

# CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52 ve Fibrinojen Antijenlerinin İnsan Palatin ve Nazofaringeal Tonsilinde Ekspresyonu

CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52 AND FIBRINOGEN ANTIGEN EXPRESSION IN HUMAN PALATINE AND NASOPHARYNGEAL TONSILS

Dr. Lale KARAKOÇ SÖKMENSÜER,<sup>a</sup> Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

## Özet

**Amaç:** İnsan palatin tonsil ve nazofaringeal tonsili epitel, stroma ve lenfoid doku elemanlarının immunofenotipik olarak incelenmesi ve karşılaştırılması

**Gereç ve Yöntemler:** HÜTF Kulak Burun ve Boğaz Anabilim Dalı'nda rekürren tonsillit ve adenoid hipertrofisi nedeniyle tonsillektomi ve adenoidektomi yapılan 20 hastanın (3-14 yaş) patolojik incelemeden arda kalan doku örnekleri indirekt immunoperoksidaz yöntemi kullanılarak CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52, fibrinojen monoklonal antikorları ile immunhistokimyasal olarak boyandı.

**Bulgular:** Palatin tonsil ve nazofaringeal tonsilin gerek epitel gerek stromada yer alan hücrelerinin fenotipik olarak birbirinden belirgin farklılıklar göstermediği ancak lenfoid doku elemanlarının reaktivite kuvveti yönünden nazofaringeal tonsilde palatin tonsile oranla daha zayıf moleküler ekspresyon gösterdiği, nazofaringeal tonsilin palatin tonsile göre daha az sayıda lenfosit ile infiltre olduğu izlenmiştir. CD53, CD146, CD52 ve fibrojen dağılımına ilişkin olarak daha önce rapor edilmeyen özgün immün reaktivitelerin önemi tartışılmıştır.

**Sonuç:** Her iki tonsilde izlenen immünreaktivitenin hücresel açıdan benzerlik gösterdiği, ancak immünreaktivite yoğunluğu açısından farklı olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Palatin tonsil, nazofaringeal tonsil, immunohistokimya, antijen

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:450-460

## Abstract

**Objective:** We present an immuno-phenotypic analysis and comparison of the epithelial, stromal and lymphoid tissue components of the human palatine and nasopharyngeal tonsils.

**Material and Methods:** Tissue samples of 20 patients (ages 3-14) undergoing tonsillectomy and adenoidectomy due to recurrent tonsillitis and adenoid hypertrophy in Otorhinolaryngology Department, Hacettepe University Medical Faculty Hospital, were obtained as partial surgical specimens apart from routine pathologic examination. Tissues were stained for CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52, and fibrinogen monoclonal antibodies by using the indirect immunoperoxidase technique.

**Results:** We observed no prominent immuno-phenotypic differences in epithelial and stromal cells of the palatine and nasopharyngeal tonsils. However, a weaker molecular expression of antigens was observed in nasopharyngeal lymphoid cells. Also, lymphocyte infiltration was more prominent in palatine tonsils than in nasopharyngeal tonsils. Additionally, specific and previously unreported immune reactivity of CD53, CD146 and CD52 and fibronogen was detected and discussed.

**Conclusion:** Although the immunoreactivity observed in both tonsils was similar in the cellular aspect, we conclude that differences in the reactive intensity between nasopharyngeal and palatine tonsils were evident.

**Key Words:** Palatine tonsil, nasopharyngeal tonsil, immunohistochemistry, antigen

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2004

Bu araştırma HÜTF Araştırma ve Burs Fonu tarafından desteklenmiştir (HÜTF 01.T02.101.003).

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Lale KARAKOÇ SÖKMENSÜER  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji AD,  
06100 Sıhhiye, ANKARA  
lalekarakoc@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Palatin tonsiller ve nazofaringeal tonsil ağız boşluğunun derin kısımlarında yer alan lenfoid dokulardır. Palatin tonsiller; farinksin her iki yanında, ağız ve orofarinksin birleşim yerinde, glossopalatin ve faringopalatin kıvrımlar arasında, tonsiller sinüs adı verilen bölgede yerleşmiştir. Nazofaringeal tonsil ise nazofarinks posterior duva-

rında; nazofarinks çatısının orta kısmında tek olarak yer alan bir başka lenfoid dokudur.<sup>1-5</sup> Bu yapılar, fonksiyonel özellikleri ve mukozalarında yer alan lenfoid doku elemanlarıyla birlikte sekonder lenfoid dokular arasında yer alırlar.<sup>6</sup> Tonsiller ayrıca organizmanın immun savunma sisteminin önemli bir bölümünü oluşturan Waldeyer'in lenfatik halkasının da parçalarıdır.<sup>1,2,7-10</sup>

Tonsillerin yerleşim bölgeleri; bu organların insan organizmasındaki fonksiyonel önemini gösterir. Üst solunum-sindirim sisteminin mukozal yüzeyi, sindirim ve solunum yoluyla alınan antijenlerin vücuda girdiği, organizmanın dış ortama ilişkide olduğu önemli bölgelerden biridir. Tonsiller bu sistemdeki stratejik yerleşimlerinden dolayı; hem ağız yoluyla hem de solunumla alınan antijenlerle ilk karşılaşan, hümmoral ve hüccresel immun cevap için gerekli bütün hücre tiplerini içeren, vücudun savunması ve korunmasında oldukça önemli rol oynayan lenfoid dokulardır.<sup>11-15</sup> MALT'a ait bu iki lenfoid organ, lenfoid bileşenler ve oluşturdukları açısından lenf düğümü ve dalak gibi sekonder lenfoid organlardan farklı özellikler gösterir. Bu nedenle epitel, intra epitelial lenfositler, Kript epiteli, lenf follikülleri, gibi immun yanıtta önemli ilişkisi olan bu lenfoid kompartmanlarının immun fenotipik olarak özelliklerinin tanımlanması ve karşılaştırılmasının önemli olduğu düşünüldü.

Tonsiller, ağız ve solunum yoluyla alınan antijenlere lenfosit oluşturarak immun cevap sağlarlar. Nazofaringeal tonsil; sadece solunum yolu ile alınan antijenlerle karşılaşırken, palatin tonsil hem ağız yoluyla hem de solunum yoluyla alınan antijenlerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle palatin tonsil ve nazofaringeal tonsilin antijenle karşılaşma sıklığı açısından farklı yoğunlukta immun reaktivite gösterebilecekleri düşünülmüştür. CD45, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52, fibrinojen monoklonal antikorları kullanılarak her iki tonsilin epitel, stroma ve lenfoid dokusuna ait hücre yüzey antijenlerinin dağılımı araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

HÜTF Kulak Burun ve Boğaz Anabilim Dalı'nda rekürren tonsillit ve adenoid hipertrofisi

nedeniyle tonsillektomi ve adenoidektomi yapılan 20 hastanın (3-14 yaş) patolojik incelemeden arda kalan doku örnekleri indirekt immunoperoksidaz yöntemi kullanılarak CD45, CD45RA, CD53, CD146, CD5, CD55, CD52, fibrinojen monoklonal antikorları ile immun boyandı. Dokular 20 dk içinde sıvı nitrojen içinde (-196°C) dondurulduktan sonra, kesitler alınana kadar -30°C'de saklandı. 1-4 gün içinde jelatin kaplı lamalar üzerine alınan 7 µm kalınlığında kriyokesitler immunohistokimyasal boyanma için oda ısısında kapalı kutularda korundu.

