflamatuar hücrelerin aktivasyonu ile ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Klinik anlamda yanıtlanması gereken sorulardan biri de astım veya alerjik rinit gibi alerjik hastalıkları olan çocuklarda tonsillofarengeal enfeksiyon sıklığında bir değişiklik olup olmadığıdır. Alerji ile adenotonsiller hastalık arasındaki ilişkiyi prospektif izlem ile aydınlatmaya yönelik bir çalışmada alerji prevalansı adenotonsiller hastalığı olan çocuklarda daha yüksek bulunmadığı gibi tonsillektomi sonrası semptomların giderilmesi ile alerji arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Alerjik çocuklarda tonsillektomi sonrası astım gelişme oranında da bir artış gözlenmemiştir (26).

Waldeyer halkasında yer alan yapıların alerjik hastalıklarda görülen enflamasyona katkıda bulunacak anatomik ve immünolojik özellikler sahip olduğu açıktır. Ancak bu dokuların alerji ve alerjik hastalıkların gelişimi ve seyri üzerine etkileri oldukça sınırlıdır. Waldeyer halkasının alerji ve alerjik enflamasyonda rolünün aydınlatılması için daha geniş, uzun soluklu klinik ve immünolojik çalışmalara gereksinim vardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.OLGU GRUBU

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD'ca adenoidektomi yapılan 5-15 yaş arasında 60 çocuk alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Enfeksiyon (Pürülan adenoidit , effüzyonlu kronik otitis media, kronik sinüzit ile ilişkili adenoid hipertrofi, kronik rekürren otitis media, perforasyonlu kronik otitis media, rekürren, kronik alt solunum yolu enfeksiyonları) ve obstrüksiyon (adenoid hipertrofisine bağlı horlama ve kronik ağız solunumu, tıkaçıcı uyku apnesi sendromu veya uyku huzursuzluğu , adenoid hipertrofi ile ilişkili kor pulmonale, büyüme geriliği, yutma güçlüğü ve konuşma anomalileri) gibi adenoidektomi endikasyonu olup adenoidektomi yapılma kararı alınmış olması(27,28 ).
2. Adenoidektomi gerektiren semptomlar dışında kronik hastalığı bulunmamak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Kollajen doku hastalıkları, immün yetmezlik gibi adenoid epitelyum dokunun yapısal bütünlüğünü etkileyebilecek sistemik bir hastalığı olmak
2. Son 1 ayda sistemik ya da nazal topikal steroid kullanmış olmak
3. Son 1 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak
4. Yarık damak, akut adenoidit, kardiyovasküler, pulmoner rahatsızlıklar, regüle edilemeyen diabetes mellitus, kanama diatezleri gibi adenoidektomi kontrendikasyonu taşımak(29,30,31,32)

Birincil sonuç olarak M hücre H skoru alınmıştır. Örnek büyüklüğü hesabı için  $power=0.85$ , atopik ve nonatopik oranının yaklaşık 1:2'e olacağı, etki büyüklüğü =35, tip 1 hata=0.05 kullanılmıştır. Bu çalışma kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

### **3.2.ÇALIŞMA DİZAYNI**

Bu çalışma adenoidektomi yapılan çocuklardan atopik ve nonatopik olanlar arasında immünohistokimyasal olarak anti-CK20, anti-class 2 beta tubulin, anti-TSLP, anti-CD1a ve anti-trisellulin H-Skorlarının karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmadır.

### **3.3.ETİK ONAM**

Kesitsel çalışma olarak planlanan bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

### **3.4.ÇALIŞMA İŞLEMLERİ**

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaş, cinsiyet, adenoidektomi endikasyonu, ailede alerjik hastalık öyküsü, alerjik hastalıklar açısından kişisel öyküleri kaydedildi. Bunun yanında adenoidektomi öncesinde deri prik testleri yapılarak alerjik duyarlılıklarının olup olmadığı belirlendi.

Adenoidektomide elde edilen adenoid doku immünohistokimyasal incelemeye gönderildi.

#### **3.4.1.SPT**

Deri prik testleri EAACI rehberine uygun olarak uygulandı. Test için pozitif (histamin) ve negatif kontrol solüsyonu yanında dermatofagoides, mantar karışım, alternaria, çimen poleni, zeytin ağacı poleni, köpek epiteli, karışık ot poleni alerjenleri kullanıldı. (Allergopharma, Germany). Endürasyon yanıtı Histamin ile 3 mm ve üzerinde olanlarda test değerlendirilerek kontrol dışındaki herhangi bir solüsyon ile 3 mm ve üzerinde endürasyon yanıtı olan çocuklar alerjik duyarlı kabul edildi.



### 3.4.2. İmmünohistokimyasal

Çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Allerji Bölümü tarafından düzenlenen protokol uyarınca KBB Anabilim dalı tarafından adenoidektomi sonucunda elde edilen adeoid dokuları değerlendirildi.

Fırça biopsi ile alınan yaklaşık 1-2 mm<sup>3</sup> boyutundaki örnekler %10'luk formalin solüsyonu içine alındı. Histolojik takip protokolüne uygun olarak artan dereceli alkol serileri ile dehidratasyonları yapıp, iki değişim ksilen ile şeffaflaştırmaları sağlandı. Parafine emdirme işleminden sonra doku örnekleri parafine gömüldü (Tablo 1). Elde edilen parafin bloklardan mikrotomla polilizin ile kaplı lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve indirek immünohistokimya yöntem ile değerlendirildi (Tablo 2).

Elde edilen kesitler, **anti-CK20** ve **anti-class 2 beta tubulin** primer antikoları ile M hücreler, **anti-TSLP** ve **anti-CD1a** primer antikoları ile dendritik hücreler indirek immünohistokimyasal olarak boyandı. Epitel sıkı bağları ile bu hücrelerin ilişkisinin gösterilmesi için ise **anti-trisellulin** primer antikoru ile ikili boyama kullanıldı.

Anti-CK20 ve anti-class-2 beta tubulin antikoları ile M hücreler, anti-TSLP ve anti-CD1a primer antikoları ile dendritik hücreler avidin-biyotin peroksidaz yöntemi ile indirek immunohistokimyasal olarak boyandı. Işık mikroskop altında incelenerek değerlendirme yapıldı. Deparafinizasyon işlemi yapılan kesitler önce tripsinize edilip dako pen ile çevrelenerek, dokuda bulunan peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için % 3'lük hidrojen peroksidaz uygulandı. Fosfat tamponu (PBS) ile yıkanan kesitlere spesifik boyanma sağlama amacıyla non- immun bloklama serum ile inkübe edildi. Kesitler yıkanmadan bloklama solüsyonu uzaklaştırıldı ve **anti-CK20, anti-class 2 beta tubulin, anti-TSLP** ve **anti-CD1a** primer antikoları ile 1:100 dilüsyonlarında 18 saat + 4° C'de nemli ortamda inkübe edildi.

