



Hipertrofik ve atrofik tonsillerde vasküler yapıların histopatolojik olarak incelenmesi

Histopathological analysis of vascular structures in hypertrophic and atrophic tonsils

Hande Ezerarslan¹, Mustafa Mert Başaran¹, Egemen Akıncıoğlu², Güçlü Kaan Beriat¹, Sefa Kaya¹

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada tıkayıcı tonsil hipertrofisi veya kronik tonsilit nedeniyle tonsillektomi yapılan hastaların tonsil spesimenleri histolojik olarak incelendi ve özellikle vasküler yapılarda histolojik açıdan farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Kronik tonsilit nedeniyle ameliyat edilen 36 hasta (20 erkek, 16 kız; ort. yaş 14.7±8.4 yıl; dağılım 5-28 yıl) ve üst solunum yolu tıkanıklığına neden olan tonsil hipertrofisi nedeniyle ameliyat edilen 28 hasta (11 erkek, 17 kız; ort. yaş 13.6±7.2 yıl; dağılım 3-29 yıl) olmak üzere toplam 64 hasta ve 128 tonsil dokusu çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesinde hastaların tonsil boyutları Brodsky sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Ameliyat sırasında tonsil yüzeyinde dilate damar varlığı, gerektiyse suturasyon sayısı ve yeri, hemoraji miktarı, ameliyat süreleri ve çıkarılan tonsil spesimenlerinin volümü kaydedildi. Tonsillektomi spesimenleri hematoxilen eosin ile boyandı. Tonsil dokusu yüzey epiteli, stroma, kriptler ve vasküler yapılar değerlendirildi.

Bulgular: Tıkayıcı tonsil hipertrofisi olan hastaların tonsillektomi materyalinin volümü anlamlı şekilde arttı ($p<0.05$). Ayrıca, damar sayısı hipertrofik tonsillerde anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Ancak arteriyel endotel duvar kalınlaşması ve ameliyat sırası hemoraji miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Hipertrofik tonsillerde vasküler yapıların sayısı kronik tonsilit grubuna göre daha fazlaydı ve vasküler yapılar sıklıkla interfoliküler alanda yoğunlaştı.

Anahtar sözcükler: Kronik tonsilit; histopatoloji; hipertrofi; palatine tonsil.

Objectives: This study aims to histologically analyze the tonsil specimens of patients who were performed tonsillectomy due to obstructive tonsillar hypertrophy or chronic tonsillitis, and investigate the presence of any histological differences particularly in vascular structures.

Patients and Methods: A total of 64 patients including 36 patients (20 males, 16 females; mean age 14.7±8.4 years; range 5 to 28 years) who were operated due to chronic tonsillitis, 28 patients (11 males, 17 females; mean age 13.6±7.2 years; range 3 to 29 years) who were operated due to tonsillar hypertrophy which causes upper airway obstruction, and 128 tonsil tissues were included. Patients' tonsil sizes were graded preoperatively according to Brodsky classification. Presence of any dilated artery on tonsil surface, number of suturations and their locations (if required), amount of hemorrhage, durations of operations, and volumes of excised tonsil specimens were recorded perioperatively. Tonsillectomy specimens were stained with hematoxilen eosine. Tonsil tissue surface epithelium, stroma, crypta, and vascular structures were evaluated.

Results: Volume of tonsillectomy materials of patients with obstructive tonsillar hypertrophy significantly increased ($p<0.05$). Also, the number of arteries was significantly higher in hypertrophic tonsils ($p<0.05$). However, no statistically significant difference was detected between the two groups in terms of arterial endothelial wall thickness and amount of perioperative hemorrhage.

Conclusion: Number of vascular structures in hypertrophic tonsils was higher compared to the chronic tonsillitis group, and vascular structures often concentrated in the interfollicular area.

Keywords: Chronic tonsillitis; histopathology; hypertrophy; palatine tonsil.

