

T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Patoloji Bۆlümü  
şef: Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt

# **OVERİN MATÜR KİSTİK TERATOMLARINDA MELANOSİTLER VE LANGERHANS HÜCRELERİ ARASINDAKİ HİSTOMORFOGENETİK İLİşKİLER**

**Dr. Pelin YILDIZ**

**(Tez Danışmanı: Doç.Dr. Erol Rüştü BOZKURT)**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2010**

## **TEŞEKKÜR:**

*Hastanemizde çağdaş ve bilimsel çalışma, araştırma ve eğitim olanakları sağlayan, bizleri destekleyen Başhekimimiz Doç. Dr. Özgür Yiğit'e,*

*Asistanlığım boyunca engin bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, düşünmeye sevk eden, hem mesleki hem insani değerler bakımından bizlere örnek olan, çalışma ortamımızın saygı ve sevgi çerçevesinde sıcak bir aile ortamı olması için emek veren, destekleyen, klinik şefimiz, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt'a,*

*Asistanlığım süresince destek olan klinik şef yardımcımız Uz. Dr. Bilgin Aksoy'a,*

*Bölümümüzdeki inanılmaz yoğunluğa rağmen hem patoloji bilgisi hem de hayat tecrübesini fedakârca bizimle paylaşan, hayatımda hep önerilerine ihtiyaç duyacağım 'bir bilen' insan Uz. Dr. Gülben Erdem Huq'a,*

*Zorlandığımızda çekinmeden arayabileceğimiz, kıvrak zekâsıyla bizlere değişik çözümler ve bakış açıları sunan, en zor zamanlarda bile bizi güldürmeyi başaran Doç. Dr. Kemal Behzatoğlu'na,*

*Erken emeklilik kararıyla bizi üzen, dermatolojik patoloji konusunda bize yaptığı katkılardan dolayı müteşekkir olduğumuz Uz. Dr. Osman Nuri Hüten'e,*

*Sorduğumuz ve danıştığımız soruları sabırla cevaplayan Uz. Dr. Zuhâl Gücin'e dobralığı ve titizliğiyle örnek olan Uz. Dr. Feray Günver'e, yardımseverliği, iyi niyeti ve samimiyeti ile hep yanımızda olan Uz. Dr. Esra Paşaoğlu'na, çalışkanlığı ve pratikliğine hayran olduğum Uz. Dr. Cem Leblebici'ye, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşmaktan mutluluk duyan Uz. Dr. Nevra Dursun'a, aramıza yeni katılıp sakin tavırları ve sürprizleri ile*

*bölümümüze yeni bir renk katan Uz. Dr. Semiha Battal Havare'ye,*

*Asistanlığa alışmamdaki katkılarını unutamayacağım, özverili, hoşgörülü, sevgi dolu pozitif tavırları ile örnek olan candan dostum Dr. Meltem Öznur'a,*

*Patoloji ve hayat konusunda bazen mutlu bazen hüzünlü günlerimi paylaştığım, unutulmayacak anılar paylaştığım yol arkadaşlarım Dr. Gülzade Özyalvaçlı, Dr. Şule Canberk, Dr. Tuğçe Güzel Çay, Dr. Fadime Bahadır, Dr. Melike Özcan, Dr. Sevim Baykal ve Dr. Mehmet Zengin'e,*

*Çalışmalarında ve asistanlık sürecimin her aşamasında titizlik ve özverileriyle teknik olarak destek sağlayan ve benden yardımlarını esirgemeyen, sıkıntılarımı paylaşan Aslı Tüysüz, Burcu Gençtürk, Tuğba Ayşar, Koray Cengiz, Hacı Ali Kurt, Ayşe Yılmaz, Hanife Yılmaz, Büşra Keskin, Hatice Ertop, Fatma Çoban, Recep Önal, Mehmet Öğren, Abdullah Çelik, Ahmet Akıllı, Ayşe Baltürk, Erhan Akyol, Mürsel Dikmen, Ali Osman Saman'a,*

*Bugünlere gelebilmem için ellerinden gelen her türlü destek ve fedakârlığı gösteren, hep yanımda olan biricik aileme*

***TÜM KALBİMLE TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM...***

# İÇİNDEKİLER

<b>SUMMARY /ÖZET .....</b>	<b>V-VIII</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>IX</b>
<b>GİRİŞ .....</b>	<b>1-2</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3-43</b>
<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>44-45</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>46-53</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>54-57</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>58-59</b>
<b>FOTOĞRAFLAR .....</b>	<b>60-63</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>64-74</b>

## **SUMMARY**

Mature cystic teratomas are benign ovarian tumors common in the reproductive years. Rarely they could reside in testicles. In addition to gonads they could be found in different parts of body mostly in the midline. They were reported both female and male vertebrated animals. Most of the cases compose of one or more disorganized mature tissues from all three germ layers: ectoderm, mesoderm, endoderm.

Melanocytes are derived from melanoblasts, migrated from neural crest. They are dendritic cells, locating in the basal layer of epidermis.

Langerhans cells are mobile, dendritic, antigen presenting cells to T lymphocytes that appear in all stratified epithelium especially in the upper and mid part of the squamous epithelium. According to many publishment, they are thought to be mesenchymal originated cells derived from CD 34(+) stem cells.

In literature there is only one study sustaining the theory of common embryologic origin of melanocytes and Langerhans cells.

45 mature cystic teratomas cases, which were diagnosed in Ministry of Health İstanbul Education and Training Hospital Pathology Department between 2000-2006 were retrospectively studied. Cases were grouped according to diameter and localisation of the tumor and age of the patient. Immunohistochemically HMB-45 and Melan-A were applied for melanocytes, CD1a ve Langerin were applied for Langerhans cells.

The purpose of this study was to hold a view about the existence, relationship and embryological origin of melanocytes and Langerhans cells in mature cystic teratomas which may have the similar cell types and architectural structure of the original vertebrated body.

Although Langerhans cells were detected in all cases, melanocytes were established in 88,2 % of cases. The study in literature reported that if there were no melanocyte in the case, there were no Langerhans cell also. So they suggested that under this circumstances like melanocytes Langerhans cells could derive from neural crest. We concluded that Langerhans cells could derive from another source except neural crest where melanocytes evolve in the mature cystic teratomas and embryos of vertebrates. Additionally there would not be relationship between Langerhans cells and melanocytes.

*Key words: Langerhans cell, mature cystic teratomas, melanocyte, neural crest, HMB-45, Melan-A, CD 1a, Langerin.*

## ÖZET

Matür kistik teratomlar genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen benign over tümörüdür. Testislerde ender olarak görünürler. Gonadlar dışında büyük çoğunlukla orta hatta olmak üzere, vücudun değişik yerlerinde de ender olarak görülebilirler. Birçok omurgalı erkek ve dişi hayvanda da bildirilmiştir. Vakaların büyük kısmı embriyonik germ tabakaları olan: ektoderm, mezoderm ve endodermin bir ya da daha fazlasına ait disorganize, matür dokulardan oluşur.

Melanositler, nöral kristadan göç eden öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alan, epidermisin bazal tabakasında yerleşimli dendritik hücrelerdir.

Langerhans hücreleri tüm stratifiye epitellerde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında bulunan mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir. Bugün pek çok kaynakta Langerhans hücrelerinin mezenkimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD 34(+) kök hücrelerinden köken aldığı ileri sürülmektedir.

Günümüzde melanosit ve Langerhans hücrelerinin ortak embriyolojik kökenden geldiğini savunan 30 olguluk matür kistik teratom ile yapılmış geniş tek bir çalışma mevcuttur.