Sekonder kit olarak avidin-biotin-peroksidaz sistemi (Invitrogen® -Histostain Plus Bulk Kit, Invitrogen® 2<sup>nd</sup> Generation LAB-SA Detection System, Cat no: 85-9043, Broad spectrum, Camarillo, CA) kullanıldı. PBS ile yıkanan kesitler biyotinle işaretlenmiş hidrojen peroksidaz sekonder antikoru ile 30 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlere 30 dakika streptavidin uygulandı. İmmunoreaktivitenin görünür hale gelebilmesi için DAB (Diaminobenzidine Kromojen, DAB Kit, Invitrogen® Cat. No:

00-2014) uygulanan kesitler, Mayer's hematoksilen ile artalan boyaması yapılarak alkolden geçirilip, ksilen ile şeffaflaştırma yapılarak entellan ile kapatıldı (Tablo 3).

İmmunoreaktivitelerin spesifik olup olmadığını test etmek amacı ile birer kesit kontrol boyaması için ayrıldı ve antikor uygulanmadan boyama gerçekleştirildi.

Olympus BX40 marka ışık mikroskobu altında X 40 objektif ile incelenen immun boyalı kesitler incelenerek, immunoreaktivitenin şiddetine göre hafif (1, +), orta (2, ++), şiddetli (3, +++), ve çok şiddetli (4, ++++) olarak yarı-kantitatif yöntemle değerlendirildi. Pozitif boyanan hücreler ile boyanma şiddetleri H-Score ile değerlendirildi. H Score: Toplam boyanan hücre sayısı % X (boyanma şiddeti +1) formülüne göre hesaplanıp, örneklerden elde edilen sonuçlar Mann Whitney U istatistik testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1** : Parafin Doku Takip Protokolü

<b>İŞLEM</b>	<b>KULLANILAN MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
<b>A. TESPİT</b>	% 10 FORMALİN	<b>24-48 SAAT</b>
<b>B. DEKALSİFİKASYON</b>	EDTA	<b>4 Hafta</b>
	AKAR SU	<b>12 SAAT</b>
<b>B. DEHİDRATASYON</b>	% 60 ALKOL	<b>½ SAAT</b>
	% 70 ALKOL	<b>½ SAAT</b>
	% 80 ALKOL	<b>½ SAAT</b>
	% 95 ALKOL	<b>½ SAAT</b>
	% 100 ABSOLÜ ALKOL	<b>1 SAAT</b>
<b>C. ŞEFFAFLAŞTIRMA</b>	ALKOL:KSİLEN (1:1)	<b>½ SAAT</b>
	KSİLEN I	<b>1 SAAT</b>
	KSİLEN II	<b>1 SAAT</b>
<b>D. İNFİLTRASYON (60°C )</b>	KSİLEN-PARAFİN (1:1)	<b>½ SAAT</b>
	PARAFİN I	<b>1 SAAT</b>
	PARAFİN II	<b>1 SAAT</b>
<b>E. GÖMME</b>	PARAFİN	<b>1 SAAT</b>

**Tablo 2:** Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

<b>İŞLEM</b>	<b>MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
<b>DEPARAFİNİZASYON</b>	60 °C etüvde	1 GECE
<b>DEPARAFİNİZASYON</b>	KSİLEN I	30 DAKİKA
	KSİLEN II	30 DAKİKA
<b>REHİDRATASYON</b>	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
<b>YIKAMA</b>	AKAR SU	5 DAKİKA
<b>BOYAMA</b>	HEMATOKSİLEN	5 DAKİKA
<b>YIKAMA</b>	AKAR SU	5 DAKİKA
<b>DİFERANSİYASYON</b>	ASİT-ALKOL	1-2 SANİYE
<b>YIKAMA</b>	AKAR SU	5 DAKİKA
<b>BOYAMA</b>	EOZİN	3 DAKİKA
<b>YIKAMA</b>	AKAR SU	5 DAKİKA
	% 80 ALKOL	1 DAKİKA
	% 95 ALKOL	1 DAKİKA
<b>KURUTMA</b>	ETÜVDE	
	KSİLEN	1 SAAT
<b>KAPAMA</b>	ENTELLAN	

**Tablo 3:** İmmunohistokimya için Kullanılan Malzemeler

<b>MALZEME</b>	<b>KAT. NO</b>
<b>Dako pen</b>	00-8877
<b>Tripsin</b>	00-3008
<b>Anti- beta II Tubulin antibody</b>	Rabbit Anti-beta II Tubulin antibody
<b>Anti-TSLP antibody</b>	Rabbit Anti-TSLP antibody
<b>Anti-Tricellulin antibody</b>	Rabbit Anti-Tricellulin antibody
<b>Sekonder Antikor</b>	ZytoChem Plus Double Stain Polymer Kit
<b>DAB</b>	DAB High contrast Kit
	Fast-Red Substrate

**Tablo 4** : Avidin-Biyotin Peroksidaz Yöntemi ile İndirek - İmmunohistokimya Boyama Protokolü

İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON	60 °C etüvde	1 GECE
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN I	30 DAKİKA
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN II	30 DAKİKA
REHİDRATASYON	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	10 DAKİKA
	FOSFAT TAMPON SOLÜSYONU (PBS)	10 DAKİKA
HAVUZCUK	DAKO PEN	
	TRİPSİN 37°C etüvde	10 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3x5 DAKİKA
PEROKSİDAZ BLOK	% 3 HİDROJEN PEROKSİT	5 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3x5 DAKİKA
BLOKLAMA	Non-immun bloklama solüsyonu	1 SAAT
PRİMER ANTİKORLAR		18 SAAT +4°C nemli
YIKAMA	PBS	3x5 DAKİKA
SEKONDER ANTİKOR	BIYOTINLE İŞARETLİ SEKONDER ANTİKOR	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3x5 DAKİKA
	STREPTAVİDİN	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3x5 DAKİKA
BOYAMA	DAB (Diamino benzidine)	10 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	3x5 DAKİKA
ARTALAN BOYAMA	MAYER'S HEMATOKSİLEN	3 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	10 DAKİKA
KAPAMA	ENTELLAN	
İNCELEME	OLYMPUS MARKA IŞIK MİKROSKOBU	

## 4. BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 çocuğun üçünde (%5) allerjen deri prik testi pozitif saptandı. Atopik çocuklarda medyan yaş 8 iken nonatopik çocuklarda 6 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.93$ ). Atopik grubun %59.6'sı nonatopik grubun % 66.7'si erkekti ( $p=0.81$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri

	Atopik (n=3)	Nonatopik (n=57)	P
Yaş *	8 (5-9)	6 (5-9)	0.93***
Cinsiyet** Erkek	34 (59.6)	2 (66.7)	0.81****
Kız	23 (40.4)	1 (33.3)	

\*Medyan (25-75 kuartil), \*\*n(%), \*\*\*Mann Whitney U testi, \*\*\*\*Pearson Ki kare testi

Çalışma grubunda öyküde allerjik hastalık varlığı incelendiğinde deri prik testi ile atopik bulunan çocukların ikisinde astım, birinde allerjik rinit öyküsü vardı. Nonatopik çocukların %68.4'ü allerjik hastalık öyküsü belirtmedi ( $p=0.02$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Çalışma grubunda allerjik hastalık öyküsü dağılımı\*

	Atopik (n=3)	Nonatopik (n=57)	P**
Yok	-	39 (68.4)	0.02
Astım	2 (66.7)	7 (12.3)	
Allerjik rinit	1 (33.3)	2 (3.5)	
Allerjik konjonktivit	-	2 (3.5)	
Ürtiker	-	4 (7.0)	
İlaç alerjisi	-	3 (5.3)	

\*Değerler n(%) olarak bildirilmiştir, \*\*Pearson Ki kare testi

Atopisi olan çocukların tümünde ailede allerjik hastalık öyküsü vardı ancak nonatopik çocukların %71.9'unda ailede allerjik hastalık olmadığı belirtildi ( $p=0.003$ ) (Tablo 7).