Geliş tarihi: 19 Eylül 2014 Kabul tarihi: 26 Ekim 2014

İletişim adresi: Dr. Mustafa Mert Başaran. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 06520 Balgat, Ankara, Türkiye. Tel: 0555 - 657 25 50 e-posta: mbasaran88@gmail.com

© 2014 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

Palatin tonsiller bir çift oval lenfoid doku toplulukları olup palatoglossal ve palatofarengeal katlantılar arasında yerleşiktir. Mukozal lenfoid dokunun (mucosa associated lymphoid tissue - MALT) bir parçası olan Waldeyer halkasının en önemli lenfoid organlarını oluşturur.^[1] Kronik tonsilit ve tıkaçıcı tonsil hipertrofileri günümüzde tonsillektominin en yaygın endikasyonlarını oluşturur. Bu klinik durumların patogenezi açıklanacak çeşitli hipotezler vardır, ancak henüz kesin bir neden üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır.^[2,3] Palatin tonsillerin serbest yüzeyleri ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu epitel derinlere doğru inerek 10-20 adet primer kriptaları ve bunların epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak sekonder kriptaları meydana getirir. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü kas dokusundan fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parankiması yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşur ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilir. Foliküller germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın veya birleşmiş olarak bulunabilirler.^[1,4] Atrofik tonsiller ön ve arka plikalarla örtülü kalır. Hipertrofik tonsiller orta hatta farenks boşluğuna doğru kabartı yaparlar.^[1] Epitel kriptaları sarıdıkları lenfoid doku tabakalarıyla kapsülden invajine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılır. Bu bağ dokusunda daima, farklı büyüklükte çok sayıda lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur.^[5] Kronik tonsilit olan hastalarda mast hücrelerinde artış olduğu bildirilmiştir.^[6]

Palatin tonsiller hem eksternal hem de internal karotis arterden dallar alır. Tonsilin kanlanmasını sağlayan beş ana arterdir. Bir organizmada bu kadar çok sayıda arterden beslenen bir başka organ bulunmamaktadır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda tonsil dokusunun vasküler açıdan histopatolojik incelenmesi de oldukça değerlidir. Tonsil fizyolojisi ve histopatolojisi hakkında pek çok çalışma yapılmışsa da atrofik ve hipertrofik tonsillerdeki vasküler yapıların özellikleri ile ilgili ayrıntılı çalışmalara pek rastlanmamıştır.

Bu çalışmada hipertrofik tıkaçıcı veya kronik tonsilit nedeniyle tonsillektomi yapılan hastalarda tonsil spesimenlerinde özellikle vasküler yapıların durumu histolojik olarak incelenmiş ve böylelikle oluşan hastalıkların fizyopatolojisi ve olası komplikasyonların nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi amaçlanmıştır.

dağılım 5-28 yıl) ve üst solunum yolu tıkanıklığına neden olan tonsil hipertrofisi nedeniyle ameliyat edilen 28 hasta (grup 2; 11 erkek 17 kadın; 13.6±7.18 yıl; dağılım 3-29 yıl) olmak üzere toplam 64 hasta ve bu hastalardan alınan 128 tonsil spesimeni dahil edildi.

Kronik tonsilit olan hasta grubuna, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları uzmanı tarafından tanısı konulmuş olan ve son üç yıl içerisinde her bir yılda en az üç, son iki yıl içerisinde her bir yılda en az beş, ve son bir yılda en az yedi kez tonsilit atağı geçiren hastalar dahil edildi. Tıkaçıcı tonsil hipertrofisi grubuna ise ağzı açık uyuma, horlama ve tanıklı apnesi bulunan ve muayenesinde Brodsky sınıflamasına göre evre 3 ve 4 hipertrofi tespit edilen hastalar dahil edildi. Biyopsi amacıyla tonsillektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tonsil boyutları ameliyat öncesi Brodsky sınıflandırmasına göre derecelendirildi ve ameliyat sırasında eksize edilen tonsillerinin volümleri ölçüldü. Ameliyat sırası tonsil yüzeyinde vaskülarizasyon varlığı, ligasyon gerekliliği -ligasyon yapılmışsa yeri- ve kanama miktarı kaydedildi.

Tonsil spesimenleri %10'luk formaldehit solüsyonunda korunarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Tonsil dokusundan üst ve alt kutuplarından ve orta bölümünden kesitler alınarak Hematoksilin-eosin ile boyandı. Spesimen; yüzey epiteli, stroma, kriptler ve vasküler yapılar yönünden değerlendirildi. Yüzey epitelyum, kript epitelinde ve stromada lenfosit (vakuollü veya küme oluşturmuş), nötrofil ve plazma hücre varlığı, kripte papillomatöz yapılar, stromada damar sayısı, yoğunluğu, damarların doku içindeki yerleşim yeri, damar endotelinde kalınlaşma ve vasküler dilatasyon varlığı açısından incelendi.