2006-2009 yılları arasında S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde rapor edilen 45 adet matür kistik teratom olgusu yaş, lokalizasyon ve çap bilgileri açısından gruplandırıldı. İmmunohistokimyasal olarak melanositler için HMB-45 ve Melan-A, Langerhans hücreleri için CD1a ve Langerin immunohistokimyasal boyaları ile işleme tabi tutuldu.

Yaptığımız çalışmada; hücre birimleri ve arşitektürel yapılanmalar bakımından orijinal vücuda yakın bir yapılanma gösteren matür kistik teratomlarda epidermisteki melanositler ve

Langerhans hücrelerinin varlığı, birbiri ile ilişkileri ve embriyolojik kaynakları hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık.

Olgularımızın tümünde Langerhans hücresi saptanmakla birlikte % 88,2 sinde melanositler mevcuttu. Literatürdeki çalışmada ise melanositlerin saptanmadığı vakalarda Langerhans hücrelerine rastlanmadığı dolayısıyla Langerhans hücrelerinin melanositler gibi nöral krest kökenli olabileceği savunulmuştur.

Embriyonal bir model olarak kabul ettiğimiz matür kistik teratomlarda Langerhans hücrelerinin, melanositlerin köken aldığı nöral krest dışında bir kaynaktan gelişebileceği ve bu iki hücre arasında embriyolojik olarak ilişki olamayabileceği sonucuna vardık.

*Anahtar kelimeler: Langerhans hücresi, matür kistik teratom, melanosit, nöral krest, HMB-45, Melan-A, CD 1a, Langerin.*



## **KISALTMALAR:**

CD 1a: Cluster of Differentiation 1a

EMA: Epithelial membrane antigen (Epitelyal membran antijeni)

FSH: Folikül stimule edici hormon

GFAP: Glial fibriler asidik protein

GİS: Gastrointestinal sistem

H&E: Hematoksilen& Eosin

İHK: İmmunohistokimya

Melan A/MART-1: Melanoma Antigens recognized by T cells-1

NOS: Not otherwise spesified

NSE: Nöron spesifik enolaz

SB: Sağlık Bakanlığı



## GİRİŞ VE AMAÇ

Matür kistik teratomlar; tüm over tümörlerinin yaklaşık 27-44'ünü, benign over tümörlerinin yaklaşık % 58 'ini oluşturan tümörlerdir. Geniş bir yaş grubu (2-80 yaş) aralığına sahip olsa da olguların 2/3'sinden fazlası 15 yaş altındadır. Genellikle iki ya da daha fazla germ tabakasından köken alan çeşitli matür dokulardan oluşur. Hemen hepsinde ektodermal yapılar baskın olarak bulunmakla birlikte olguların yarısından çoğunda mezodermal ve endodermal yapılar mevcuttur (1, 2).

Ektodermal yapılar pilosebasöz bezler, ter bezleri ve nöral dokuları içerir. Nöral dokular genellikle glialdır fakat beyin, beyincik, koroid pleksus, retina gibi daha organize yapılar da olabilir. Mezodermal yapılar düz kas, kemik, kıkırdak, düz kas, fibröz doku ve yağ dokudan oluşur. Endodermal yapılar respiratuar ve gastrointestinal dokular, tiroid dokusu ve tükrük bezi yapılarını içerir. Tiroid dokusu dışında endokrin dokular sık görülmemekle birlikte hipofiz, paratiroid ve adrenal dokular ait yapılar bildirilmiştir. Nadir bileşenler meme, prostat, retina, pulmoner ve diğer dokulardır.

Melanositler, nöral kristadan göç eden, öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alır, bu nedenle embriyonal dönemde gelişimi kraniokaudal yöndedir. Bu uzantılı hücreler epidermisin bazal tabakasinda yerleşmiştir (3, 4).

Langerhans hücreleri, 1868 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanan, tüm stratifiye epitellerde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında yerleşen mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir (5, 6).

20.yüzyılın ortalarında Masson, Langerhans hücrelerinin melanositlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. 1963 yılında ise Breathnach ise nöral bir eleman gibi görev yaptığını savunmuştur (8). Bunları takiben pek çok çalışma yapılmış olup bu hücrelerin kemik iliğinden kaynaklanan monositik, myeloid ya da lenfoid orijinli olduğu hipotezi ortaya konmuştur (9). Bugün pek çok kaynakta Langerhans hücrelerinin mezenkimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD34(+) kök hücrelerinden köken aldığı ileri sürülmektedir (10,11).

Literatürü incelediğimizde melanosit ve Langerhans hücrelerinin ortak embriyolojik kökenden geldiğini savunan tek bir çalışma mevcuttur (12). Bu çalışmada, overde 30 matür kistik teratom olgusu değerlendirilmiş, melanositler için melan-A ve HMB-45, Langerhans hücreleri için CD1a, hem melanositler hem de Langerhans hücreleri için S100 uygulanmıştı. Sadece epidermal tabakadan oluşan, deri eklerine sahip olmayan, 7 olguda melanosit ve Langerhans hücrelerine rastlanmadığı bildirilmiştir. Buna ek olarak her üç germ yaprağına sahip, epidermal dokusunda melanositlerin saptanmadığı olgularda Langerhans hücrelerinin de olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada iki hücre tipinin, en azından overin matür kistik teratomlarına ait embriyonik dokularla, ilişkili olabileceği, yapılan immunohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopik bulgular ile Langerhans hücrelerinin; melanositler gibi nöral krestten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (12).

Teratomlar sadece insana özgü tümörler değildir. Birçok omurgalı türde(evcil ve yaban) oluşabildiği gösterilmiştir (7).

Yaptığımız çalışmada; hücre birimleri, organizasyon ve arşitektürel yapılanmalar bakımından orijinaline yakın sayılabilecek genel anlamda bir vücut yapımı gösteren matür kistik teratomlarda epidermisteki melanositler ve Langerhans hücrelerinin varlığı, birbiri ile ilişkileri ve embriyolojik kaynakları hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### OVERİN EMBRİYOLOJİSİ

Dişi ve erkek embriyodaki gonadlar embriyonik hayatın 7. haftasına kadar aynıdır. Gonadlar en başta bir çift uzunlamasına, çöломik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenkimin yoğunlaşmasıyla oluşmuş genital ya da gonadal kabarıklık halinde belirirler. Primordial germ hücreleri fertilizasyondan dört hafta sonra yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirir. Son barsağın mezenterinin dorsali boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek 5. haftanın başlarında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada genital kabarıklıkları işgal eder (13). Primordiyal germ hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında, genital kökenli germ hücreleri proliferasyonla, epitel altındaki mezenkim içine girerler. Burada primitif cinsiyet kordonları denilen düzensiz şekilli kordonları oluştururlar. Primitif cinsiyet kordonları daha çok overin medüller kısmında yerleşmişlerdir. Daha sonra bunlar kaybolup yerini overin medullasını oluşturan vasküler bir stromaya bırakırlar.

Dişi gonad yüzey epiteli çoğalmaya devam eder. Yedinci haftada bunlardan, alttaki mezenkimin içine girmesine rağmen, yine de yüzeye yakın kalmaya devam eden ve kortikal kordonlar adı verilen ikinci nesil kordonlar gelişir. Bu kordonlar, dördüncü ayda bir ya da daha çok hücreyi çevreleyen izole hücre topluluklarına ayrılır. Bu germ hücreleri zaman içinde 'oogonia'ya dönüşürken, yüzey epitelinden aşağı göçüp germ hücrelerini çevreleyen epitelyum hücreleri de follüküler hücreleri oluşturur. Dişi gonadın medüller kordonları geriler iken kortikal kordonların sekonder jenerasyonu oluşur. Erkek ve dişi embriyoda mezonefrik ve paramezonefrik iki çift genital kanal mevcuttur. Paramezonefrik kanal ürogenital sırtın anterolateral yüzeyindeki epitelin uzunlamasına bir invajinasyonu sonucu ortaya çıkar. Çöломik

kaviteyi döşeyen mezoderm peritoneal kavitenin mezotelini oluşturur. Nefrogenital tomurcuğu örten bu epitelyum özelleşerek paramezonefrik kanalları yapar (14). Paramezonefrik kanal endoserviks, endometrium ve tuba uterina gibi ana uterin kanalları oluşturur. Postnatal over epiteli embriyonal hayattaki nefrogenital kabarıklığı örten epitelle aynı özelliktedir. Bundan dolayı endoserviks, endometrium, tuba ve overlerde aynı morfolojide tümörler görülebilmektedir (1).