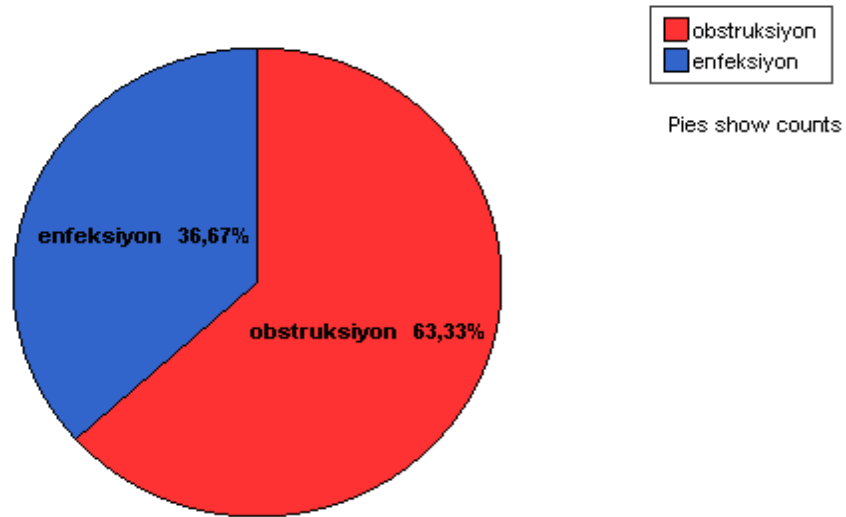
**Tablo 7.** Çalışma grubunda ailede alerjik hastalık öyküsü dağılımı\*

	<b>Atopik (n=3)</b>	<b>Nonatopik (n=57)</b>	<b>P**</b>
<b>Yok</b>	-	41 (71.9)	
<b>Anne</b>	-	2 (3.5)	
<b>Baba</b>	-	6 (10.5)	0.003
<b>Kardeş</b>	-	1 (1.8)	
<b>Diğer akraba</b>	3 (100)	7 (12.3)	

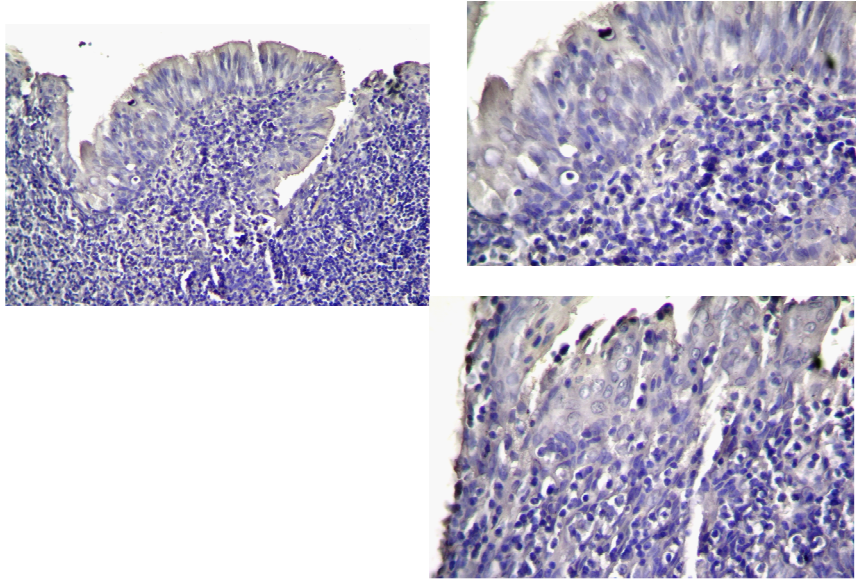
\*Değerler n(%) olarak bildirilmiştir, \*\*Pearson Ki kare test

Çalışma grubunda en sık adenoidektomi endikasyonu üst solunum yolu obstrüksiyonu idi (%63.3). Diğer endikasyonun yineleyen enfeksiyonlar olduğu görüldü (%36.7). (Grafik 1).

#### 4.2. ADENOİDEKTOMİ ENDİKASYONLARI



**Grafik 1:** Adenoidektomi endikasyon oranları

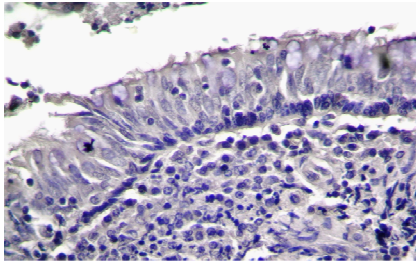


**Resim2:** Adenoid lenfoepiteli.

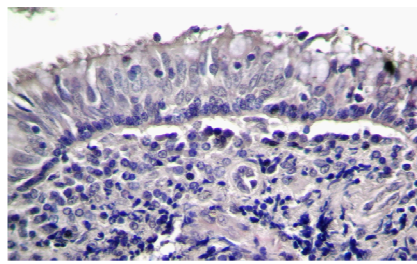
Adenoidektomi sonucunda elde olunan adenoid doku örneklerinde bazal membran üzerindeki kinosilyalı çok katlı lenfoepitel değerlendirildi (resim 2).