Elde edilen veriler PASW Statistics 18.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programına aktarıldı ve analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile verilerin dağılımının normal olup olmadığı tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırma amacıyla verilere t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler için değerlendirilmeler ki-kare analizi ile yapıldı.

Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınmış (Tarih: 01.06.2009; Karar No: 08060) ve hastalar veya hastalar küçük ise velileri yapılacak tedavi konusunda bilgilendirilmiş ve kendilerinden bilgilendirilmiş yazılı hasta onamı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Grup 2'de yer alan hastaların tonsillerinin boyutu Brodsky sınıflandırmasına göre grup 1'deki hastalara göre daha büyüktü (p<0.001). Tonsil dokusunun ameliyat

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya kronik tonsilit nedeniyle ameliyat edilen 36 hasta (grup 1; 16 kadın 20 erkek; ort. yaş 14.7±8.35;

Tablo 1 Spesimenlerin histopatolojik özellikleri					
	Rekürren tonsilit (atrofik görünümü)		Hipertrofik tonsilit		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yüzey epitelinde yoğun miktarda lenfosit varlığı	33	90.9	28	92.9	0.58
Yüzey epitelinde nötrofil varlığı	33	31.3	28	17.9	0.19
Stromada nötrofil varlığı	33	18.2	28	10.7	0.32
Stromada plazma hücresi varlığı	33	21.2	28	21.4	0.61
Kriptalarda papiller yapı varlığı	33	33.3	28	53.6	0.09

sırasında ölçülen volümü de grup 2'de grup 1'e göre daha büyüktü (grup 1: 4.25 ± 1.67 ; grup 2: 5.96 ± 2.05 , $p=0.043$). Ameliyat sırası hemoraji miktarları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Üç hastanın patoloji preparatları incelemeye uygun bulunmadığından değerlendirme dışında bırakıldı. İncelemeye alınan spesimenlerin histopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

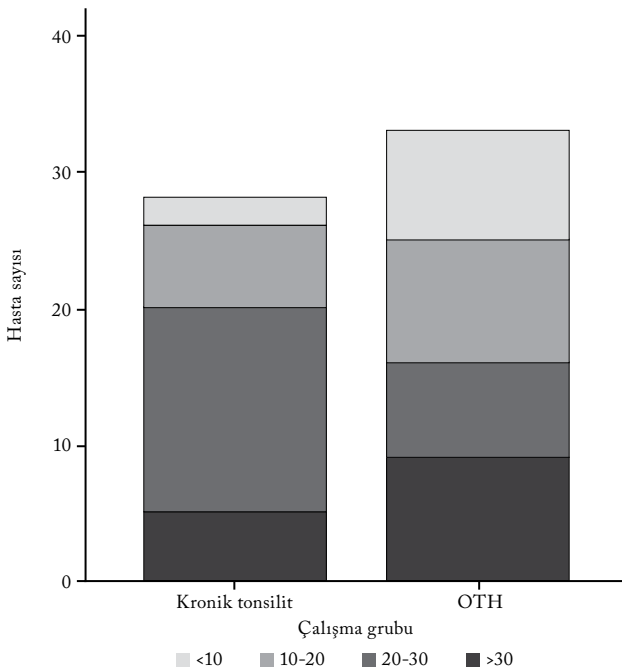
Vasküler yapılar değerlendirildiğinde ise damar sayısı grup 2'de anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.047$) (Şekil 1). Grup 1'deki hastaların %15.2'sinde, grup 2'deki hastaların ise %7.1'inde damar endotelinde kalınlaşma saptandı. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 2). İki hastada akti-

nomiş tespit edilirken kemik veya kıkırdak yapıları ve metaplazi hiçbir hastada görülmedi.