## OVERİN ANATOMİSİ

Overler, fossa ovarikada yerleşimli, badem şeklinde 4-8 gr ağırlığında, erişkinde yaklaşık olarak 30x20x10 mm ölçülerinde bir çift organdır. Uterusun her iki yanında lateral pelvik duvara yakın, Broad ligamanın arkasında, rektumun önünde yer alırlar. Broad ligaman uterus üzerindeki çift katlı periton katlantısıdır. Her iki over anterior yüzünden mezoovaryum ile broad ligamanının arka yüzüne bağlıdır (15). Overin yan yüzü pelvis duvarına dayanmıştır, bu yüzün oturduğu fossa ovarika yukarıda eksternal iliak arter, aşağıda ön tarafta ligamentum latum tarafından sınırlandırılmıştır. Arka sınırı üretere kadar uzanırken, altından obturator arter, ven ve sinir geçer. Damar, sinir ve lenfatikler overe hilusa adı verilen ön kısımdan girerler. Overin arka kenarı serbest ve yuvaraktır. Üst ucuna, içerisinden ovarik arter ve venin ve de pleksusun geçtiği, “ligamentum suspensorium ovarii” tutunur. Alt ucuna ise “ligamentum ovarii proprium” tutunur (16, 17). Overin arterleri, aorta abdominalisten çıkan, sağ ve sol ovarik arterlerden gelir. Bunlar mezosalpinks içinde uterin arterin ovarik dallarıyla anastomoz yaparlar.

Overin venleri arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus pampiniformisi yaparlar. Ovarik ven dekstra vena cava inferiora dökülürken, v.ovarica sinistra vena renalis sinistraya dökülür. Uterus ve overlerin lenfatikleri ovarik arteri seyrederek 1. ve 2. lomber vertebra düzeyindeki nodi lymphatici paraaortica (lateral lomber nodlara) girerler. Bununla birlikte aksesuar lenfatikler subovaryan pleksusu atlayıp, broad ligaman üzerinden internal iliak, eksternal iliak

ve intraortik lenf nodlarına ya da round ligaman üzerinden ilik ve inguinal lenf nodlarına drene olur (15, 16).

## OVERİN HİSTOLOJİSİ

Over morfolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Korteksin dış kısmı follikülleri de içeren asellüler kollajenöz bağ dokudan, iç kısmı sıkı yerleşimli fibroblastları andıran içi hücrelerden oluşur. Folliküller etrafında dağınık halde düz kas lifleri mevcuttur. Medulla ise daha gevşek yapıda olup, mezenkimal dokudan oluşan kan damarları, lenfatikler, sinirler ve bunları çevreleyen mezotel hücrelerinden oluşur. Medulla ve korteks arasında belirgin bir sınır yoktur (2, 10, 18). Overin yüzey epiteli tüm overi çepeçevre örten tek sıralı modifiye mezotelyal hücrelerden oluşan bir tabakadır. Mezotel yüzey, çöломik ya da germinal epitelyum olarak da bilinmektedir. Bu epitel immünhistokimyasal olarak keratin, EMA, Ber-EP4, CA-125, desmoplakin, vimentin, östrojen ve progesteron reseptörleri, epidermal büyüme faktörü ve FSH ekspres eder (19, 20). Hücreler basık, küboidal ya da kolumnar olabilir (16). Glikojen, asit ve nötral mukopolisakkaritler içerirler (21, 22). Yüzey epitelinin, müllerian kanalları (tubal, endometrial ve endoservikal mukoza öncüleri) döşeyen epitelle yakın embriyolojik ve fonksiyonel ilişkisi bu dokular ve bunlardan çıkan tümörler arasındaki benzerliği açıklayabilir. Aslında kadınlardaki tüm pelvik ve abdominal mezotel ve altındaki mezenkim sekonder müllerian sistem olarak anılmaktadır (2). Yüzey epiteli kortikal invajinasyonlar yapıp inklüzyon gland ve kistlerini oluşturur (16). Bunlarda displastik değişikler görülebilir, bazı yazarlara göre yüzey epiteli tümörlerinin çoğunun kökeni bu invajinasyonlardır (23).

Germinal epitel altındaki stroma, tunika albuginea denen sınırları belirsiz tıkkız bağ dokusu tabakası oluşturur. Tunika albuginea overin açık renkte görülmesini sağlar (24).

Over stroması; korteks ve medulla olarak ikiye ayrılır, birbiriyle devamlılık gösteren bu bölümler görünüm olarak da birbirlerine benzer. Stromal hücreler fibroblastta benzer, iğsi şekilli olup, dar sitoplazmaya sahiptir, tipik olarak whorl yapıları ya da storiform patern yaparlar. Yoğun retiküler ağ ve özellikle kortekste yoğun olmak üzere çeşitli miktarlarda kollajen ile birbirlerinden ayrılırlar. Stromal hücreler sitoplazmik lipid damlacıkları içerebilir. Bazı hücreler myoid (myofibroblastik) özellikle sahiptir ve düz kas aktini ve desminle pozitif immünreaktivite gösterirler (2, 25, 26).

Stromada bulunabilen fibroblastik hücrelerden geliştiği düşünülen luteinize stromal hücreler, enzimatik aktif stromal hücreler, desidual hücreler, düz kas hücreleri, endometrial stromal hücreler, matür adipositler ve nöroendokrin hücreler bulunur (16, 27).

Walthard adaları mezoovaryumda, mezosalpenkste ve over hilusunda görülebilen ürotelial görünümde, muhtemelen mezotel kökenli hücrelerden oluşan solid ya da kistik adalardır (2).

Doğum sırasında dişi overinde yaklaşık 400.000 adet primordial follikül bulunur. Puberteden sonra yalnızca 400 follikül ovulasyona uğrar, diğerleri dejenere olup atretik follikül adını alır (28).

Reprodüktif dönemde süperfisiyal kortekste, tunika albugineanın hemen altında bulunurlar. Primordiyal folliküller, yolk kesesi endoderminden köken alan, overe göç eden ve burada oogonia oositleri oluşturacak germ hücrelerini içerir (2,29). Follikülogenezis, folliküler matürasyonun başında luteal faz ve devamında folliküler faz olarak sürer. Follikülerin büyümesi esas olarak follikül hücreleri ile birlikte primer oositin ve bunu çevreleyen stromanın büyümesiyle olur. Follikül hücreleri tek tabakalı kübik hücreler haline geldiğinde folliküle unilaminer primer follikül adını alır. Follikül hücreleri mitozla çoğalır ve çok katlı follikül epiteli ya da granüloza tabakasını oluşturarak multilaminer primer follikül oluştururlar.