#### 4.3. M HÜCRE İMMUNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

##### Sitokeratin 20



##### Class2 betaTubulin

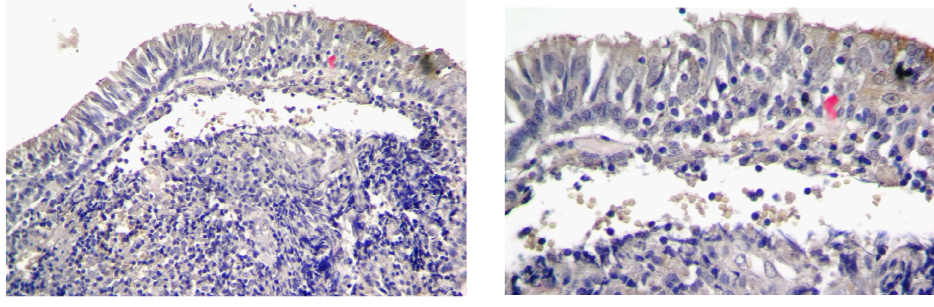


**Resim 3:** Dokuda Sitokeratin 20 ve Class 2 beta tubulin boyanma örnekleri.

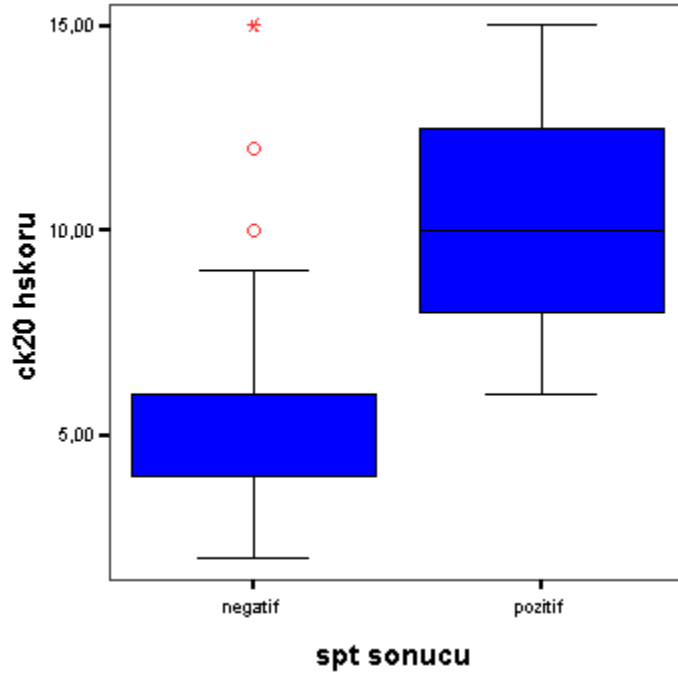
Epitel hücrelerinin aralarında bulunan yuvarlak hücrelerin yakın komşuluğunda Sitokeratin 20 (CK20+) ve class 2 beta tubulin (+) hücreler M hücreleri olarak değerlendirildi. Epitel hücreleri aralarında X 400 büyütme ile pozitif boyanan hücrelerin 6-10 oranında oldukları izlendi (Resim 3 ve Resim 4)



## Sitokeratin 20

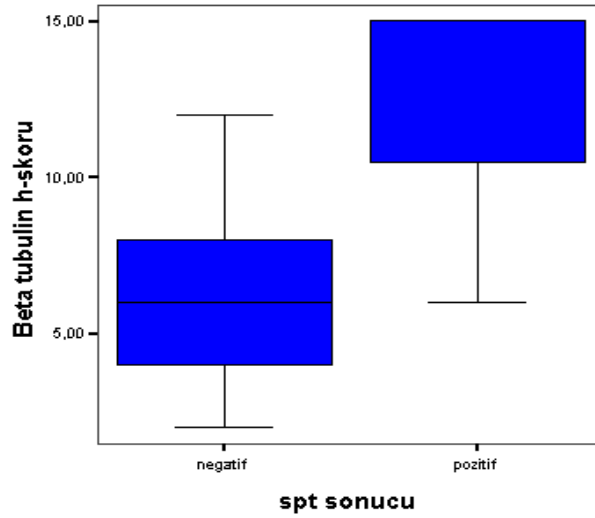


**Resim 4:** Dokuda Sitokeratin 20 boyanma örnekleri



**Grafik 2:** Dokudaki CK20 H-skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki

Atopik ve nonatopik gruplar arasında CK20 H-skoru karşılaştırmasında atopik grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0.04$ ) (grafik 2) (**tablo 8**).



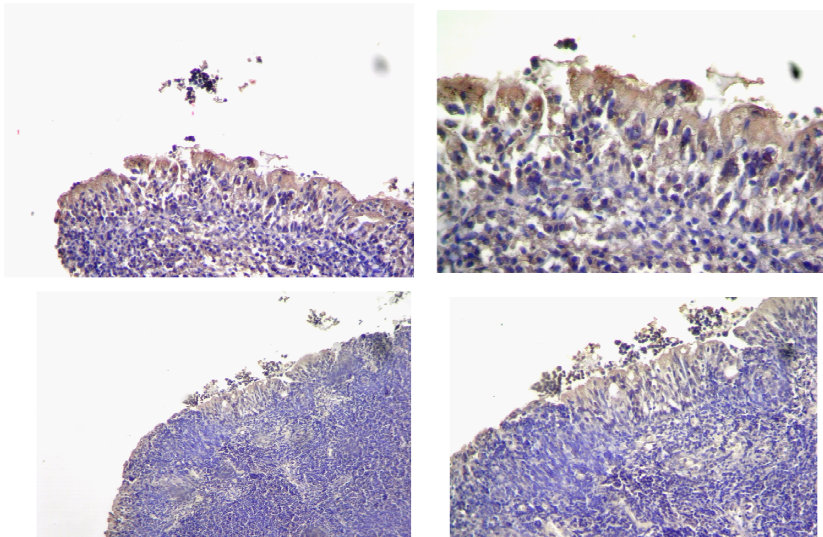
**Grafik 3:** Dokudaki beta tubulin H-skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki

Benzer şekilde bir M hücre belirteci olan beta tubulinin de atopik grupta nonatopik gruba göre anlamlı yüksek olduğu belirlendi (medyan H-skorlar sırasıyla 15 ve 6,  $p=0.03$ ) ( grafik 3) (tablo 8).

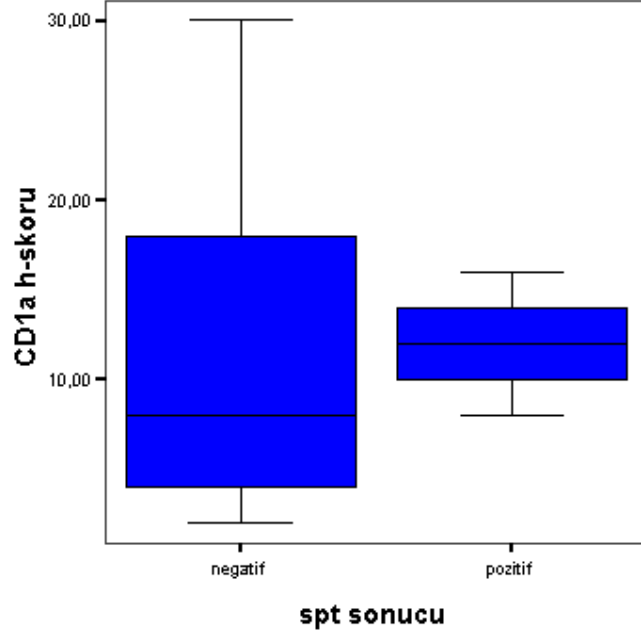
#### 4.4.DENDRİTİK HÜCRE İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Dendritik hücre belirteci olarak immünhistokimyasal semi kantifikasyonu incelenen CD1a'nın atopik ve nonatopik grupta sırasıyla medyan değerlerinin 12 ve 8 olduğu belirlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.53$ ) (Resim 5) (Grafik 4) (tablo 8).