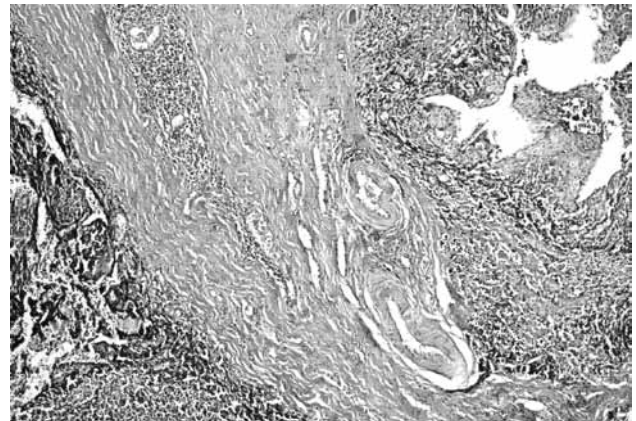
TARTIŞMA

Palatin tonsil oval biçimde olup, ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Büyüklüğü kişiye ve yaşa göre farklılık gösterir. İlk 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye olup pubertede en büyük hacmine ulaşır. Sonra yaş ilerledikçe yavaşça küçülmeye başlar.^[1] Yaşın ilerlemesiyle birlikte tonsillerde atrofik değişiklikler ortaya çıkar. Tonsilin dejenerasyonu ileri yaşlarda genellikle tonsilin alt yarısından başlar.^[1] Tonsil parankim alanının, lenfoid foliküllerin, lenfoid infiltrasyonunu yaşla azaldığı; fibröz alanın yaş ilerledikçe giderek arttığı bilinmektedir.^[7]

Hipertrofi; büyümüş tonsil içinde lenfoid foliküllerin (B hücrelerin) ekspansiyonudur.^[8] Hiperplazi ise dokuda normal hücre sayısının aşırı artımı ile doku ve organın büyümesidir.^[9] Koch ve Brodsky'nin yaptığı bir çalışmada oluşan immün veya hiperplastik yanıtın hastalıklı tonsil lenfositlerinin dominant bakteri ön aktivite kazanabilmesi sonucu olabileceği ileri sürülmüştür.^[10] Çalışmamızda dahil edilen tonsil spesimenlerinde lenfosit sayısı



Şekil 1. İki grup arasında damar sayılarının dağılımı ($p=0.047$). OTH: Obstrüktif tonsil hipertrofisi.



Şekil 2. Stromada damarlarda endotelial hiperplazi (H-E x 100).

hipertrofik tıkaçıcı tonsil grubunda daha fazla görüldü; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum tonsil spesimen sayısının azlığı ile ve immünohistokimyasal çalışmanın yapılamaması ile ilişkilendirildi.

Tonsil hipertrofisi enflamatuvar değişiklikleri takip ettiği zaman, büyüklük artışı, özellikle tonsil stromasındaki konnektif dokuda ve tonsil kriptlerinde, hücresel debris ve depozitlerin kriptleri tıkaşması sonucunda olmaktadır. Gorfien ve ark.^[11] tıkaçıcı tonsil hipertrofisi olan hastalarda tonsil boyutunun büyüdüğünü morfolometrik olarak da göstermişlerdir. Hipertrofik tonsillerde diğer tonsil yapılarına göre kriptaların derinliğinde daha fazla sayıda tübüler yapıya rastlanmıştır. Surjan ve ark.,^[12] Favre ve ark.^[13] ve Brodsky ve ark.nın^[14] yaptıkları çalışmalarda tonsil boyutunu reküren tonsilit ve tıkaçıcı tonsil hipertrofisi tablosunda karşılaştırarak, tonsil hipertrofinde tonsillerin istatistiksel olarak anlamlı büyük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tonsil dokusunun tıkaçıcı tonsil hipertrofisi olan hastalarda daha büyük olduğu görüldü.

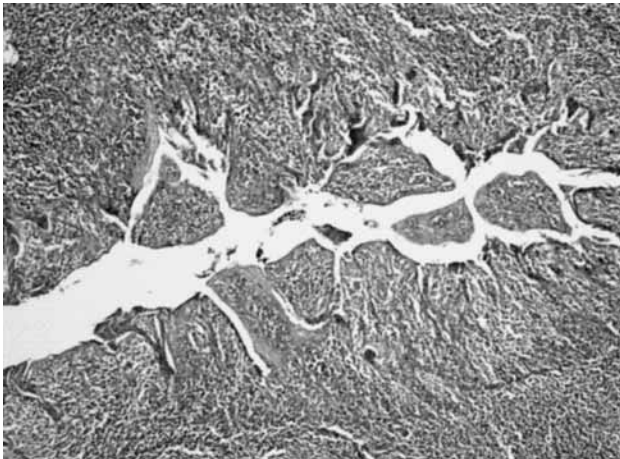
Tonsil yüzeyi stratifiye yassı epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak, oval, yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup fossula tonsillaris veya kripta tonsillaris adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Kriptalar genellikle tübüler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanır. Bu çalışmada benzer şekilde hipertrofik tonsillerde diğer tonsil yapılarına göre kriptaların derinliğinde daha fazla sayıda tübüler yapıya rastlandı (Şekil 3).