Granüloza hücreleri retikulum içermezler, vimentin, keratin ve desmoplakin ile pozitif immünreaktivite gösterirler. Oosit en az üç glikoproteinden oluşan ve zona pellusida olarak adlandırılan kalınca bir tabakayla çevrilidir. Granüloza hücreleri çoğaldıkça, follikül etrafındaki stromal hücreler bazal membranın hemen dışında teka tabakalarını oluşturur. Bu tabaka iki bölüme ayrılır. İçteki teka interna damardan zengin, küboidal hormon sekrete eden hücrelerden oluşur. Dıştaki teka eksterna bağ dokudan oluşur. Temel olarak düz kas hücreleri ve kollajen lif demetlerinden oluşur (2, 10, 16). Follikül gelişimi sırasında hücreler arasındaki boşluklarda follikül sıvısı toplanmaya başlar, bu boşluklar birleşerek antrumu oluştururlar. Bu döneme sekonder (veziküler) follikül adı verilir. Gelişim devam ederek granüloza tabakası hücreleri follikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kümülüs ooforus denilen tepecik oluşturur. Bu yapı follikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer (16).

Ovulasyondan önceki son aşama olan Graaf follikülünün ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granüloza ve teka hücrelerinde lüteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda fertilizasyon olmamışsa, çevre bağ doku regrese olmuş korpus luteumu sarar ve zamanla korpus albikansa dönüşür (2, 16).

Hilus hücreleri testisin leydig hücreleri ile morfolojik olarak aynıdır. Fetal hayatta bulunan hücreler, çocukluk çağında kaybolup, pubertede tekrar belirirler. Ovaryal stromal proliferasyon ve stromal lüteinizasyona paralel olarak gebelik ve postmenopozal dönemlerde sayıları artar. Rete ovarii, rete testisin overdeki analogudur. Tüm overlerin hilusunda bulunur. Düzensiz yarıklar, tübüller, kistler ve intraluminal papillalardan oluşur. Epiteli değişken olup basık, küboidal ya da kolumnar olabilir. Hücreler sitokeratin, vimentin ve desmoplakin ile sitoplazmik olarak immünreaktiftir (16, 30, 31).

# OVER TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI–WHO 2002 (TABLO 1) (1)

## Yüzey epiteli-stromal tümörler

### *Seröz tümörler*

#### **-Malign:**

\* Adenokarsinom

\*Yüzey papiller adenokarsinom

\*Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)

#### **-Borderline tümör :**

\*Papiller kistik tümör

\*Yüzey papiller tümörü

\*Adenofibrom, kistadenofibrom

#### **-Benign:**

\*Kistadenoma

\*Papiller kistadenom

\*Yüzey papilomu

\*Adenofibrom ve kistadenofibrom

### ***Müsinöz tümörler***

#### **-Borderline :**

\*İntestinal tümör

\*Endoservikal benzeri

#### **-Benign:**

\*Kistadenom

\*Adenofibrom

-Müsinöz kistik tümör ile birlikte mural nodüller

-Müsinöz kistik tümör ile birlikte pseudomiksoma peritonei

### ***Endometrioid tümörler (Skvamöz diferansiyasyon gösteren varyantları da içeren)***

#### **-Malign**

\* Adenokarsinom;

\*Adenokarsinofibrom (Malign adenofibrom)

\*Malign mikst müllerian tümör (Karsinosarkom)

\*Adenosarkom

\*Endometrioid stromal sarkom (Düşük grade)

\*Andiferansiye over sarkomu

**-Borderline:**

\*Kistik tümör

\*Adenofibrom ve kistadenofibrom

**-Benign:**

\*Kistadenom

\*Adenofibrom ve kistadenofibrom

***Berrak hücreli tümörler***

**-Malign:**

\* Adenokarsinom

\*Adenokarsinofibrom ve kistadenofibrom

**-Borderline:**

\*Kistik tümör

\*Adenofibrom ve kistadenofibrom

**-Benign:**

\*Kistadenom

\*Adenofibrom ve kistadenofibrom

### *Transizyonel hücreli tümörler*

#### **-Malign:**

\*Transizyonel hücreli karsinom (Non-Brenner tip)

\*Malign Brenner tümörü

#### **-Borderline:**

\*Borderline Brenner tümörü

\*Prolifere varyant (tip)

#### **-Benign:**

\*Brenner tümör

\*Metaplastik varyant

### *Skvamöz hücreli tümörler*

-Skvamöz hücreli karsinom

-Epidermoid kist

### *Mikst epitelyal tümörler*

#### **-Malign**

#### **-Borderline**

#### **-Benign**

*Andiferansiye ve klasifiye edilemeyen tümörler*

-Undiferansiye karsinom

-Adenokarsinom, NOS

**Seks kord-stromal tümörler**

*Granüloza-stromal hücreli tümörler*

**-Granüloza hücreli tümör grubu**

\*Erişkin granüloza hücreli tümör

\*Juvenil granüloza hücreli tümör

**-Tekom-fibrom grubu**

\*Tekom, NOS

\*Tipik

\*Luteinize

**-Fibrom**

\*Sellüler fibrom

**-Fibrosarkom**

**-Stromal tümör ve minör seks kord elemanlılar**

**-Taşlı yüzük hücreli stromal tümör**

**-Klasifiye edilemeyen (fibrotekom)**

***Sertoli-stromal hücreli tümörler***

**-Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastomlar)**

\*İyi diferansiye

\*Orta derecede diferansiye

Heterolog elemanlar içeren varyant

\*Kötü diferansiye (sarkomatoid)

Heterolog elemanlar içeren varyant

\*Retiform

Heterolog elemanlar içeren varyant

**-Sertoli hücreli tümör**

**-Stromal-Leydig hücreli tümör**

***Mikst ya da klasifiye edilemeyen tipte seks-kord stromal tümörleri***

***Mikst ya da klasifiye edilemeyen hücre tipinde seks-kord stromal tümörleri***

-Annüler tübüller içeren seks-kord tümör

-Gynandroblastom (komponentleri belirtilen / spesifiye edilen)

-Klasifiye edilemeyen seks-kord stromal tümörler

***Steroid hücreli tümörler***

**-Stromal luteoma**

**- Leydig hücreli tümör grubu**

\*Hilus hücreli tümör

\*Leydig hücreli tümör, non-hiler tip

\*Leydig hücreli tümör, NOS

**-Steroid hücreli tümör, NOS**

\*İyi diferansiye

\*Malign

## **Germ hücreli tümörler**

### *Primitif germ hücreli tümörler*

**-Disgerminom**

**-Yolk sak tümörü**

\*Poliveziküler vitellin tümörü

Glandüler varyant / tip

Hepatoid tip

**-Embriyonel karsinom**

**-Poliembriyom**

**-Non-gestasyonel koryokarsinom**

**-Mikst germ hücreli tümör (komponentleri belirtilen / spesifiye edilen )**



***Bifazik ve trifazik teratom***

**-İmmatür teratom**

**-Matüre teratom**

\*Solid

\*Kistik

Dermoid kist

Fetiform teratom (homonkulus)

***Monodermal teratom ve dermoid somatik kistlerle ilişkili somatik tip tümörler***

**-Tiroid tümör grubu**

\*Struma ovarii

Benign

Malign

**-Karsinoid grubu**

\*İnsüler

\*Trabeküler

\*Musinöz

\*Strumal karsinoid

\*Mikst

### **-Nöroektodermal tümör grubu**

\*Ependimom

\*Primitif nöroektodermal tümör

\*Medulloepitelyoma

\*Glioblastoma multiforme

\*Diğerleri

### **-Karsinom grubu**

\*Skuamöz hücreli grup

\*Adenokarsinom

\*Diğerleri

### **-Melanositik grup**

\*Malign melanom

\*Melanositik nevüs

### **-Sarkom grubu (spesifiye tip)**

### **-Sebasoz tümör grubu**

\*Sebasoz adenom

\*Sebasoz karsinom

### **-Pituiter-tip tümör grubu**

### **-Retinal anlage tümör grubu**

## **-Diğerleri**

### ***Germ hücreli seks kord-stromal tümörler***

#### **-Gonadoblastom**

\*Malign germ hücreli tümör varyantı

#### **-Mikst germ hücreli-seks kord-stromal tümör**

\*Malign germ hücreli tümör varyantı

### ***Rete ovarii tümörleri***

-Adenokarsinom

-Adenom

-Kistadenom

-Kistadenofibrom

### **Sınıflanamayan tümörler**

-Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip

-Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip

-Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

- Hepatoid karsinom

-Primer ovaryan mezotelyoma

-Wilm's tümörü

-Gestasyonel koryokarsinom

-Hidatiform mol

-Adenoid kistik karsinom

-Bazal hücreli tümör

-Ovarian Wolffian tümör

-Paraganglioma

-Miksoma

-Overe spesifik olmayan yumuşak doku tümörleri

-Diğerleri

## **Tümör benzeri durumlar**

- Gebelik luteoması
- Stromal hipertekozis
- Stromal hiperplazi
- Fibromatozis
- Masif ovaryan ödem
- Diğerleri