### CD1A



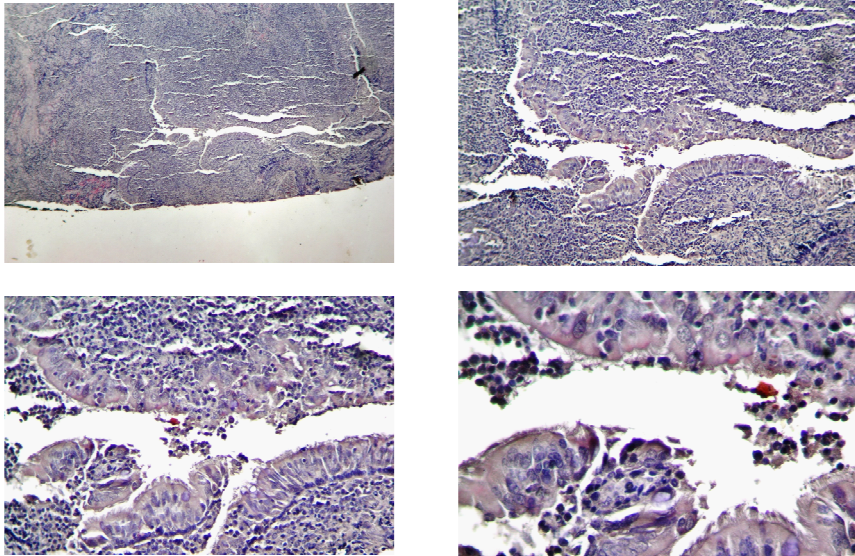
**Resim 5:** Dokuda CD1a boyanma örnekleri CD1a immunoreaktivitesi epitelde dendritik hücrelerde pozitif olarak izlendi.



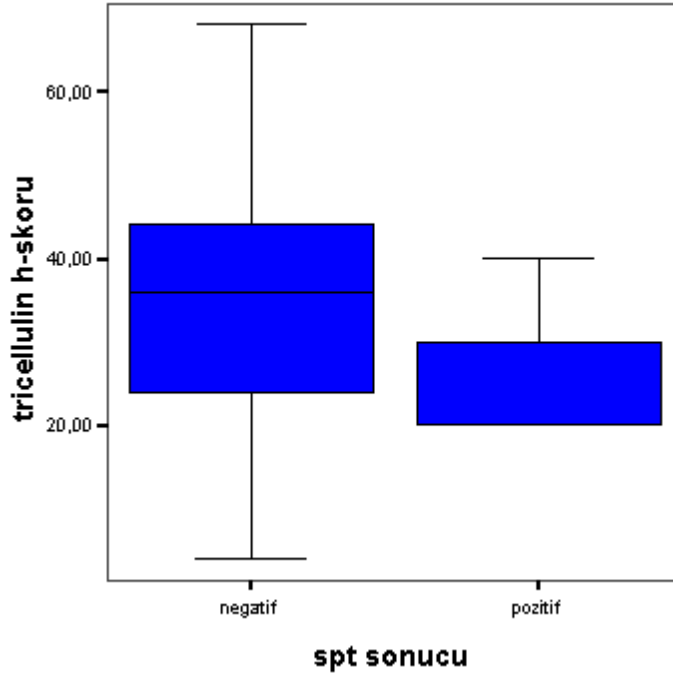
**Grafik 4:** Dokudaki CD1a H skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki

Triselülin H-skoru açısından incelendiğinde nonatopik grupta medyan skor 36 iken atopik grupta 20 idi ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.23$ ) (resim 6) (Grafik 5) (tablo 8).

## CD1A (kahve)- Tricellulin (pembe)



**Resim 6:** Dokuda CD1a ve Tricellülin boyanma örneklerinde Tricellulin immunoreaktivitesinin yuvarlak hücrelerin çok olarak izlendiği alanlarda azalmış olduğu izlendi.



**Grafik 5:** Dokudaki trisellulin H-skoru ile SPT sonucu ile arasındaki ilişki

**Tablo 8.** Çalışma grubunda immünohistokimyasal CK20, Beta tubulin, Triselülin, CD1a H-skor değerleri

	Atopik (n=3)	Nonatopik (n=57)	P**
<b>CK20 *</b>	10 (6-15)	6 (4-6)	0.04
<b>Beta Tubulin</b>	15 (6-15)	6 (4-8)	0.03
<b>Triselülin</b>	20 (20-40)	36 (24-44)	0.27
<b>CD1a</b>	12 (8-16)	8 (4-18)	0.53

\*Medyan (25-75 kuartil)

\*\*Mann Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Araştırma sonuçlarımızda adenoidektomi yapılan olguların %5 inde inhalan alerjen duyarlılığı saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak adenoid dokunun değerlendirilmesi M hücre göstergeleri olarak kabul edilen CK-20 ve Beta tubulinin atopik grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak Dendritik hücre göstergelerinden CD1a'nın immünohistokimyasal değerlendirilmesi atopik ve nonatopik olgularda farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde her iki hücrenin de epitel bariyerindeki yerleşiminde önemli olabileceği düşünülen triselülin düzeyleri de atopik ve nonatopik grup arasında anlamlı farklı bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda adenoid hipertrofisi olan çocukların atopi oranı bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir. Hatta aynı bölgede yapılan çalışmalarda dahi alerjik rinit açısından değerlendirildiğinde SPT açısından farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. (49). Çalışma sonuçlarımız daha önceki çalışmalardan oldukça düşük sıklıkta atopi göstermiştir. Bun bir çok nedeni olabilir ve merkezimizin tersiyer bir üniversite kliniği olması bu farklılıkta rol oynamış olabilir.

Adenoid doku, karşılaşılan patogenlere karşı üst solunum yollarında kritik koruma görevini üstlenir. Adenoid doku nazofarengeal lenforetiküler dokunun (NALT) içinde bulunur ve Waldeyer lenf halkasının en önemli elemanıdır. M hücreleri follikül bağlantılı epitele ait özelleşmiş hücrelerdir ve efektif bir immün yanıt oluşturmak için mikroorganizma parçalarını ve antijenleri hızlıca lenfoit folliküllerdeki immün hücrelere iletir. Mukozal yüzeyden antijen invazyonu mukozal immün yanıt ile önlenir . bu immün yanıt içinde peyer plakları ve nazofarengeal lenforetiküler doku (NALT) sayılabilir. NALT, Waldeyer halkasındaki lenfoit doku olarak kabul edilir. Nazofarengeal tonsil, farenxin posterior duvarındaki lenf dokusu , orofarenkste ki palatin tonsil ve glosso epiglotik boşluktaki lingual tonsil NALT'tan oluşmaktadır.(33)

M (membranous veya microfold ) hücre ve dendritik hücrelerin dahil olduğu lenfoepitelyal dokunun rolü bilinmemektedir. (34,35) NALT'ın epitel bariyeri olması ve M ve dendritik hücreleri vasıtasıyla antijen alımı aynı zamanda havayolu mukozasının bağışıklık yanıtında kritik rol oynamaktadır. Adenoidlerin lenfoepitelleri iyi gelişmiş tight junctionları ile iyi bir bariyer oluşturmaktadır bu rol nazal epiteldekine benzerdir fakat palatin tonsil epitelinde bulunmaz. Bizim çalışmamızda adenoid doku

örneklerinin, bazal membran üzerine oturmuş kinosilyalı yalancı çok katlı epitel olan lenfoepiteli değerlendirildi.

M hücrelerinde ve dentritik hücrelerin sıkı bağlantılar ile ilişkisi ve bu bağlantıların bütünlüğünü bozmadan lumenden örneklem yapabiliyor olması allerjenlerin oluşturduğu adaptif yanıtta önemli olabilir. Bu çalışmada atopisi olan ve olmayan çocuklarda M hücre, dendritik hücre ve sıkı bağlantı moleküllerinden triselülinin incelenmesinin altında yatan rasyonel bu potansiyel bilgidir.