Kesitler 10 dk'lık aseton fiksasyonundan sonra, 30 dk oda ısısında kurutulduktan sonra, 1 saat primer monoklonal antikorlar ile inkübe edildi. Dokular 0.01 M PBS (phosphate buffered saline, pH 7.4) ile yıkandıktan sonra %0.2 bovine serum albumin (Sigma Cat no; A7034) ve %1 normal insan serumu içeren PBS içine 1:200 oranında dilue edilmiş rabbit anti-mouse IgG peroxidase (Sigma Cat no: B9904) ile 30 dk inkübe edildi. PBS ile 3 kez yıkanan kesitler peroksidaz aktivitesi için 3.3'-diaminobenzidine-tetrahydrochloride (Sigma Cat no: D-5637) (%0.01 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren 0.5 mg/mL Tris-HCl tamponu, pH 7.6) ile boyandı. Hematoksilen ile zemin boyama yapıldı. Negatif kontrol boyama primer antikor basamağı atlanarak yapıldı. Boyanan kesitler incelenerek, Olymplus BH<sub>2</sub> ışık mikroskobu ile fotoğraflandı.

Çalışmada kullanılan monoklonal antikorlar VI. Leukocyte Typing Workshop (1996, Kobe) ve VII. Leukocyte Typing Workshop (2000, Harrogate)'dan elde edildi (Tablo 1).

### Bulgular

#### CD45 ve İzofomu CD45RA

CD45 ve CD45RA monoklonal antikorları ile yapılan incelemelerde epitel (yüzey epiteli ve kript epiteli), stroma (lamina propria, kapsül ve septula) ile diffüz ve folliküler lenfoid dokuda yaygın olarak pozitif reaktivite veren hücrelerin varlığı gözlemlendi. Palatin tonsil yüzey epitelinde; intraepitelial yerleşimli lenfositlerin yoğun olarak CD45 pozitif oldukları saptandı (Resim 1). Yine palatin tonsil kriptlerinde hem kript epiteli içeri-

**Tablo 1.** Kullanılan Human Leukocyte Differentiation Antigens-VI primer antikörlerinin özgüllüğü, klon adı, kaynağı ve izotipi tabloda belirtilmiştir.

	<b>Klon adı</b>	<b>Kaynağı</b>	<b>İzotipi</b>
<b>CD45</b>	1.22	Aversa	m-G1
<b>CD45RA</b>	DBB-42	Delsol	m-G1
<b>CD53</b>	161-2	Vilella	m-G2a
<b>CD146</b>	541/2E5	Knapp	m-G1
<b>CD5</b>	Leu-1	Warner	?
<b>CD55</b>	J811	Bensussan	m-G
<b>CD52</b>	HI186	Shen/Chen	m-G2b
<b>Fibrinojen</b>	NaM81-1D10	Blanchard	m-G1

sinde hem de epitele yakın birçok lenfositin CD45 pozitif olduğu, dikkati çekti (Resim 2).

Palatin tonsilin; epitel altı lamina propriyasında; lenfositlerin, yanı sıra bazı fuziform biçimli hücrelerin çoğunluğunun da CD45 eksprese ettiği görüldü. Bu fuziform biçimli hücrelerin epitele yakın yerleşimli oldukları dikkati çekti. Organın kapsülünde ve içeri gönderdiği gevşek bağ dokusu uzantılarında gruplar halinde gözlenen hücre topluluklarını oluşturan hemen hemen tüm hücrelerin CD45 pozitif lenfositler olduğu görüldü. Bunların klinik enfeksiyonu belirgin olgularda kümeler halinde buldukları izlendi. Yine septaların içerisinde yer alan bazı fuziform biçimli stromal hücreler de CD45 reaktivitesi gösteriyordu.

Lenf folliküllerini oluşturan germinal merkez ve koronada yine CD45 pozitif hücreler yaygın olarak gözlemlendi. Koronadaki hücreler hem sayıca hem de reaktivite yönünden germinal merkezdeki hücrelere oranla daha kuvvetli CD45 ekspresyonu gösteriyordu. Folliküler lenfoid dokunun dışında kalan interfolliküler alanlarda özellikle yüksek endotelli venüllerin yakınına yerleşmiş lenfositlerin de CD45 pozitif hücreler olduğu görüldü.

Benzer şekilde CD45RA reaktivitesi incelendiğinde ise; gerek yüzey epiteli gerekse kript içerisinde yer alan CD45RA pozitif lenfositlerin, CD45 pozitif hücrelere göre sayıca daha az olduğu izlendi. Lenfoid dokunun germinal merkezlerindeki CD45RA pozitif hücre sayısı yine daha az olarak görüldü. Ancak interfolliküler alanda CD45RA pozitif hücre sayısı ve reaktivitesi birbirine benzer özellik gösteriyordu.

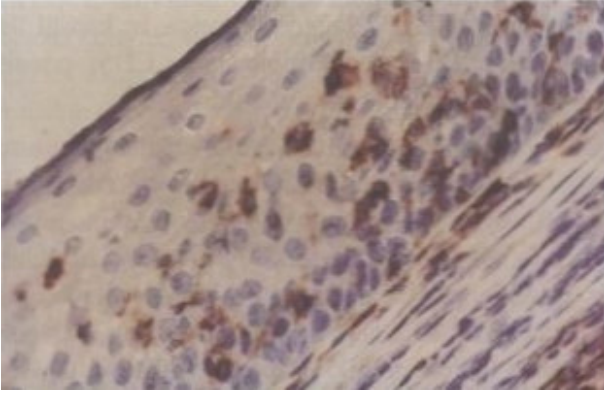
Nazofaringeal tonsilde ise CD45 ve CD45RA reaktivitesi yine palatin tonsildeki benzer özellikte idi. Ancak katlantıların içerisinde yer alan intraepitelial lenfositlerin palatin tonsile oranla daha fazla sayıda olduğu dikkati çekti. Ancak CD45RA pozitif lenfositler CD45 pozitif lenfositlere göre daha az sayıda intraepitelial yerleşim gösteriyordu. Nazofaringeal tonsilde yine CD45 reaktivitesi koronada daha kuvvetli olmak üzere folliküllerde belirgindi fakat palatin tonsile kıyasla daha zayıftı. İnterfolliküler alanda yüksek endotelli venüllerin yakın komşuluğunda CD45 ve CD45RA aktivitesi gösteren lenfositler belirgindi. Organın kapsülünde de aynen palatin tonsilde de gözlediğimiz gibi CD45 pozitif lenfositlerin yanı sıra fuziform biçimli stromal hücrelerin de CD45 reaktivitesi gösterdiği izlendi.