## **Lenfoid ve hematopoetik tümörler**

- Malign lenfoma (spesifiye tip)
- Lösemi (spesifiye tip)
- Plazmositom

## **Sekonder tümörler**

## OVERİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ

Germ hücreli tümörler; embriyonik gonadın primitif germ hücrelerinden köken alan çok sayıda histolojik olarak farklı tümör tipinden oluşmaktadır. Son 5 dekaddır germ hücreli tümörler gonadal neoplazmların spesifik grubu olarak sınıflandırılmıştır.

Şunlara dayanmaktadır:

1. Bu neoplazmların ortak histogenezi
2. Aynı tümörde bulunan farklı neoplastik elemanların nispi sıklığı
3. Migrasyon sırasında yolk kesesi duvarından gonadal kabalaklığa göç eden primitif germ hücreleri içeren histolojik olarak benzer ekstra gonadal neoplaziler
4. Erkek ve kadınlarda görülen çeşitli tümörlerdeki belirgin homoloji (32)

Germ hücreli tümörleri üç genel kategoriye de ayırabiliriz:

1. İmmatür germ hücreli tümörleri değişken derecede diferansiasyon gösterir. Genellikle 20 yaş altındadır.

İmmatür germ hücrelerini içeren→Disgerminom

Erken embriyonik gelişim gösteren→Embriyonal karsinom, Poliembriyom

Ekstraembriyonik farklılaşma gösteren→Koryokarsinom, yolk kesesi tümörü

İmmatür somatik doku →İmmatür teratom

2. Matür germ hücreli tümör tipik olarak benign kistik teratomlardır. Çok sayıda somatik dokudan oluşmuştur. Basit dermoid kistten insan formundaki tümörlere kadar çeşitlilik gösterir. Üreme çağında sıktır.
3. Malignleşen benign kistik teratomlar örneğin skuamöz karsinom (33), karsinoid, malign struma ovarii (Tiroid karsinom) ve diğer nadir neoplazmlar. Postmenopozal kadınlarda daha sıktır.

### ***Epidemiyoloji***

Germ hücreli tümörler yüzey epiteli kökenli stromal tümörlerden yüzey epiteli kökenli tümörlerden sonra ikinci en büyük over neoplazi grubudur (32). Overin primer tümörlerinin % 30'unu oluşturur. Bunun % 95'i matür kistik teratomlardır, kalanı maligndir ve Batı ülkelerinde görülen tüm over kanserlerinin 3%'üdür (1).

Çok çeşitli yaş gruplarında görülmesine rağmen sıklıkla ilk ile altıncı dekadlar arasında görülür (32). Ortalama yaş 18'dir.

Malign germ hücreli tümörler çocukluk ve adölesan çağın en sık görülen over kanseridir. 21 yaş altında görülen over kanserlerinin yaklaşık % 60'ı germ hücreli tiptir ve bunların 1/3 kadarı maligndir (1).

### ***Etyoloji***

Overin germ hücreli tümörlerinin etyolojisi net olarak açıklanamamıştır (1).

## ***Klinik Özellikler***

Genç kadınlarda sıklıkla ağrı ve kitle en sık başvuru sebebidir.(1)

## ***Histopatoloji***

Germ hücreli tümör grubu içindeki değişik tümörler embriyonal gelişimin erken evrelerinde matür adult dokulara kadar olan şekli bozulmuş morfolojik yapılardan oluşmaktadır. Bunların malignleşme kapasitesi vardır.(1, 34)

## ***Histogenez***

6. haftada gonadal kabarıklığa göç eden primordial germ hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Az miktarda da (çok küçük oranda da) erişkin kadın genital sisteminin germ hücreli olmayan tümörlerinden çıktığı düşünülmektedir.(1)

### **1) Disgerminom**

En sık primitif germ hücreli tümördür (35). Tüm over tümörlerinin %1'inden azını, malignlerin %5'ini bu tümör oluşturur (32). Morfolojik, histokimyasal ve ultrastrüktüel olarak primordial germ hücrelerine benzerler (32, 33). % 80-90'ı unilateral olan bu tümörler, daha sıklıkla sağ tarafta yerleşmişlerdir (32, 35, 36). Çapı birkaç cm'den 50 cm'ye kadar olan bu tümörlerin tamamı radyosensitifdir (32, 36).

### **2) Yolk kesesi tümörü**

Germ hücreli tümörleri arasında ikinci sıklıktaki tümördür. Genellikle 30 yaş altında görülür (2). Primitif malign germ hücreli tümörlerin yolk kesesi veya vitellin

yapılara doğru farklılaşması sonucu geliştiği düşünölmektedir (45, 46). Hemen tümü unilateraldir (33). Ortalama 15 cm çapındadır (1).

### **3) Embriyonal karsinom**

Embriyonik diskteki epitelyal hücre yapılarına benzer hücreler içeren tümörlerdir. Tüböler, papiller, glandüler ve solid gibi pek çok patern gösterir (1).

### **4) Poliembriyoma**

Çok nadir görölen, gelişimin çeşitli evrelerindeki erken embriyo yapılarını andıran embrioid yapıların varlığı ile karakterize tümörlerdir (1, 33).

### **5) Koryokarsinom**

Nadir görölen sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve ekstravillöz trofoblastlardan köken alan tümördür.(1) Genellikle büyük, solid ve tek taraflıdır (33).

### **6) Mikst germ hücreli tümörler**

En az biri primitif olmak üzere iki ya da daha fazla farklı germ hücre yapısı içeren tümörlerdir.



## 7) TERATOMLAR

Teratomlar genel anlamıyla pluripotent hücrelerden köken alan, geliştiği organ ya da anatomik yapıdan farklı, çok çeşitli dokulardan oluşan tümörlerdir (37). Teratomların kökeni konusunda şimdiye kadar pek çok teori ortaya atılmıştır. Kökeninin erken embriyonik gelişim sırasında blastomerler ya da embriyonal kalıntılar olduğu düşünölmüştür. Bugün ise yaygın olarak kabul edilen görüş, parthenogenik teoriye göre, primordial germ hücrelerinden köken aldığıdır (32, 38) . Tümörün primordial germ hücrelerinin yolk kesesinden, primitif gonada göçü sırasındaki anatomik bölgede bulunması ve en sık doğurganlık çağında görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir. Tüm matür over teratomlarının karyotipi 46,XX'tir (39, 40). Deneysel ve sitogenetik tekniklerle de germ hücre teorisi ve ilk mayotik bölünme sırasında tek germ hücresinden köken aldığı gösterilmiştir (39, 41).

Nadiren de olsa ilk mayotik bölünme öncesi oluşan tümörler görölmüştür (42,43).

-İmmatür Teratom

-Matür Teratom

*Solid*

*Kistik*

*Dermoid kist*

### *Fetiform Teratom (Homonkulus)*

-Monodermal Teratom ve Dermoid Kistlerle ilişkili somatik tip tümörler.