Tonsil dokusu yabancı materyallerin direkt lenfoid hücrelerle karşılaşması için uygun bir yapıya sahiptir.^[15] Tonsiller histolojik olarak; kript epitel, paralel yerleşim gösteren büyük oranda B lenfositlerden oluşan foliküller germinal merkez, bunları çevreleyen taç

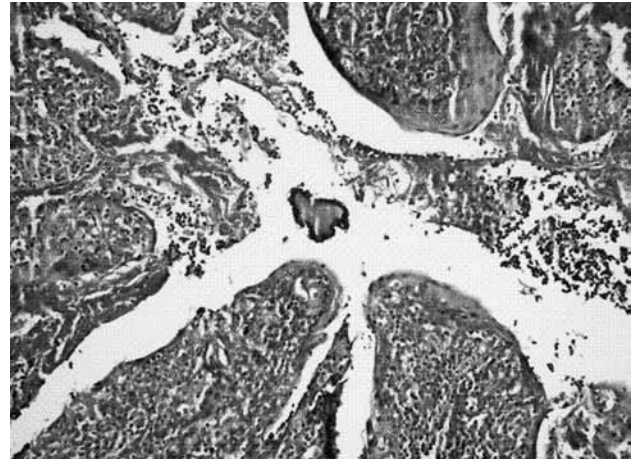
şeklinde “mantle zone” ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgelerden oluşur. B lenfositlerin germinal merkezlerdeki üretimi tonsil dokusunun en önemli fonksiyonlarından biridir.^[1] Bu görevlerinden dolayı tonsil dokusu sekonder lenfoid organlar grubunda yer alır. İntratonisiller savunma mekanizmaları zayıf savunma sinyallerini elimine eder. Yüksek konsantrasyondaki antijenler germinal merkezlerde bulunan B lenfosit çoğalmasına, düşük antijen dozları ise lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmelerine yol açar.^[15] Cvetkovic ve ark.nın^[16] 2009 yılında yaptıkları çalışmada reküren tonsilit olgularında yüzey epitelinde lenfosit infiltrasyonu, atrofi, fibrozis ve plazma hücreleri yaygın görülmüş; hipertrofik tonsil olgularında ise germinal merkez sayısında ve lenfoid foliküllerde genişleme gözlenmiştir.

Aktinomiçes israelli; ağız ve tonsillerin tipik homojen, eozinofilik, perifere doğru ışınal tarzda uzanan yapısı olan sık karşılaşılan bir saprofitir.^[17] Janega ve ark.^[18] ile Bhargava ve ark.nın^[19] çalışmalarında Aktinomiçes israelli ile tonsil hipertrofisi ilişkili olarak değerlendirilmekle beraber Toh ve ark.nın^[20] yaptıkları çalışmada karşıt görüşler de bildirilmiştir. Çalışmamızda iki hastada preparatların histopatolojik incelemesinde rastlantısal olarak aktinomiçes izlendi (Şekil 4).

Tonsilin dış yan yüzünde yanda tonsile sıkıca yapışık yoğun elastik liflerden yapılmış kapsül bulunur. Kapsül farengobaziler fasya tarafından oluşturulur. Tonsil kapsülü tonsil çevresi ve parenkimine doğru trabeküller gönderir. Bu trabeküllerde kan damarları, sinirler ve efferent lenfatikler bulunur.^[1] Palatin tonsil damarları tonsil parenkimine kapsülden uzanan septalar boyunca dağılır. Küçük arteriyoller ekstranodüler lenf dokusu çevresindedirler. Parenkimde interfoliküler, perinodüler, subepitelyal arteriyollere ayrılırlar. Bu arteriyollerden kan direkt veya arteriyovenöz kapiller pleksustan postkapiller venlere boşalır. İnterfoliküler parenkim arteriyolleri



Şekil 3. Kript epitelinde papiller hiperplazi (H-E x 100).



Şekil 4. Actinomyces (H-E x 200).

perinodüler dallar verir. Arteriyel kapillerler, intranodüler arteriyel kapiller ağ yaparlar. Bunlar perinodal postkapiller venlerle bağlantı kurarlar. Subepitelyal kapillerlerle birleşirler. Septa ve kapsüldeki arterler kalın duvarlı ve dar lümenlidir. İntima kalındır.^[1]