M hücreleri ince yapısı ile immuno ve lektin histokimyasal özellikleri türe ve yerleşim yerlerine göre farklılık göstermektedir.(37) Bizim çalışmamızda insan adenoid dokusunda M hücrenin immünohistokimyasal boyanması için anti-CK20 ve anti class 2 beta tubulin antikoru kullanıldı ve kısa mikrovillili ve ceb benzeri yapılardaki lenfositce sarılmış M hücrelerinde CK20 bağımlı gold partikülleri direk ışık mikroskopisi ile saptandı. Epitel hücrelerinin aralarında bulunan yuvarlak hücrelerin yakın komşuluğunda Sitokeratin 20 (CK20+) ve class 2 beta tubulin (+) hücreler M hücreleri olarak değerlendirildi. Epitel hücreleri aralarında X 400 büyütme ile pozitif boyanan hücrelerin 6-10 oranında oldukları izlendi. Çalışma bulgularımız atopik çocuklarda M hücrenin epitelde daha fazla sayıda olduğuna işaret etmektedir. M hücrenin antijen sunumunda dendritik hücre ile ilişkisi düşünülünce atopi gelişimde rolü olabileceği düşünüldü. Yüksek geçirgenliği olan bu hücrenin allerjenin bütün olarak sunumuna neden olarak allerjenitesinin korunmasına neden olabileceği düşünüldü. Bu da dendritik hücre tarafından T lenfosit adaptif yanıtını Th2 yönünde polarizasyonuna neden olabilir.

Dendritik hücrelerin ana morfolojik görünümleri hücre yüzeyinden dışarı doğru çok miktarda membran uzantılarının varlığıdır. Ancak bunun yanında antijeni işleme tabi tutma fonksiyonlarını yapabilmek için endosom, lisosom ve epidermisdeki langerhans hücrelerinin Birbeck granülleri gibi bol miktarda intrasellüler yapıları da mevcuttur.(40). Fonksiyonları arasında a-Antijen sunumu ve T lenfosit aktivasyonu, b-İmmün toleransın oluşumu ve devamı, c-özellikle folliküler DH'de olmak üzere B lenfositler üzerinden humoral (bellek) immünitinin oluşturulması. (41) Mukoza yüzeylerinden vücuda giren alerjenler lokla antijen sunan hücreler (APC:antigen presenting cell) tarafından alınıp işlenir ve Th hücrelerine sunulur. Th hücreleri Th2 şeklinde farklılaşır ve saldıkları sitokinlerle B hücrelerinin proliferasyonunu uyarır;

böylelikle özgül IgE antikoru üretilir. Üretilen özgül IgE mast hücreleri ve bazofillerin yüzeylerindeki reseptörlerine (FcRI) kolaylıkla bağlanarak bu hücrelerin duyarılılaşmasını sağlar. Alerjen tekrar vücuda girdiğinde duyarılılaşmış mast hücreleri üzerindeki özgül Ig E antikorlarına köprü oluşturacak şekilde bağlanır. Dendritik hücrelerin dahil olduğu lenfoepitelyal dokunun rolü net bilinmemekle beraber M hücreleri ile taşınan antijenleri CD4 T hücrelerine sunan hücreler olarak kabul edilmiştir. (42-43) İnsan adenoid epitelyum hücrelerindeki tight junction ve dendritik hücrelerin bariyerdeki birlikteliği dendritik hücrelerin izole edildiği insan adenoid hücre kültürleri ile karşılaştırılması önerilir (44) Bizim çalışmamızda dendritik hücrenin boyanması için anti-CD1a antikoru kullanıldı. Atopik ve nonatopik grup arasında sayısal farklılık saptanmadı. Bu daha önceki çalışmalarla da uyumlu bir sonuçtur. Bilinmektedir ki allerjik hastalarda dokudaki dendritik hücre sayısı değil fonksiyonları farklılık göstermektedir. Antijen sunumu sırasında dendritik hücrenin salgıladığı sitokinler Th2 polarizasyonuna neden olmaktadır.

Triselülün triselüller sıkı bağ için bulunan ilk belirteçtir. Triselüller sıkı bağlar dendritik hücreler için belki de en iyi penetrasyon noktasıdır. (46) Ancak dendritik hücrelerin epitele penetrasyonu ve regülasyonunu daha iyi anlamamız için triselülün üzerine ileri çalışmalar gerekmektedir.

Triselülün üst solunum yolu mukoza bariyeri için çok önemlidir fakat bu proteinle ilgili çok az çalışma mevcuttur. Ancak inflamatuvar hücrelerin transselüller alandaki migrasyonunda triselülün proteininin hücre hedeflerinden biri olduğu düşünülmektedir. (47) Epitel hücrelerindeki triselülün, çeşitli virüs antijenlerin geçişinin kontrolünün yanında ilaç etki mekanizması için de hayati rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarımız atopik ve noatopik çocukların triselülün düzeyleri arasında istatistiksel fark belirlememiş olsa da rakamsal değerlendirmede belirgin fark vardır. Triselülün düzeylerinin rakamsal olarak atopik çocuklarda daha düşük olma eğilimi göstermesi atopi gelişiminde sıkı bağlantı geçirgenliğinin artışına dikkat çekebilir. Bu veri çalışma sonuçlarımızdan biri olan atopide artmış M hücre miktarı ile birleştirilince atopi varlığının epitel geçirgenliğinde artış ile ilişkisine işaret etmektedir. Bu veriler epitel geçirgenliğinin başlangıç noktası mı yoksa ortaya çıkan allerjik inflamasyona sekonder mi olduğu konusunda net bilgi vermemektedir. Ancak antijen sunumunda önemli olan M hücrenin de sıkı bağlantılardaki azalmaya eşlik etmesi atopi patogenezindeki önceliği epitele doğru kaydırmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli iki limitasyonu atopi sıklığının beklenenden düşük bulunması sonucunda gruplardan birinin sayısının düşük kalmasıdır. Bu durum istatistiksel analiz sonuçlarındaki gücü düşürmüştür ve özellikle triselülin H-skorlarımızda olduğu gibi rakamsal olarak anlamlı farklılık bulunsa da gruplar arası istatistiksel analizde anlamlı fark bulmamamıza neden olmuş olabilir. Bu nedenle tartışmada bu duruma değinildi. Bir diğer önemli limitasyon H-skorun semi kantitatif değerlendirme olmasıdır. Burada önyargının engellenmesi için değerlendirmeyi yapan histoloğun allerjen deri prik testi sonuçlarına kör olarak değerlendirme yapması sağlanmıştır.

Sonuç olarak, antijen sunumunda rol oynayan ve geçirgenliği yüksek olan M hücrenin atopisi olan çocukların adenoid dokusunda artmış olması allerjenin antijenitesi yüksek olarak ve ayrıntılı işlenmeden sunulmasının atopi gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu hücrenin ileride potansiyel tedavilerde rolü incelenmelidir. Bunun yanında triselülin düzeylerinin de atopik çocuklarda düşük düzeylerde olma eğilimi göstermesi epitel bariyerindeki fonksiyonel defektlerin allerji gelişiminde yaşamsal önemine vurgu yapmaktadır. Dendritik hücre ise sayısal olarak atopik ve nonatopik gruplar arasında fark göstermemektedir.



## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 60 çocuğun üçünde (%5) allerjen deri prik testi pozitif saptandı. Atopik çocuklarda medyan yaş 8 iken nonatopik çocuklarda 6 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.93$ ). Atopik grubun %59.6'sı nonatopik grubun % 66.7'si erkekti. ( $p=0.81$ )
2. Çalışma grubunda öyküde allerjik hastalık varlığı incelendiğinde deri prik testi ile atopik bulunan çocukların ikisinde astım, birinde allerjik rinit öyküsü vardı. Nonatopik çocukların %68.4'ü allerjik hastalık öyküsü belirtmedi. ( $p=0.02$ )
3. Atopisi olan çocukların tümünde ailede allerjik hastalık öyküsü vardı ancak nonatopik çocukların %71.9'unda ailede allerjik hastalık olmadığı belirtildi ( $p=0.003$ )
4. Çalışma grubunda en sık adenoidektomi endikasyonu üst solunum yolu obstrüksiyonu idi (%63.3). Diğer endikasyonun yineleyen enfeksiyonlar olduğu görüldü. (%36.7).
5. Epitel hücrelerinin aralarında bulunan yuvarlak hücrelerin yakın komşuluğunda Sitokeratin 20 (CK20+) ve class 2 beta tubulin (+) hücreler M hücreleri olarak değerlendirildi. Epitel hücreleri aralarında X 400 büyütme ile pozitif boyanan hücrelerin 6-10 oranında oldukları izlendi.
6. Atopik ve nonatopik gruplar arasında CK20 H-skoru karşılaştırmasında atopik grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü. ( $p=0.04$ )
7. M hücre belirteci olan beta tubulin in de atopik grupta nonatopik gruba göre anlamlı yüksek olduğu belirlendi. (medyan H-skorlar sırasıyla 15 ve 6,  $p=0.03$ )
8. Dendritik hücre belirteci olarak immünohistokimyasal semikantifikasyonu incelenen CD1a'nın atopik ve nonatopik grupta sırasıyla medyan değerlerinin 12 ve 8 olduğu belirlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.53$ )
9. Triselülin H-skoru açısından incelendiğinde nonatopik grupta medyan skor 36 iken atopik grupta 20 idi ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=0.23$ )

## 7. ÖZET

Adenoid dokunun lenfoepiteli gelişmiş tight junctionları nedeni ile antijenler için iyi bir bariyer oluşturmaktadır. Adenoid doku nazofarenks ilişkili lenforetiküler doku (NALT) epitelyel bariyer fonksiyonu nedeni ile antijenden korunmada önemli olmanın yanında; M hücre ve dendritik hücrelerin antijen örnekleme aracılığı ile havayolu mukozasının bağışıklık yanıtında kritik rol oynamaktadır. M hücrelerin antijen absorpsiyonu, dendritik hücrelerin ise antijen örnekleme ve sunma işlevleri vardır. Bunun yanında CK20+ M hücrelerin sıkı bağ proteinlerine benzer proteinleri de bulunmaktadır.

Epitel bariyer oluşumunda kilit yapı olan sıkı bağlar hem epitel hücreleri arasında hem de epitel hücreleri ile M hücre ve dendritik hücreler arasında görülür. Böylece M hücre ve dendritik hücre epitel bariyer bütünlüğü bozulmadan lümen antijen örnekleme gerçekleştirebilmektedir. Bu yapının astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklarda bozulduğu, epitel bariyer geçirgenliğinin arttığı, alerjen ve iritanların hava yollarında bazal tabakaya daha kolay ulaştığı gösterilmiştir.

Trisellülin trisellüller sıkı bağ için bulunan ilk belirteçtir. Trisellüler sıkı bağlar dendritik hücreler için belki de en iyi penetrasyon noktasıdır. Ancak dendritik hücrelerin epitele penetrasyonu ve regülasyonunu daha iyi anlamamız için trisellülin üzerine ileri çalışmalar gerekmektedir. Adenoid epitelindeki TSLP (timik stromal lenfopoetin), dendritik hücrelerin aktivitesini etkileyerek inflamatuvar hastalıkların oluşumunda kilit rol oynamaktadır.

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Biriminde adenoidektomi olan 80 çocuk alınacaktır. Adenoidektomi sırasında elde olunan adenoid dokudan histolojik örneklem yapılacak ve yaklaşık 1mm<sup>3</sup> parça %10'luk formoline alınıp immunohistokimyasal yöntem ve ışık mikroskobisi kullanılarak M hücre, dendritik hücre ve tight junction proteinleri boyanacaktır. Tüm çocuklara deri prik testi yapılarak alerjik olan ve olmayanlar arasında epitelyum bariyer ve bu bariyerle M hücre ve dendritik hücrenin ilişkisi incelenecektir. M hücrenin immunohistokimyasal boyanması için anti-CK20 ve anti class 2 beta tubulin antikoru, dendritik hücrenin boyanması için anti-CD1a ve anti-TSLP antikoru kullanılacaktır. Bu iki hücrenin trisellülin ile ilişkisinin gösterilmesi için Anti-Trisellülin antikoru ile epitel sıkı bağlarının gösterilmesine çalışılmıştır.

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

The lymphoepithelium of adenoids has well-developed tight junctions that play an important role in the barrier function. Adenoid tissue nasopharyngeal lymphoreticular tissue (NALT) plays a critical role in immun response of the airway mucosa via antigen sampling by M and dendritic cells, as well as protection against antigens. M cells (membranous or microfold cells) are specialized for antigen uptake, and form a continuous barrier against a wide variety of exogenous antigens; dendritic cells take up transported antigens via M cells and present antigens for CD4+ T cells. also CK 20 + M cells remains proteins like tight junctions members.

Tight junction molecules are expressed in both M cells and dendritik cells as well as epithelial cells, and various antigens may be sampled, transported, and released to lymphocytes through these cells while the integrity of the epithelial barrier is maintained. The destruction of this barrier structure in allergic inflammatory diseases such as asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis may be associated with increase in permeability of allergens and various antigens.

Tricellulin was the first marker of the tricellular tight junction identified in epithelial cells The tricellular tight junction may be a good penetration point for dendritic cells into the epithelium . Thus, further study of tricellulin may be important to understand the regulation of the penetration of dendritic cells into the epithelium. TSLP derived from the adenoid epithelium may affect the activity of dendritic cells in the epithelium and play a key role in inflammatory diseases.