#### **A) İMMATÜR TERATOM**

Her üç germ tabakasından- ektoderm, mezoderm, endoderm- köken alır. Matür teratomların aksine immatür ve embriyonal (genellikle nöroektodermal) dokulardan oluşur (32). İmmatür teratomların post-mayotik germ hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir (44). Matür dokular sıklıkla bulunur, bazen baskın olan bu komponent olabilir, bu durumda matür kistik teratomun malign transformasyonundan ayırt edilmelidir. Matür dokuların neoplastik transformasyonun tersine immatür ve embriyonal elemanların bulunması immatür teratom lehinedir (32).

#### **Klinik Özellikler**

İmmatür teratomlar, teratomların %3'ünü, tüm over kanserlerini 1%'ini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %20'sini oluşturur. Tek başlarına olabilecekleri gibi malign germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak da bulunabilirler (1). Genellikle ilk iki dekada görülür, 14-19 yaşlar arası en sık görüldüğü zamandır, 7 yaş altında ve 40 yaş üzerinde nadiren bulunur (32, 34, 44).

Bu tümörler oldukça büyük çapa ulaşana kadar genellikle semptom vermezler. Bulgular genellikle pelvik ya da alt abdominal kitleye bağlı bası, abdominal genişleme, künt ağrı ve vajinal kanamadır. Nadiren torsiyone veya rüptüre olup, akut karına neden olabilir. Saf immatür teratomu olan hastalarda serum alfa feta protein düzeyleri yükselebilir, CA 125 de orta derecede yükselebilir (33, 34).

## **Makroskopik Özellikler**

Genellikle tek taraflıdır, eş zamanlı olarak karşı overde 15% oranında matür kistik teratom eşlik edebilir. Çapı 6-35 cm arasındadır (ortalama 18.5cm). Genellikle solid, gri-kahverenkli bazen kistik olup, kanama ve nekrozun görülebildiği tümörlerdir. Kistler genellikle 1cm'i geçmez ve içeriği seröz, müsinöz, kolloid ve yağlı materyalden oluşmaktadır. Yuvarlak, oval, lobüle görünümüleri vardır. Kesitlerinde kemik, kartilaj ve kumsu kalsifiye alanlar görülebilir. Örnekleme yapılırken immatür elemanların bulunabileceği gri beyaz renkli, ensefaloid görünümlü yerlerden bol örnek alınmalıdır. Tümör kapsülü iyi sınırlı olmayıp, perforasyon riski vardır. Çevre dokulara yapışabilir ya da lokal olarak invazyon yapar (1,32,34,44).

Peritoneal metastatik matür teratom dokusundan oluşan birikimler implant olarak adlandırılır, tamamı ya da büyük kısmı matür glial dokudan oluşur ve 'gliomatozis peritonei' olarak isimlendirilir. Bu immatür teratomların yaklaşık olarak % 10'unda görülür ve histolojik olarak matür olduğu sürece benigndir.

## **Mikroskopik Özellikler**

Tümör her üç germ tabakasına ait çeşitli dokulardan oluşur. Ektodermden gelişen ana doku nöral dokudur. Azalan sırayla glia, nöroepitel, nöroblastik doku koroid pleksus, sinir lifleri, mikroglia, ganglia, serebellar doku ve pigmente nöroepitelden oluşur. Gliomatöz doku değişken derecede atipik ve immatürdür, astrositom için karakteristik vasküler proliferatif değişiklikler görülebilir. İmmatürlük arttıkça mitotik aktivite ve atipi oranı artar. İmmünohistokimyanın immatür teratom tanısında yardımı sınırlıdır (44).Glial fibriler asidik protein (GFAP) hem glial fibrilleri hem de hücre gövdelerini boyar, glial diferansiasyonu göstermeye yarar. Primitif nöroepitelyal hücreler GFAP'la boyanmamasına rağmen, bazı tümörler nörofilamanlara özel boyalarla ya da nöron spesifik enolazla (NSE) boyanır (47, 48, 49). Nöroepitelin en kolay tanınabilen hali embriyonal nöral tüpü taklit ederek yaptığı tübüllerdir. Bunların bazen silialı, uzunca hiperkromatik nüveli, uzun

kolumnar hücrelerle dōşeli iyi sınırlı luminal sınırı vardır. Çevresinde iğsi hücreli, benzer nüvelere sahip hücreler vardır. Tümör grade'i arttıkça nükleer atipi ve mitotik aktivite belirginleşir, rozet yapan epitelin kalınlığı tek hücreden çok katlıya doğru artar. Pigmente nöroepitel oldukça sıktır ve embriyonik optik disk, pigmente medullablastom veya retinal anlage tümörüne benzer odaklar bulunabilir. Nöroblastomatöz alanlar, adrenal bezlerin nöroblastomlarına benzer hiperkromatik nüveli küçük nüveli rozet yapan alanları ile tanınır (44). Skuamöz epitelyum genellikle küçük gruplar halinde görülür ve hücrel maliginite genellikle göstermez. Deri eki yapılarından pilosebase yapılar, ter bezler, kıl folikülleri sıklıkla görülür.

Mezodermal elemanlar fibröz doku, kartilaj, kemik, kas doku, lenfoid doku ve Andiferansiye mezenkimden oluşur. Mezenkim yaygın gevşek fibröz bağ doku şeklinde yayılır, İmmatürlük arttıkça andiferansiye miksoid embriyonik mezenkime benzer ve mitotik aktivite artar. İmmatür kartilaj karakteristik olarak S100, GFAP ve vimentin pozitif kondrositlere sahiptir. Kas dokusu genellikle düz kastan oluşur, çizgili kas çok nadirdir (32, 34, 44).

Endodermal elemanlar daha az sıklıkta bulunur, kolumnar bazen silialı tübüller şeklinde görülür, bazen subnükleer ya da supranükleer vakuoller içerebilir. Gastrointestinal, bronşial, renal ve hepatik hücreler daha az sıklıkta görülür. Alfa feta protein(AFP) izole yolk sak benzeri vezikülleri, immatür glandüler ve intestinal epiteli, karaciğeri boyar (32, 34).

Tüm bu dokuların matüritesi, embriyonik dönemden matür döneme kadar değişkenlik gösterir ve tümör içinde karışık halde bulunur fakat matür kistik teratomdaki organoid yapılanma burada gözlenmez. Tümörün baskın olarak matür dokulardan oluştuğı durumlarda ayırım yapmak zor olabilir, bu nedenle dikkatlice bakılmalı ve bolca örnek alınmalıdır. İmmatür teratomlar; yolk sak tümör, embriyonal karsinom, disgerminom, koryokarsinom ve poliembriyoma gibi diğer germ hücreli tümör elemanlarını içeriyor olabilir. Bu iki ya da daha fazla neoplastik germ hücre elemanına sahip malign germ hücreli tümör (mikst germ hücreli tümör )

olabilir. İmmatür teratomların gonadoblastomların ve mikst germ hücreli tümörlerin germ hücrelerinden gelişebildiği bildirilmiştir.

### **Ayırıcı Tanı**

Benign matür kistik ve matür solid teratomlardan ayırt edilmelidir. Bunun için özellikle tümörün solid kısımlarından, anormal yumuşak dokulardan (ensefaloid), hemorajik ve nekrotik alanlardan bolca örnekleme yapılmalıdır (44).

İmmatür teratomlar, malign mikst germ hücreli tümörlerin sık rastlanan bir komponentidir, mikst tümör olasılığı bolca örnekleme ile konulmalıdır. Eğer bir küçük büyütme alanından fazla diğer malign germ hücreli alanlar varsa, bu tümörler saf immatür teratom kategorisinden dışlanmalıdır (32, 33, 44).