### CD53 Antijeni

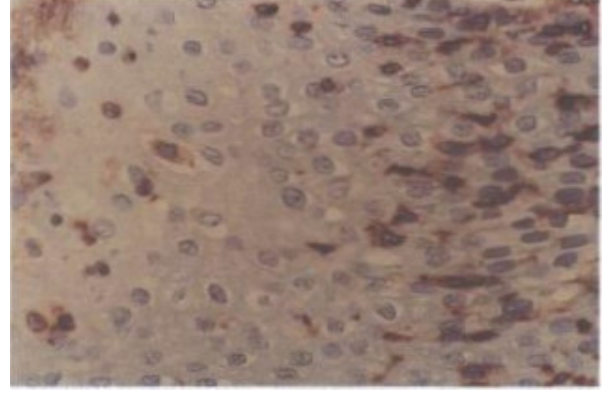
Palatin tonsilin gerek yüzey epitelinde gerekse kriptleri döşeyen epitelinde oldukça az sayıda CD53 pozitif hücreler gözlemlendi. Ancak klinik enfeksiyonu belirgin olguların kriptlerindeki hücre birikintilerini oluşturan hücrelerin yoğun olarak CD53 reaktivitesi gösterdiği izlendi.

Epitel altında; lamina propriyada ise epitele yakın yerleşimli lenfosit hücre gruplarının CD53 eksprese ettikleri dikkati çekti. Benzer şekilde kapsül ve septula içerisinde yer alan lenfositlerin de CD53 monoklonal antikoru ile işaretlendikleri görüldü. Ancak bunlar sayıca oldukça az olarak izlendi.

Folliküler lenfoid dokuda germinal merkezlerin oldukça yoğun olarak CD53 pozitif hücreler içerdiği bunların çoğunlukla dendritik hücre paterni göster-



**Resim 1.** Palatin tonsil yüzey epitelinde CD45 pozitif lenfositler ve lamina propriyadaki fuziform hücreler görülmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X40.

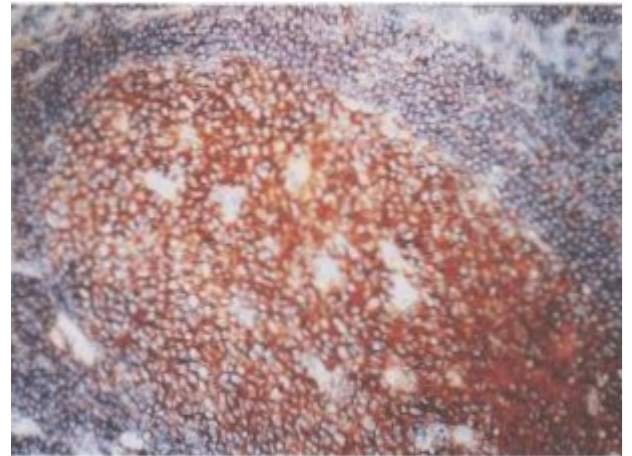


**Resim 2.** Kript epitelinde intraepiteliyal yerleşimli CD45 pozitif lenfositler izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X40.

dikleri ancak aralarında yer alan lenfositlerde de CD53 reaktivitesinin bulunduğu izlendi (Resim 3). Benzer şekilde korona hücrelerinde de CD53 immun reaktivitesi görüldü ancak bu reaktivite daha az sayıda hücrede dikkati çekti. Bir olguda lenf follikülünün germinal merkezinde bir grup hücrenin izole olarak CD53 reaktivitesi göstermediği dikkati çekti. İnterfolliküler alanda ise çok az sayıda CD53 ekspresyonu gösteren interfolliküler dendritik hücre görüldü.

Nazofaringeal tonsil yüzey epitelinde çok az sayıda CD53 reaktivitesi gözlenirken, özellikle klinik enfeksiyonu belirgin olan olgularda epitel katlantılarının olduğu bölgelerdeki birikintilerde yoğun CD53 reaktivitesi görüldü.

Epitel altı lamina propriya içerisinde ve stromayı oluşturan kapsül ve septula bağ dokusunda yer alan çok az sayıda lenfositin CD53 pozitif olduğu görüldü. Palatin tonsildeki boyanma özelliğine benzer olarak lenfoid dokuda germinal merkezlerin oldukça yaygın ancak palatin tonsildekine oranla daha zayıf boyanma özelliği gösteren CD53 pozitif hücreler içerdiği yine koronada ise daha az sayıda CD53 eksprese eden dendritik hücreler ve lenfositlerin varlığı saptandı. Bir olguda follikül germinal merkezinde küçük bir grup hücrenin izole olarak CD53 reaktivitesi göstermediği dikkati çekti (Resim 4).



**Resim 3.** Palatin tonsilden alınmış kesitte germinal merkezde güçlü CD53 ekspresyonu izlenirken, koronada daha zayıf ekspresyon dikkati çekmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X20.

İnterfolliküler alanda da az sayıda CD53 ekspresyonu gösteren interfolliküler dendritik hücreler ve birkaç lenfosit görüldü. Bu hücreler çoğunlukla folliküllere yakın bölgelerde bulunan hücrelerdi.

#### CD146 Antijeni

Hem palatin tonsilin hem de nazofaringeal tonsilin yüzey ve kript epitelinde epitel içerisine doğru sokulan bağ dokusu uzantılarında kapiller endotelinde oldukça yoğun olarak CD146 ekspresyonu gözlemlendi. Bağ dokusu içerisinde yer alan bazı damar endotel hücrelerinde yine CD146

reaktivitesi sitoplazmik olarak saptanırken bazı endotel hücrelerinin oldukça zayıf CD146 ekspresyonu gösterdiği izlendi. Lenfoid dokuda da yaygın olarak damar endotelleri ve makrofajlar CD146 reaktivitesi göstermekte idi (Resim 5). İnterfolliküler alandaki yüksek endotelli venüllerde ve makrofajlarda da yine sitoplazmik CD146 reaktivitesi belirgindi ancak oldukça zayıf CD146 ekspresyonu gösteren endotel hücreleri de görüldü.

Nazofaringeal tonsilde CD146 reaktivitesi palatin tonsildeki dağılımına benzer özellikte idi, damarların endotel hücrelerinin çoğunluğunda yoğun olarak ekspresyonu gözlenirken oldukça zayıf eksprese olduğu damar endotelleri de dikkati çekti. Nazofaringeal tonsilde CD146 reaktivitesinin yaygın olarak endotellerde görülmesinin yanı sıra kesitlerin bir tanesinde rastlanan sinir fibrili ve etrafındaki perinöryumda da belirgin olarak CD146 ekspresyonu dikkati çekti.

### CD5 Antijeni

CD5 monoklonal antikoru ile yapılan incelemelerde; palatin tonsil yüzey epitelinde ve kriplerde intraepiteliyal yerleşimli kuvvetli CD5 reaktivitesi gösteren hücreler görüldü.

Epitel altı bağ dokusunda ve kapsülün uzantılarında yani septulalarda kümeler halinde bulunan lenfosit toplulukları özellikle klinik enfeksiyonu şiddetli olan olgularda belirgin olarak CD5 ekspresyonu gösteriyordu.