60 children undergoing adenoidectomy in Celal Bayar University, Department of Otorhinolaryngology, will be included in the study. Approximate 1mm<sup>3</sup> portion of adenoids in %10 solution of formaldehyde in water obtain after adenotonsillectomy, immunohistochemistry colour and ligh microscop will use for determine M cells, tight junction and dendritic cells proteins. Skin prick test will be performed in all children to identify the relationship between status of atopy and epithelial barrier, M cells, dendritic cells .Anti CK 20 and anti class 2 beta tubulin antibodies will be used for histological staining of M cells; similiary anti TSLP antibody and anti CD10 antibody will be used to stain for dendritic cells. Anti tricellulin antibody and tight junctions used to determine the relationship between these two cells and tricellulin.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- MH Ross, W Pawlina. Histology a Text and Atlas, 6th Edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins, London, 2011.
- 2- TS Leeson, CR Leeson, AA Paparo. Text and Atlas of Histology, 6th Edition. WB Saunders Company, Tokyo, 1988.
- 3- A Stevens, J Lowe. Human Histology, 2th Edition. Mosby, Newyork, 1997.
- 4- WM Copenhaver, DE Kelly, RL Wood. Bailey's Textbook of Histology, 17th Edition. Williams&Wilkins, London, 1979.
- 5- DH Cormack. Ham's Histology, 9th Edition. JB Lippincott Company, Sydney, 1987.
- 6- W Bloom, DW Fawcett. A Textbook of Histology, 9th Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1962.
- 7- AL Kierszenbaum, LL Tres. Histology and Cell Biology: an Introduction to Pathology, 3th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007.
- 8- LP Gartner, JL Hiatt. Color Textbook of Histology, 3th Editon. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007.
- 9- LC Junqueira, J Carneiro. Basic Histology Text&Atlas, 10th Edition. McGrawHill Companies, Chicago, 2003
10. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. Int Arch Allergy Immunol 2000;122:8-19.
11. Rosenfeld RM. Pilot study of outcomes in pediatric rhinosinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121:729-36
12. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67:69-76
13. Hanson LA. Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1961;18:241-67

14. Rosenfeld RM: Pilot study of outcomes in pediatric rhinosinusitis, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:729.
15. Neutra MR, 1999 M cells in antigen sampling in mucosal tissues Curr Top Microbiol Immunol, 236:17-32
16. Landsverk T, Trevella W, Nicander L., 1990. Transfer of carbonic anhydrase-positive particles from the follicle-associated epithelium to lymphocytes of Payer's patches in foetal sheep and lambs. Cell Tissue Res., 261:239-247
17. Neutra MR, Mantis NJ, Frey A, Giannasca PJ, 1999. The composition and function of M cell apical membranes: Implication for microbial pathogenesis. Semin Immunol., 11:171-181.
18. Noriko Ogasawara Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human Adenoids Acta Oto-Laryngologica, 2011; 131: 116–123
19. Yılmaz T, Yılmaz G. Tonsillektomi ve Adenoidektomi. Akyol U. Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. 171.
20. Richtsmeier WJ, Shikari AM: The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. In Otolaryngology Clinics North Am. Philadelphia: WB Saunders;1987.
21. Ogra PL: Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody responses to poliovirus, N Engl J Med 1971;284:59.
22. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. Anat Embryol (Berl). 2001 ;204:367-73.
23. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. Otolaryngol Clin North Am. 1987;20:219-28.
24. Fokkens WJ, Vinke JG, De Jong SS, et.al. Differences in cellular infiltrates in the adenoid of allergic children compared with age- and gender-matched controls. Clin Exp Allergy. 1998;28:187-95

25. Zakrzewska A, Kobos J, Gryczyńska D. Evaluation of CD25, CD152, Fas-ligand expression in the adenoids of allergic and non-allergic children: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 ;67:205-8.
26. Griffin JL, Ramadan HH, Adham RE. Prevalence of IgE-mediated hypersensitivity in children with adenotonsillar disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*1994;120:150-3
27. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005 ; 186–190.
28. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America*, 1999; 83 : 75-84.
29. Özşahinoğlu C, Soylu L, Seçinti E. *Pratik Pediatrik Otolaringoloji*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1993
30. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1*, 2 nd Ed., New York: Lippincott- Raven Press, 1998 ; 1221-1235.
31. Gates CA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl 16)* ,1994; 5 : 54–58.
32. Deutsch ES. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatric Clinics of North America* 1996 ;43 : 1319- 1338,.
33. Van Kempen MJ, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:8–19.
34. Holgate ST. Epitheliumdysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1233–46.
35. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1279–84.
36. Gumbiner BM. Breaking through the tight junction barrier.*J Cell Biol* 1993;123:1631–3.

37. Madara JL, Bye WA, Trier JS (1984) Structural features of andcholesterol distribution in M-cell membranes in guinea pig, rat, and mouse Peyer's patches. *Gastroenterology* 87:1091–1103
38. Expression of tight junction proteins in epithelium includin Ck20-positive M-like cells of human adenoids in vivo and in vitro *J Mol Hist* (2008) 39:265–273
39. Gebert A (1997) The role of M cells in the protection of mucosal membranes. *Histochem Cell Biol* 108:455–470
40. Rescigno M, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells at the end of the millennium. *Immunol Cell Biol.* 1999 Oct;77(5):404-10
41. They C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2001 Feb;13(1):45-51
42. Steinman RM, Pack M, Inaba K. Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs. *Immunol Rev* 1997;156: 25–37.
43. Yamanaka T, Helgeland L, Farstad IN, Fukushima H, Midtvedt T, Brandtzaeg P. Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle-associated epithelium of Peyer's patches. *J Immunol* 2003; 170:816–22.
44. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361–7.
45. Takano K, Kojima T, Go M, Murata M, Ichimiya S, Himi T, et al. HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem* 2005;53:611–19.
46. Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol* 2005;171:939–45.
47. Mariano C., Silva S.L., Pereira P., Fernandes A., Brites D. and Brito M.A. (2011). Evidence of tricellulin expression by immune cells, particularly microglia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 409, 799-802.

48. Kondoh A., Takano K., Kojima T., Ohkuni T., Kamekura R., Ogasawara N., Go M., Sawada N. and Himi T. (2011). Altered expression of claudin-1, claudin-7, and tricellulin regardless of human papilloma virus infection in human tonsillar squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 131, 861-868.
49. S.R. Nimmagadda, R. Evans, Allergy: etiology and epidemiology, *Pediatr. Rev.* 20 (1999) 111—115.
50. B. Zimmerman, S. Forsythe, Diagnosis of allergy in different age groups of children: use of mixed allergen RAST discs, Phadiatop and Paediatric Mix, *Clin. Allergy* 8 (1988) 581—587.



## 10.EKLER

### HASTA İZLEM FORMU

Hasta Adı : .....  
Hasta Numarası : .....  
Yaşı : .....  
Cinsiyeti : .....  
Adenoidektomi Endikasyonu : .....

0. Obstruktif Nedenler

1. Enfeksiyon

2. Malignite

Ailede Alerji Öyküsü:

0. Yok

1. Anne

2. Baba

3. Kardeş

4. 2. derece akrabalarında

Alerjik Hastalıklar için Kişisel Özellikleri:

0. Yok

1. Astım

2. Alerjik Rinit

3. Alerjik Konjonktivit

4. Ürtiker

5. Besin Alerjisi

6. İlaç Alerjisi

SPT(Skin Prick Test)

1. Negatif

2. Pozitif

SPT Pozitif Allerjenler:

1. grass

2. olea

3. mite

4. mold

5. hayvan epiteli

6. çoklu