Malign mikst müllerian (mezodermal) tümör sıklıkla uterusda görülse de overlerde de bulunur. Hem endometrium epiteline hem de stromasına farklılaşan, primitif bir yapı olan, müllerian mezoderm türevlerinden köken alır. Malign mikst müllerian tümör monodermal orijinli olmasıyla teratomdan ayrılır (32, 34)

Malign mikst müllerian tümör; sarkomatöz ve karsinomatöz dokulardan oluşur. Karsinom alanları adenokarsinom, skumaöz hücreli ve adenoskuamöz hücreli karsinomlardan oluşurken, sarkomatöz alanlar; leiomyosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, fibrosarkom, andiferansiye sarkomatöz ve miksomatöz yapılardan oluşabilir. Malign mikst müllerian tümörlerde her üç germ yaprağına ait eleman bir arada gözlenmez, immatür teratomlarda belirgin olan görülen nöroektodermal yapılara da burada istisnalar dışında rastlanmaz (32).

### **Klinik Davranış ve Tedavi**

İmmatür teratom hızla büyüyen, kapsülü infiltre eden ve komşu dokulara yapışıklık gösteren malign bir neoplazidir. Peritoneal kaviteye implantasyon yoluyla yayılır. Öncelikle retroperitoneal ve paraaortik lenf nodlarını daha sonra uzak lenf

nodlarını tutar, sonra karaciğer, akciğer ve diğer organlara yayılır. Peritoneal implantlar ve metastazlara primer tümörün çıkartılması sırasında sıklıkla rastlanabilir (50, 51). İmmatür teratomlarda derecelendirme (grade) immatür nöroepitelyal doku miktarına göre yapılmaktadır. Primer tümör ve metastatik tümör (peritoneal implant ve lenf nodu metastazları) ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Gradeleme şu şekildedir (38).

Grade 1: Tümör fokal, yani 1 küçük büyütme alanından (40x) daha az immatür nöroepitelyal doku içerir.

Grade 2: Tümör 1-3 küçük büyütme alanı (40x) kadar immatür nöroepitelyal doku içerir.

Grade 3: Tümör 3 küçük büyütme alanından (40x) daha fazla immatür nöroepitelyal doku içerir (1).

Son dönemlerde O'Connor ve Norris tarafından ikili bir derecelendirme sistemi ortaya atılmış ve tedavi düzenleme açısından yararlı olmuştur (52). Bu derecelendirme sisteminde Grade 1 tümörler (düşük gradeli) tek overde sınırlıdır: tek taraflı salpingo-ooferektomi ve dikkatli takip ile vakaların çoğunda tedavi sağlanır. Grade 2-3 (yüksek gradeli) tümörler cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanır. Tümör overi aştığında daha geniş cerrahi uygulanır.

Son yapılan çalışmalarda çocukluk çağında görülen saf immatür teratomların prognozunun çok iyi olduğu gösterilmiştir. Hastanın yaşı ve tümörün derecesinin prognozla korele olmadığı, rekürrensini hemen tamamının yolk sak tümör odağına sahip vakalarda olduğu gözlemlenmiştir (53).

## **B) MATÜR TERATOM**

Genellikle kistik, nadiren solid, matür dokulardan oluşmuş tümörlerdir.

### ***MATÜR SOLİD TERATOM***

#### **Genel Özellikler**

Genellikle immatür solid teratomlar gibi çocukluk ve genç erişkinlik döneminde görülen nadir tümörlerdir (2). Solid over teratomlarının çoğu kısmen de olsa immatür dokulara sahiptir, bu özelliğe sahip tümörler malign kabul edilir. Her üç germ tabakasından köken alan, tamamıyla matür dokulardan oluşan ve prognozu çok iyi olan solid teratomlara daha az sıklıkta rastlanılır, grade 1 immatür teratomlardan ayırt etmek için iyi örnekleme yapılması önemlidir (51, 54, 55). Bu tümörde en sık görülen elemanlar nörojenik olanlardır ve matür-immatür ayrımını yapmak önemlidir. Tamamıyla matür dokulardan oluşmuş tümörler matür solid teratom olarak adlandırılır.

#### **Makroskobik Özellikler**

Makroskobik özellikleri immatür solid teratomlara benzemekle birlikte, onlara göre daha yavaş büyürler. Fakat tanı almaları geciktiğinden, genellikle büyük tümörlerdir. Şimdiye kadar rapor edilen vakaların hepsi unilateraldir (51, 55, 56). Torsiyon yoksa hemoraji ve nekroz nadirdir (44).

### ***FETİFORM TERATOM (HOMONKULUS )***

Nadir görülen matür solid teratom tipidir. Oldukça organize yapılardan oluşur ve malforme fetüse benzer (38).

## **MATÜR KİSTİK TERATOM**

Matür kistik teratomlar, çok eski zamanlardan beri bilinen tümörlerdir. Dermoid kist terimi sadece epidermal ve adneksiyal yapılardan oluşan kitleler için uygunken, bugün matür kistik teratomlar yerine de kullanılabilir. Matür kistik teratomlar her üç germ tabakasından- ektoderm, mezoderm, endoderm- köken almakla birlikte en fazla sahip olduğu komponent ektodermal elemanlardır (32, 44).

### **Klinik Özellikler**

Tüm over tümörlerinin yaklaşık % 27-44'ünü, benign over tümörlerinin yaklaşık 58% 'ini oluşturan tümörlerdir. Saf formlarının yanı sıra, makroskopik olarak immatür teratomların %25'i içinde bulunur. Ayrıca malign primitif germ hücreli tümöre sahip hastaların karşı overinde % 10-15 oranında bulunur (1).

Çok geniş bir yaş grubu (2-80 yaş) aralığına sahip olsa da olguların 2/3'sinden fazlası 15 yaş altındadır. Bu tümörler genellikle çocukluk ya da doğurganlık yaş grubunda görülse de % 5 kadarı postmenopozal dönemde saptanır. Nadir olarak familyaldir (1, 35).

Pek çok hasta (yaklaşık % 60) asemptomatiktir, kitle pelvik muayene, sezaryen veya başka nedenlerle yapılan cerrahiler sırasında ya da radyolojik olarak tesadüfen bulunur. (44,57). Hastaların tipik olarak ilk semptomları pelvik ağrı, kitle, şişkinlik ve anormal uterin kanamadır (58).

Karın ağrısı; tümörün torsiyone ya da rüptüre olması halinde şiddetlidir, bu da genellikle büyük çaplı kitlelerde görülür. Tümörler çocuklarda ve genç erişkinlerde daha mobil olma eğiliminde olduğundan bunlar daha kolaylıkla torsiyone olur. Bazen östrojen ve androjen yapımına bağlı semptomlar görülebilir. Tümörün çıkarılmasından sonra uterin kanamanın sona ermesi, tümörün hormon sentezlediğini düşündürmekle birlikte şu ana kadar endokrin fonksiyonu açıklayacak histolojik bulgu saptanmamıştır.(57). Matür kistik teratomun fertilitiyi az miktarda etkilediği düşünülse de vakaların %10'una gebelik esnasında tanı konmuştur (59, 60).



## Makroskobik Özellikler

Matür kistik teratomlar; % 8-15 oranında bilateral olabilen tümörlerdir. Genellikle uniloküler, % 5-10 multilokülerdir. Tümör çapı 0,5-40 cm arasında değişmekle birlikte % 90'ının çapı 15cm altındadır (1, 32, 44). Çok az bir kısmı tek overde multipldir. Bazı hastalarda omentum, retroperitoneal bölge, spinal kanal, akciğer ya da round ligaman gibi over dışı dokularda ek bir kiste sahiptir (44). Genellikle kolaylıkla hareket eder, özellikle içeriğin sızdığı tümörlerde çevreye yapışıklıklar görülür. Tümörler genellikle yuvarlak, oval ya da globüler şekillidir. Dış yüzleri parlak gri-beyaz renkli olup, belirgin kan damarlarına sahip kapsülleri vardır. Kist içeriği vücut içinde sıvı, oda sıcaklığında yumuşak-katı haldedir. Tümör kesildiğinde genellikle içlerinden sarı-kahverenkli sebasöz materyal ve kıl boşalır. Nekroz ve kanama alanları çok nadirdir ve genellikle malign komponente sahip tümörlerde rastlanır (35, 44).