Lenfoid dokuda ise folliküler bölgelerde germinal merkezleri oluşturan hücrelerin çok azında CD5 ekspresyonu gözlemlendi. CD5 eksprese eden lenfositler germinal merkezde az sayıda lenfosit ile sınırlı iken, germinal merkezin korona sınırındaki lenfosit dizilerinde, germinal merkezi çevreleyen lenfosit halkasında ve bunun dış sınırına yakın bölgelerde daha fazla sayıda eksprese olduğu dikkati çekti. Özellikle interfolliküler alandaki lenfositler ise hem yaygın olarak hem de kuvvetli CD5 ekspresyonu gösteriyordu.

Nazofaringeal tonsilde; CD5 reaktivitesinin dağılımı palatin tonsildeki ile benzerlik gösteriyordu. Yüzey epitel ve katlantıları döşeyen epitel

içinde yer alan az sayıdaki lenfositlerde CD5 ekspresyonu gözlemlendi (Resim 6).

Epitel altındaki lamina propriya ve kapsül ile uzantılarındaki bağ dokusunda yine CD5 pozitif lenfositlere oldukça sık rastlanıldı.

Lenfoid dokunun CD5 reaktivitesinin dağılımı palatin tonsil ile aynı özellikleri gösteriyordu ancak hücre sayısı ve boyanma yoğunluğu bir miktar daha az olarak izlendi. CD5 ekspresyonu özellikle interfolliküler alanlarda yer alan lenfositlerde dikkat çekici idi. Oldukça yoğun ve yaygın olarak çok sayıdaki lenfositin CD5 eksprese ettiği görüldü.

Lenf folliküllerinin lenfosit halkalarının T bağımlı bölgeye komşu olan alanlarında da kuvvetli boyanma özelliği gösteren CD5 pozitif lenfositler izlendi. Lenf folliküllerinin germinal merkezleriyle lenfosit halkası sınırındaki lenfositlerinde sadece birkaç lenfosit CD5 ekspresyonu göstermekteydi (Resim 6).

### CD55 Antijeni

Palatin tonsilden alınan kesitlerin CD55 monoklonal antikoru ile yapılan immunhistokimyasal incelemeleri sonucunda; Palatin tonsil yüzey epitel ve kriplerini döşeyen epitelde herhangi bir reaktivite izlenmedi.

Epitel altındaki lamina propriyada, kapsül ve uzantılarını oluşturan bağ dokusunda da CD55 immunreaksiyonuna rastlanılmadı.

Lenfoid dokunun interfolliküler alanında da benzer şekilde CD55 reaktivitesi görülmedi. Folliküllerin germinal merkezlerinde oldukça küçük bir alanda diffüz, zayıf CD55 reaksiyonu gözlemlendi. Bu reaktivite bir grup folliküler dendritik hücrenin reaksiyonunu düşündürür görünümdeydi.

Nazofaringeal tonsilde CD55 monoklonal antikoru ile yapılan incelemeler sonucunda elde ettiğimiz bulgular da palatin tonsil bulgularına benzerlik göstermekteydi. Ancak burada izlenen CD55 ekspresyonu daha kuvvetli olarak saptandı. Nazofaringeal tonsil yüzey epitel ve katlantılarını döşeyen epitelde CD55 ekspresyonu gözlenmedi.

Epitel altı bağ dokusu ve kapsül ile septulalarda da CD55 ekspresyonu izlenmedi.

Lenfoid dokunun interfolliküler alanlarında CD55 reaktivitesi izlenmezken palatin tonsil ile benzer olarak folliküllerin germinal merkezinde CD55 ekspresyonu dikkati çekti. Nazofaringeal tonsilde daha kuvvetli ve belirgin olan bu ekspresyon dikkatle incelendiğinde; birçok lenf follikülünde koronanın hemen altında yer alan germinal merkezin soluk kutbundaki folliküler dendritik hücrelerin CD55 negatif oldukları ancak, koyu kutuptaki folliküler dendritik hücrelerin yer yer kuvvetli CD55 ekspresyonu ettikleri saptandı.

### CD52 Antijeni

Palatin tonsilde CD52 monoklonal antikor ile yapılan incelemelerde organda yaygın olarak CD52 ekspresyonu gözlemlendi. Gerek yüzey gerekse kript epitelinin içerisindeki lenfositlerde yüksek düzeyde CD52 reaktivitesi izlendi. Kript içerisinde yoğunlukta bulunan yoğun hücre birikimlerinde de yer yer CD52 ekspresyonu dikkati çekti (Resim 7). Bazı palatin tonsil kesitlerinde kripti döşeyen retiküler epitel içerisinde de oldukça çok sayıda CD52 pozitif lenfositler görüldü.

Bunun yanı sıra epitel altı bağ dokusunda ve septulalarda enfeksiyonu şiddetli olan olgularda büyük kümeler halinde CD52 pozitif lenfosit grupları görüldü. Özellikle septula içinde yer alan damarların etraflarında CD52 pozitif lenfosit ve monosit hücre grupları görüldü.

Lenfoid dokunun interfolliküler alanlarında da yaygın olarak CD52 pozitif hücreler negatif reaktivite gösteren yüksek endotelli venüllerin yakın çevresinde görüldü. Folliküler lenfoid dokuda germinal merkezde sınırlı sayıda lenfositte CD52 ekspresyonu izlendi. Germinal merkezin çevresindeki lenfosit halkası ile interfolliküler alan birleşke bölgelerinde ise daha yaygın CD52 pozitif lenfositler saptandı.

Nazofaringeal tonsilde; intraepitelyal lenfositlerde çok yoğun CD52 ekspresyonu bulundu.

Lamina propriya ve kapsülün uzantılarını oluşturan bağ dokularında CD52 ekspresyonu eden lenfosit ve monosit toplulukları saptandı.

Lenf folliküllerinin germinal merkezinde dağınık yerleşimli birkaç lenfositte ve daha çok len-

fosit halkasına yakın hücrelerde CD52 monoklonal antikor ile immunboyanma görüldü. Lenf folliküllerinin yine lenfosit halkalarında yaygın CD52 ekspresyonu gösteren lenfositler görüldü. İnterfolliküler alanda ise negatif reaktivite gösteren yüksek endotelli venüllerin yakın çevresinde ve folliküller arasında yer alan lenfositlerde yaygın CD52 ekspresyonu görüldü.

### Fibrinojen

Fibrinojen antikor ile yapılan immunboyanmaların sonucunda palatin tonsilde özellikle yüzey epitel ve kriptleri döşeyen epitel içerisinde fibrinojen ekspresyonu gösteren lenfositler saptandı. Ayrıca kriptleri dolduran hücre birikimlerinde de yoğun olarak fibrinojen reaktivitesi görüldü (Resim 8).