Çalışmamızda vasküler yapıların sıklıkla interfoliküller alanda yoğunlaştığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda hipertrofik olan tonsillerde vasküler yapıların sayısının kronik tonsilit grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Bu durum bize hipertrofik olanlarda ameliyat sırasında neden kanama riskinin daha fazla olabileceğini düşündürdü. Ancak geçirilmiş peritonsiller enfeksiyon ve rekürren enfeksiyonlardan sonra kronik tonsilit olgularında yoğun fibrotik değişikliklerden sonra diseksiyon zorlaştığından ameliyat planı bozulup kas derinliklerine inildikçe kanama olasılığının arttığı da unutulmamalıdır.^[1] Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda iki grup arasında kanama miktarı açısından fark saptanmamış olabilir. Erken ya da geç dönemde kanama görülmemesi nedeniyle hipertrofik tonsillerde vaskülarizasyon artışının ameliyat sonrası komplikasyon riskini artırabileceğine dair yorum yapılamamaktadır. Spesimen çapının daha geniş olduğu olgu serileri ile yapılacak çalışmalar ile bu hipotez desteklenebilir.

Sonuç

Hipertrofik olan tonsillerde vasküler yapı daha fazla yer almaktadır. Bu yapılar genellikle interfoliküler alanda yoğundur. Vasküler yapılar tonsil kapsülüne yakın olmakla birlikte yüzeye doğru daha incelmektedir.

Tonsil dokusunun başta vasküler yapılar olmak üzere mikroanatomik yapılarının detaylı olarak incelenmesi ile oluşan hastalıkların fizyopatolojisi ve olası komplikasyonların nedenleri daha iyi anlaşılabilir. Bunun için ise daha çok örneği içeren, immünohistokimyasal yöntemlerin de kullanıldığı çalışmaların yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kaya S, Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005.
2. Brodsky L, Moore L, Stanievich J, Ogra PL. The immunology of tonsils in children: the effect of bacterial load on the presence of B- and T-cell subsets. *Laryngoscope* 1988;98:93-8.
3. Giacobone E, Galioto P, Perano D, Bulzomi AG. Evolution of the bacterial flora in recurrent acute tonsillitis. *Adv Otorhinolaryngol* 1992;47:134-41.
4. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Comp; 1988.
5. Young B, Heat JW. *Wheater's Functional Histology*. 4th ed. London: Churchill Livigstone; 2000.
6. Mogoanta CA, Ion DA, Budu V, Mutiu G, Salplahta D, Alfreem E. Evaluation of microvascular density in inflammatory lesions and carcinoma of palatine tonsil. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54:179-85.
7. Harada K. The histopathological study of human palatine tonsils-especially age changes. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1989;92:1049-64. [Abstract]
8. Brodsky L. Adenotonsillar disease in children. In: Cotton RT, Myer CM, editors. *Practical Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 15-40.
9. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Medical Clinics of North America* 1999;83:75-83.
10. Koch RJ, Brodsky L. Quantitative and qualitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *Laryngoscope* 1995;105:42-8.
11. Gorfien JL, Hard R, Noble B, Brodsky L. Quantitative study of germinal center area in normal and diseased tonsils using image analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:398-402.
12. Surjan L, Brandtzaeg P, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. *Clin Exp Immunol* 1978;31:382-90.
13. Favre A, Paoli D, Poletti M, Pesce G, Giampalmo A, Rossi F. The human palatine tonsil studied from surgical specimens at all ages and various pathological conditions. I. Morphological and structural analysis. *J Mikrosk Anat Forsch* 1986;100:7-33.
14. Brodsky L, Moore L, Stanievich J. The role of haemophilus influenzae in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. *Laryngoscope* 1988;98:1055-60
15. Richtsmeier WJ, Shikhari AM. The physiology and immunology of pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987;20:219-28.
16. Cvetkovic T, Vlahovic P, Stankovic M. Investigation of oxidative stress in patients with chronic tonsillitis. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:340-44.
17. Binford CH, Dooley JR. Diseases caused by fungi and Actinomycetes; Deep Mycoses. In: Binford CH, Connor DH, editors. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*. Vol. 2. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1976. p. 552-4.
18. Janega P, Suly M, Babal P. Relation between actinomycosis infection and the occurrence of chronic tonsillitis in adults. *Cesk Patol* 2001;37:99-104.
19. Bhargava D, Bhusnurmath B, Sundaram KR, Raman R, Al Okbi M, Al Abri R, et al. Tonsillar actinomycosis: a clinicopathological study. *Acta Trop* 2001;80:163-8.
20. Toh ST, Yijen HW, Goh YH. Actinomycetes colonization of tonsils: a comparative study between patients with and without recurrent tonsillitis. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 2007;121:775-8.