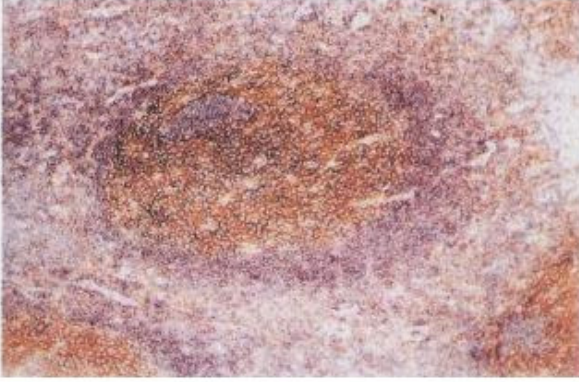
Epitel altı bağ dokusu içerisinde lenfosit ve makrofajlarda fibrinojen reaksiyonu dikkati çekti. Organın kapsülü ve hemen çevresindeki çizgili kas liflerinin arasındaki bağ dokusunda ise diffüz yaygın bir boyanma gözlemlendi.

Lenfoid dokunun kompartmanlarında da yaygın fibrinojen reaktivitesi gözlemlendi. Follikül germinal merkezinde folliküler dendritik hücrelerde immunreaksiyon dikkat çekici idi ancak aralarında makrofajların olduğu düşünülen hücrelerin de fibrinojen antikor ile pozitif reaksiyon verdiği görüldü. İnterfolliküler alanda da dendritik hücrelerin ve makrofajların fibrinojen monoklonal antikor ile immunboyanmaları izlendi.

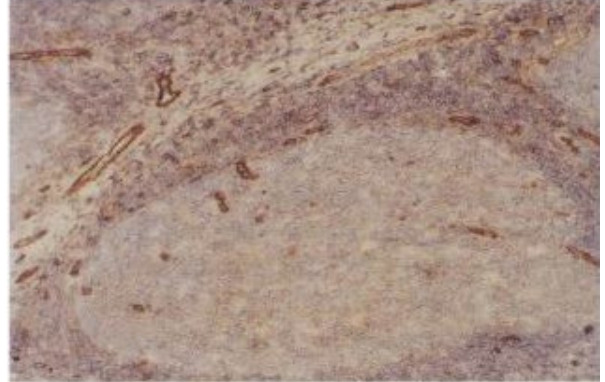
Nazofaringeal tonsilde izlenen fibrinojen dağılımında; yüzey epitel ve katlantıları döşeyen epitel içerisinde fibrinojen reaktivitesi gözlenmedi ancak katlantıları döşeyen epitel üzerindeki hücre birikimlerinde fibrinojen reaktivitesi gözlemlendi.

Ayrıca epitel altı bağ dokusunda yaygın fibrinojen reaktivitesi gösteren hücreler izlendi. Bazı olguların nazofaringeal tonsillerinden alınan kesitlerinde lenf folliküllerinin germinal merkezlerinin epitele yakın taraflarında yani soluk kutuplarında yer alan folliküler dendritik hücrelerde ve makrofajlarda kuvvetli fibrinojen reaktivitesi gözlenirken koyu kutup dendritik hücrelerinin fibrinojen negatif oldukları dikkati çekti.

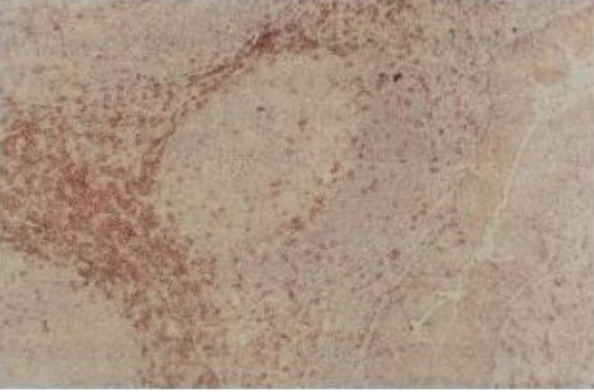




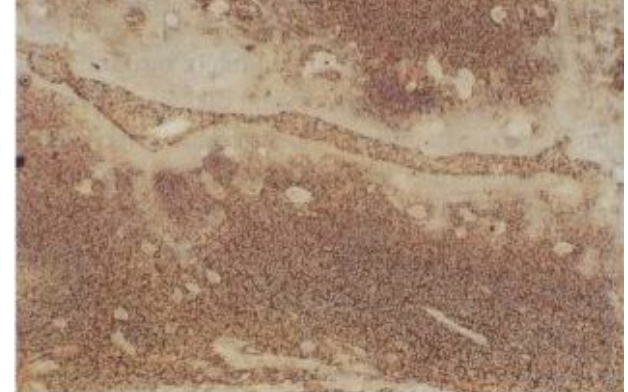
**Resim 4.** Nazofaringeal tonsilden alınan kesitte lenf follikülünün germinal merkezinde bir grup hücrenin zayıf CD53 reaksiyonu izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X10.



**Resim 5.** Palatin tonsilden alınmış mikrografda lenf follikülleri ve etrafında yaygın damar endotelleri CD146 ekspresyonu göstermektedir. Hem germinal merkez hem de koronada CD146 ekspresyonu gösteren makrofajlar izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X10.



**Resim 6.** Nazofaringeal tonsilden geçen kesitte epitel katlantıları, lenf follikülleri ve interfolliküler alan izlenmektedir. İntraepiteliyal lenfositler, interfolliküler alandaki çok sayıdaki lenfosit, lenf follikülünün germinal merkez ile lenfosit halkası sınırındaki bir grup lenfosit CD5 pozitif olarak izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X10.



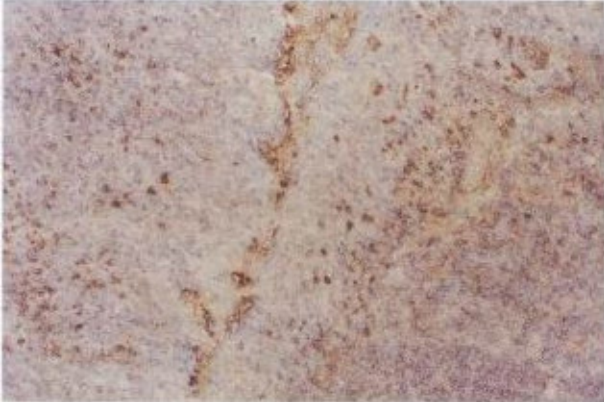
**Resim 7.** Kript epiteli yüzeyindeki hücre birikintilerinde, epitel içi ve lenfoid dokuda kuvvetli CD52 ekspresyonu gösteren hücreler izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilen X10.

İnterfolliküler alanda da dendritik hücrelerde ve makrofajlarda fibrinojen reaktivitesi belirgin idi.

### Tartışma

Primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus), lenfosit gelişiminin gerçekleştiği önemli organlardır. Lenfositler; primer lenfoid organlardaki öncü hücrelerinden farklıdır, prolifer olurlar ve fonksiyonel olarak immunkompetan hücrelere olgunlaşırlar. Memelilerde T hücreleri timusta olgunlaşırken, B hücreleri fetal karaciğer ve kemik

iliğinde olgunlaşırlar. Sekonder lenfoid organlar (tonsil, dalak, lenf düğümü) ise lenfositlerin birbirleriyle, diğer hücrelerle ve antijenlerle ilişkisini sağlayan yapılardır ve bu antijenlere immun cevap sağlamak suretiyle vücudun korunmasında önemli rol üstlenirler. Sekonder lenfoid organlar tarafından sağlanan bu immun cevap için antijen sunucu hücreler ile olgun B ve T hücrelerine ihtiyaç vardır.<sup>10</sup> Tonsiller; palatin tonsil ve nazofaringeal tonsil dahil olmak üzere MALT'ın üyesi olan, sekonder lenfoid organlardır. Bu organlar lokalizasyonları sebebiyle hem havayoluyla hem de ağız yoluyla alınan antijenlere maruz kalırlar ve



**Resim 8.** Kript epiteli içinde ve yüzeyindeki hücre birikintilerinde fibrinojen reaksiyonu belirgin olarak izlenmektedir. Follikül germinal merkezinde yaygın olarak fibrinojen antikoruna ile boyanan dendritik hücreler izlenmektedir. İndirekt immunoperoksidaz, Hematoksilin X10.

bu antijenlere lenfosit oluşturarak ve immun cevap sağlamak suretiyle reaksiyon verirler.<sup>5</sup> Tonsiller bu nedenle vücudun korunmasında ve savunma mekanizmasının gelişiminde çok önemli rol oynarlar. Dolayısıyla lenfosit resirkülasyonunda önemli rolü olan bu organlar, immun sistem içinde çeşitli işlevsel özelliklere sahip hücreler içerirler. Ancak palatin tonsil ve nazofaringeal tonsil, yerleşim yerlerinden kaynaklanan bir immunité farkı gösterebileceklerini düşündürmektedir.

Nazofaringeal tonsil; nazofarinkste yerleştiğinden sadece solunum yoluyla alınan antijenlere maruz kalırken; palatin tonsil nazofarinks ile orofarinksin birleşim yerinde bulunduğundan hem ağız yoluyla hem de solunum yoluyla alınan antijenlerle karşılaşmaktadır. Tonsillerde B lenfosit aktivitesi ile ilgili yaygın çalışmalar varken T lenfosit özellikleri ile ilgili yeterince bilgi yoktur. Bu amaçla çalışmamızda bir grup hücre yüzey antijenlerinin dağılımlarının farklılıklar göstereceği düşünülmüş ve lenfosit, dendritik hücre ve epitel ile stromal elemanlara yönelik bazı moleküllerle immunboyama yapılmıştır. Ayrıca bu moleküllerin her iki tonsildeki dağılımları incelenerek; aralarındaki farklılığın her iki tonsil dokusunun immun sistem içindeki rolünü ne şekilde etkilediği araştırılmıştır.

#### CD45 ve CD45RA

Tüm çekirdekli hemapoetik hücrelerde eksprese

olan CD45 bir transmembran glikoproteinidir ve insan lökositlerinde tanımlanmış 5 farklı izoformu (ABC, AB, BC, B, O) bulunmaktadır.<sup>16</sup> Biz bu izoformlardan CD45(pan) molekülünün yanı sıra CD45RA'yı da incelemelerimizde kullandık. Çalışmamızda palatin tonsil ve nazofaringeal tonsilde dağılımını incelediğimiz CD45 ve izoformu olan CD45RA ekspresyonu yaygın olarak pozitif. Lenfosit aktivasyonu ve gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinen CD45'in palatin tonsil ve nazofaringeal tonsil lenfositlerindeki reaktivitesinin de önemi büyüktür. Yapılan çalışmalar CD45'in hem T lenfosit hem B lenfosit, bunların yanı sıra mast hücreleri ve diğer lökositlerin aktivasyonunda da rol oynadığını göstermiştir.<sup>17</sup> T hücrelerinin birden fazla izoform eksprese edebildikleri özellikle periferik kanda bulunanların ABC, AB, BC ya da BO izoformlarını içerdiği, B hücrelerinin ise yüksek molekül ağırlıklı izoformları (ABC) eksprese ettikleri, monosit ve dendritik hücrelerinde düşük molekül ağırlıklı izoformları (B,O) eksprese ettikleri bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda da T bağımlı ve B bağımlı bölgelerdeki lenfositlerin yani T ve B lenfositlerin, pan CD45 ve CD45RA'yı eksprese ettikleri literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Literatürde çok sayıda çalışmanın bulunduğu CD45 ekspresyon eksikliği ve neden olduğu şiddetli kombine immun yetmezlik sendromları dikkati çekmiştir.<sup>18</sup> Bu nedenle klinik enfeksiyonu şiddetli olan olgularımızda gerek intraepitelyal yerleşimli, gerekse yüksek endotelli venüller çevresindeki lenfositlerin hemen hemen hepsinin CD45 pozitif bulunması literatür ile uyumluluk göstermiştir. Bu CD45(+) T lenfositler olarak düşünülen hücrelerin yanı sıra germinal merkezdeki CD45(+) lenfositlerin de literatürde belirtildiği gibi CD45 spesifik formunda B hücreleri olabileceğini düşündürmüştür.<sup>19</sup> Genel olarak palatin tonsilde daha kuvvetli reaksiyon göstermesine rağmen nazofaringeal tonsilde CD45 reaksiyonunun daha zayıf olduğunun görülmesi iki dokunun antijenle karşılaşma farklılığı nedeniyle oluşan lenfosit aktivasyonu derecelerinin değişikliğine bağlı oluşabileceğini düşündürmüştür.

#### CD53

Hemapoetik hücrelere spesifik bir başka mo-



lekül olan CD53 molekülü, 219 aminoasit biriminden oluşan bir tip III membran proteindir. Diğer birkaç molekül ile birlikte tetraspan ailesinin içerisinde yer alır.<sup>20</sup> Yaptığımız incelemeler sonucunda epitel içi lenfositlerde oldukça düşük düzeyde CD53 reaktivitesi gözlenirken germinal merkezlerde yüksek CD53 ekspresyonu izlenmiştir. Bu bulgularımız literatürlerde belirtildiği gibi CD53'ün B hücrelerinde yüksek düzeyde, T hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde ise düşük düzeyde eksprese edildiği bilgileri ile uyumludur.<sup>20</sup> Özellikle CD53 molekülü ile sıçanlarda yapılan deneylerde bu molekülün CD4(+)/CD8(+) kortikal timositlerde de seçici olarak bulunmadığı literatürlerde belirtilmektedir.<sup>20</sup> Foliküllerin germinal merkezinde yoğun CD53 reaktivitesi görülmesine rağmen koronada bu molekülün çok düşük sayıda eksprese edilmesi germinal merkezde aktivitesi yüksek olgunlaşmamış hücrelerin varlığını, koronada ise aktivasyonu düşük olgun hücrelerin olduğunu, bunun da folikülün aktivasyon maturasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı foliküllerin germinal merkezlerinde bir grup lenfosit topluluğunun izole olarak CD53 reaktivitesi göstermemesi, aktivitesi bulunmayan belki de apoptozise yönelmiş hücre grubunun varlığını gösteriyor olabileceğini düşündürmüştür. İnterfoliküler alanlarda bu molekülün düşük düzeyde eksprese olması da CD53'ün T lenfositlerde ekspresyonunun oldukça düşük düzeyde olmasına bağlanmıştır.

### CD146

CD146 'İmmunoglobulin Superfamily'ye ait, sitoplazmik kuyruğa ve transmembran bölgesine sahip bir sinyal peptididir.<sup>21</sup> CD146'nın damar duvarında özellikle tüm endotel hücrelerinde eksprese olmasının yanı sıra melanoma ve glioma hücrelerinde, foliküler dendritik hücrelerde ve T lenfositlerde eksprese olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>22</sup> Malign melanoma, glioma, hemanjiyoperisitoma ve kavernomanın progresyonunu izlemek açısından lenf düğümü metastazlarında endotel ekspresyonu kullanılmaktadır.<sup>21,22</sup> Bizim çalışmamızda da her iki organda yaygın olarak endotel ve makrofaj boyanması izlenmiştir. Arter, ven ve yüksek endotelli venüllerin endotelinde saptanan

endotelinde saptanan bu CD146 ekspresyonu literatürle uyumluluk göstermiştir.<sup>21,22</sup> Ancak in vitro koşullarda keratinositlerde gösterilen CD146 ekspresyonuna benzer bulguya bizim çalışmamızda rastlanmamıştır.<sup>23</sup> Yine daha önce Schwan hücrelerinde ekspresyonu bildirilen CD146, bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bir olgunun nazofaringeal tonsilinde stroma içerisinde saptanan periferik sinir enine kesiti ve perinöryumunda belirgin olarak eksprese olmaktadır.<sup>22</sup>

Daha önce timusta yapılan CD146 ile ilgili incelemeler sonucu bildirilen T lenfositlerdeki ekspresyona bizim çalışmamızda palatin tonsil ve nazofaringeal tonsildeki T bağımlı bölgelerde bulunan lenfositlerde rastlanmamıştır.<sup>24</sup> Yine daha önceki çalışmalarla bildirilen foliküler dendritik hücre boyanması bizim çalışmamızda palatin tonsil ve nazofaringeal tonsilde saptanmamıştır.<sup>22</sup> Ancak bu molekülün T lenfositlerdeki ve foliküler dendritik hücrelerdeki ekspresyonu ve fonksiyonel önemini belirleyici daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### CD5

CD5 'scavenger receptor cysteine-rich' ailesine ait bir glikoprotein monomeridir. Bu molekülün sinyal iletimi için uygun büyük bir sitoplazmik kısma sahip olduğu bildirilmiş, timosit gelişiminin erken dönemlerinde ortaya çıktığı ve tüm olgun T lenfositlerde eksprese olduğu bilinmektedir. Ancak bazı B hücre kaynaklı lenfoproliferatif hastalıklarda artan periferik B lenfositlerinde de eksprese olduğu gösterilmiştir.<sup>25,26</sup> Bizim çalışmamızda da CD5'in T lenfositlerin yoğun olarak bulunduğu interfoliküler alanda hemen hemen tüm lenfositlerde varlığı izlenmiştir. Yine intraepitelyal lenfositlerin de CD5 reaktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Yardımcı T lenfositlerde sitotoksik T lenfositlere oranla daha kuvvetli eksprese olduğu bildirilen CD5, bellek B hücrelerinin yanı sıra yardımcı T lenfositlerin de bulunduğu lenfosit halkasında belirgin olarak gözlenmesi bilgileri destekler durumdadır.<sup>27</sup> Yine lenf foliküllerinin germinal merkezlerinde hemen hiç bulunmazken lenfosit halkasındaki çoğu lenfositin bu molekülü eksprese etmesi daha önce literatürde belirtildiği gibi bazı aktif B hücrelerinde CD5'in T-B lenfosit etkileşimine bağımlı antikör aracılı immun cevapta rolü olabileceği-

ni destekler bir bulgu olduğunu da düşündürmüştür.<sup>25</sup> Bu nedenle otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklarda bu molekülün ekspresyonunun daha detaylı olarak incelenmesi yararlı olacaktır.

### CD55

CD55 ya da Decay Accelerating Factor (DAF), vücutta yaygın olarak görülen tek zincirli glikozil fosfatidil inositol bağlı tip I yüzey proteindir. Kompleman aktivasyonunun regulasyonunda etkili bir molekül olduğu bilinmektedir. Bu molekülün uygunsuz kompleman aktivasyonuna ve plazma membranındaki birikimine karşı koruyucu bir engel görevi gördüğü literatürlerde bildirilmiştir.<sup>28,29</sup> Yaptığımız incelemeler sonucunda elde ettiğimiz bulgulara benzer bir bilgiye henüz literatürde rastlanılmamıştır. Her iki tonsil lenfositlerinde de CD55 reaktivitesi bulunamamış ancak foliküler dendritik hücrelerin bir grubunda belirgin CD55 varlığı saptanmıştır. Bu grup foliküler dendritik hücrelerin germinal merkezlerin koyu kutbunda yerleşik olan foliküler dendritik hücre 1, 2 ve 3 hücre grubunu içerdiği düşünülmektedir.<sup>30</sup> Mikroorganizmalar için reseptör fonksiyonu olduğu düşünülen bu molekülün foliküler dendritik hücrelerdeki dağılımının daha detaylı olarak araştırılması ve germinal merkezdeki doğal öldürücü hücrelerle fonksiyonel ilişkisinin bulunup bulunmadığının ortaya konması fizyolojik rolünün açıklığa kavuşmasına yardımcı olacaktır.

### CD52

Kromozom 1'de şifrelenen ve 12 aminoasit biriminden oluşan CD52 küçük bir glikoprotein olarak kabul edilebilir.<sup>31</sup> Hedef hücre için litik etkili olmasından dolayı CD52 antikoru günümüzde tedavi için kullanılmakta olan bir monoklonal antikordur. Özellikle lenfosit ve monositlerde güçlü reaksiyon vermesi bu molekülün lösemi ve lenfoma tedavisi, transplantasyon ve otoimmün hastalıklarda yaygın kullanım alanı bulmasına neden olmuştur.<sup>31</sup> Özellikle T-prolymphatic lösemide (T-PLL) tedavi amaçlı CD52 antikoru kullanımı oldukça yenidir.<sup>32</sup> Bizim çalışmamızda da özellikle intraepitelyal lenfositlerde ve bağ dokusu içerisindeki lenfosit topluluklarında pozitif reaksiyon vermesi bunların sitotoksik T hücreler olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Yine lenfosit halkası

ile germinal merkez sınırındaki lenfositlerde yaygın eksprese olması T lenfosit bağımlı B cevapta etkinlik gösteren bir grup hücrede fonksiyonel önemi olacağını düşündürmektedir. T lenfositlerde ekspresyonlarının gözlemlendiği düşüncesini güçlendiren bir başka bulgu ise yüksek endotelli venüllerin hemen yakın çevresindeki lenfositlerin CD52 ekspresyonu göstermesidir. Tedavide geniş kullanımı olan bu molekülün tonsillalardaki dağılımına yönelik bir çalışmaya rastlanılmamış ancak tedavi amaçlı kullanıldığı hastalık koşullarında ya da kronik şiddetli tonsil enfeksiyonlarında cerrahi yollardan tedaviye yönelmeden önce bu antikorla tedavinin doğurabileceği cevapların incelenmesinde bizim bulgularımızın da yol gösterici bilgi olabileceği düşünülmüştür.

### Fibrinojen

Fibrinojen karbonhidrat zincirleri içeren bir dimerik glikoproteindir. Karaciğer hücrelerinde sentezlenmesine rağmen megakaryosit ve trombositlerde de varlığı gösterilmiştir.<sup>33</sup> Fibrinojen ile ilgili lenfoid organlarda detaylı olarak yapılmış çalışmalara henüz literatürde yaygın olarak rastlanılmamaktadır. Ancak idiopatik trombositopenik purpura (ITP) gibi otoimmünite etyolojisi olabileceği düşünülen hastalıkları içeren çalışmalara rastlanılmaktadır ya da T-hücre lenfomalarında trombositopeni koşulları göz önüne alınarak kemik iliği dokuları dolayısıyla megakaryositlerdeki fibrinojen dağılımı detaylı incelenmiştir.<sup>34</sup> Dolayısıyla bizim çalışmamızda olduğu gibi lenfoid organlardaki dağılımları ve fonksiyonel ilişkilerinin belirlenmesi için henüz yeterli veri literatürde yer almamaktadır. Bunların yanı sıra çalışmamız sırasında elde edilen bulgular doğrultusunda fibrinojenin epitel içi lenfositlerde gözlenmesi oldukça ilginçtir. Epitel altı hücrelerde özellikle makrofajlarda gözlenen reaktivite ve foliküler dendritik hücre ile interfoliküler alandaki dendritik hücre reaktivitesinin gösterilmesi de molekülün fizyolojik işlevi yönünden literatüre bir katkı olmaktadır. Ancak elbetteki fonksiyonel öneminin anlaşılabilmesi için çok daha detaylı çalışmaların planlanması gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy. 37th ed. New York: Churchill Livingstone; 1989. p.1324-5.
2. Cummings CW. Otolaryngol-Head and Neck Surgery. 2nd ed. Baltimore: Mosby; 1992. p.1110-1.
3. Fawcett DW. A Textbook of Histology. 12th ed. New York: Chapman and Hall; 1994. p.575-6.
4. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology, A Text and Atlas. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p.534.
5. Gartner LP, Hiatt JL. Colour Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.p.248-9.
6. Surjan JrL. Tonsils and lympho-epithelial structures in the pharynx as immuno-barriers. Acta Otolaryngol (Stockh) 1987;103:369-72.
7. Fujimura Y. Evidence of M cells as portals of entry for antigens in the nasopharyngeal lymphoid tissue of humans. Virchows Arch 2000;436:560-6.
8. Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DMH, et al. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. Immunology Today 1992;13(6):219-24.
9. Rubin E, Farber JL. Pathology. 3th ed. New York: Lippincott-Raven; 1999.p.1324.
10. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 5th ed. London: Mosby; 1998.p.37.
11. Quiding M, Granström G, Nordström I, Ferrua B, Holmgren J, Czerkinsky C. High frequency of spontaneous interferon-gamma-producing cell in human tonsils: Role of local accessory cells and soluble factors. Clin Exp Immunol 1993;91:157-63.
12. Fujiyoshi T, Watanabe T, Ichimiya I, Mogi G. Functional architecture of the nasopharyngeal tonsil. Am J Otolaryngol 1989;10:124-31.
13. Kodoma H, Faden H, Harabuchi Y, Kataura A, Bernstein JM, Brodsky L. Cellular immune response of adenoidal and tonsillar lymphocytes to the P6 outer membrane protein of non-typeable haemophilus influenza and its relation to otitis media. Acta Otolaryngol (Stockh) 1999;119:377-83.
14. Graeme-Cook F, Bhan AK, Harris NL. Immunohistochemical characterization of intraepithelial and subepithelial mononuclear cells of the upper airways. American Journal of Pathology 1993;143(5): 1416-22.
15. Heritage PL, Underdown BJ, Arsenaault AL, Snider DP, McDermott MR. Comparison of murine nasal-associated lymphoid tissue and peyer's patches. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1256-62.
16. Sewell W A, Cooley MA, Hegen M. CD 45 workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998.p.499-501.
17. Visser L, Poppema S. CD 45 workshop: Differential effects of CD 45 reagents on T- cell activation. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998.p.502-4.
18. Tchilian EZ, Wallace DL, Wells RS, Flower DR, Morgan G, Beverley PCL. A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID. J Immunol 2001; 15;166(2):1308-13.
19. Thorbecke GJ, Amin AR, Tsiagbe VK. Biology of germinal centers in lymphoid tissue. The FASEB J 1994;8:832-40.
20. Conjeaud H, Rubinstein E, Horejsi V. CD 53 workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, editors. Leukocyte Typing VI. New York: Garland publishing; 1998.p. 517-9.
21. Dignat-George F, Bardin N, Buckley C, et al. CD146 (S-ENDO/MUC18) Workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland publishing; 1998.p.755-9.
22. Shaw S. CD146. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998.p.1210-1.
23. Weninger W, Rendl M, Mildner M, et al. Keratinocytes express the CD146 (Muc18/ S-endo) antigen in tissue culture and during inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol 2000;115(2):219-24.
24. Seftalioglu A, Karakoc L. Expression of CD146 adhesion molecules (MUC18 or MCAM) in the thymic microenvironment. Acta Histochem 2000;102 (1):69-83.
25. Lozano F, Calvo J, Roca A, Places L, Simarro M. CD5 workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland publishing; 1998.p.56-9.
26. Shaw S. CD5. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998. p.1112-3.
27. MacLennan ICM. Germinal centers. Annu Rev Immunol 1994;12:117-39.
28. Loveland BE, Szokolai K. CD55 workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998.p.519-21.
29. Shaw S. CD55. In: Kishimoto T, Kikutani H, eds. Leukocyte Typing VI. New York: Garland publishing; 1998. p.1154-5.
30. Rademarkers LH. Dark and light zones of germinal centers of the human tonsil: An ultrastructural study with emphasis on heterogeneity of follicular dendritic cells. Cell Tissue Res 1992;269:359-68.
31. Hale G. CD52 Workshop panel report. In: Kishimoto T, Kikutani H, editors. Leukocyte Typing VI. New York: Garland Publishing; 1998.p.514-7.
32. Dybjer A, Hellquist L, Johansson B, Rydgren L, Billstrom R. Seropositive polyarthritis and skin manifestations in T-prolymphocytic leukemia/Sezary cell leukemia variant. Leuk Lymphoma 2000;37(3-4):437-40.
33. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology: Blood Coagulation. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.p.566-70.
34. Podolak-Dawidziak M, Hancock V, Lelchuk R, Kotlarek-Haus S, Martin JF. The expression of mRNA for Fibrinogen in megakaryocytes isolated from patients with T-cell lymphoma. Br J Haematol 1995;91(2):362-6.