Kist duvarından kavite içine doğru gelişen bir protüberans görülebilir, büyüklüğü küçük bir nodülden, yuvarlak kabarık bir kitleye kadar çeşitli boyutlarda olabilir. Genellikle solid, bazen kistik olabilen bu protüberansın dermoid mamilla, dermoid protüberans, Rokitansky protüberans, embriyonik nod gibi çeşitli isimlendirmeleri mevcuttur. Tümör içindeki kıllar genellikle buradan çıkar, eğer varsa kemik ve diş de burada bulunma eğilimindedir. % 31 vaka iyi gelişmiş makroskobik olarak diş yapısı içerir, bu kavite içine büyüyebileceği gibi rudimenter mandibula ve maksilla içine gömülü olabilir. Kemik, kırıldak, müsinoz kistler, yağ dokusu, dokusu görülebilir (34, 35, 61). Nadiren kısmen gelişmiş organlar (barsak, apendiks, kafatası, vertebra, uzuv tomurcukları, dış genitaler, göz) mevcut olabilir veya matür teratomlar homonkulus formunu alabilir (fetiform teratom) (62).

## **Mikroskopik Özellikler**

Genellikle iki ya da daha fazla germ tabakasından köken alan çeşitli matür dokular mevcuttur. Genel olarak hemen hepsinde ektodermal yapılar baskın olarak bulunur, bununla birlikte mezodermal ve endodermal yapılar vakaların en azından yarısında vardır.

Ektodermal yapılardan santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kulak-burun ve gözün duyu epitelleri, deri, saç ve tırnaklar, hipofiz, meme, ter bezleri ve diş minesini geliştirmektedir. Nöral krestten; spinal(duyu) ve otonom sinir sistemi ganglionları, 5, 7, 9 ve 10. kafa çifti ganglionlarının bazı bölümleri, Schwann hücreleri ve meninksler(pia ve araknoid), melanositler, böbrek üstü bezinin medullası, kraniofasial yapıların kemik ve bağ dokuları ve kalbin trunkoanal yastıkçıkları farklılaşır. Mezodermden; vücuttaki tüm destek dokuları (myotom, sklerotom, dermatom), vasküler sistem, ürogenital sistem (mesane hariç), dalak ve böbrek üstü bezleri gelişir. Endodermden ise; solunum sistemi, gastrointestinal kanal, mesane epiteli, tiroid ve paratiroid bezleri ile karaciğer parankimi ile timpanik boşluk ve östaki tüpünün içi yüzü farklılaştığı bilinmektedir (14, 61, 63).

Kist duvarının dış yüzü over stromasından oluşmakta olup, bazen hyalinize olabilmektedir bu durum tanıyı zorlaştırır. Kist duvarı genellikle keratinize skuamöz epitel döşelidir, bazen de respiratuar, gastrointestinal epitel veya nöroglia ile örtülü olabilmektedir. Keratinize skuamöz epitel genellikle bol miktarda sebace bez ve ter bezi içerir. Skuamöz epitel bazen sadece dermoid protüberenste bulunabilir ve zaman zaman epitel kaybına bağlı deskuamasyon görülebilir. Bu yabancı cisim reaksiyonu ile ilişkili olabilir. Tümör içeriği boşaldığında da adezyon oluşumu ve yabancı cisim reaksiyonu gözlenebilir (32, 35, 44).

Dermoid protüberens çevresindeki yapılar her üç germ yaprağına ait dokular içerebilir. Çeşitli dokular organoid düzende bulunabilir, örneğin kartilaj ve müsinöz glandlar solunum tipi epitel altında yerleşebilir ya da Auerbach pleksusunun araya girdiği kas tabakaları intestinal mukozayı çevreleyebilir. Kistik komponentin komşu stromaya kaçıışı ile lipogranümatöz ve fibrozlaşan inflamatuvar reaktif doku

görülebılır. Nadir olarak, küçük immatür doku odakları içeren dermoid kistler bildirilmiştir fakat şimdiye kadar bunların rekürrens ya da daha sonradan immatür teratom gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmemiştir (64).

Nadir görülen, bazen çarpıcı şekilde belirgin benign vasküler proliferasyonun immatür komponent olarak yanlış yorumlanmasıdır (65). Sıkıca gruplanmış damarlar geniş yuvarlak nodüller, daha küçük yuvarlak glomerüloid kümeler ya da trabekül oluşturur. Bu odaklar tipik olarak teratom içerisindeki nöral komponentle ilişkilidir (65, 66).

Dokular başlı başına fonksiyonel potansiyellerini koruyup, değişen hormonal çevreye uygun cevaplar verebilir. Örneğin hamile bir hastada memede sekretuar aktivite görülebilir. Normal yerleşimli dokularda bulunan dejeneratif ve inflamatuvar değişiklikler teratomlarda da rapor edilmiştir. Nöronal dejenerasyon, reaktif astrositik değişiklikler, çürük ya da fibröz displazi varyantları gösteren odontojenik yapılar, beyazlaşan saçlar, peptik ülser ya da iskemik değişiklikler gösteren gastrik mukoza, tiroidit bunlara örnektir. Epidermal melanositler; zenci ve beyaz ırktaki hastaların 40-75 %'inde görülebilir. İntradermal, bileşik ve mavi nevusler kistleri döşeyen epidermle ilişkili olarak bulunabilir, bunların varlığı primer ovarian melanomlarının orijini hakkında merak uyandırmaktadır (44, 67).

### **Klinik Davranış**

Matür kistik teratoma bağlı gelişen komplikasyonlar: torsiyon, spontan rüptür, enfeksiyon, hemolitik anemi ve malign transformasyondur (32, 44).

Torsiyon en sık komplikasyon olup vakaların yaklaşık % 17'sinde görülür. Daha çok gebelik ve lohusalık döneminde rastlanır. (58, 68). Çocukluk ve genç erişkinlikte de daha sık görülür (69). Bu hastalar genellikle akut batın tablosu ile acil servislere başvurur. Etkilenmiş overin çıkarılması ya da salpingooferektomi tedavi seçenekleridir.

Torsiyon; tümörün rüptüre olma eğilimini artırır. Tümör peritoneal kaviteye ya da mesane, vajen, rektum gibi komşu organlara rüptüre olabilir. Spontan rüptür genellikle peritoneal kavite içine yavaş yavaş boşalması sonucu karsinomatozis veya tüberkülozu taklit eden yaygın peritoneal granülomatöz reaksiyona yol açabilir. Matür nöroglial dokuların kaviteye boşalması sonucu çok sayıda küçük nodüllerin oluşturduğu glial implantlar meydana gelir. Yaygın olarak peritoneal kaviteye yayılsa da basit cerrahi eksizyon sonrası prognozu iyidir (2, 35, 44). Enfeksiyon vakalarının 1%'den azında görülür, nedeni genellikle koliform bakterilerdir (70). Nadir pek çok komplikasyon görülebilir (71).

Coombs'-pozitif hemolitik anemi (tümörün çıkarılması ile tedavi olur), peritoneal melanozis ve nadiren matür kistik teratomu takiben rezidüel over dokusundan gelişen immatür teratomlar, malign transformasyon buna örnektir (44, 64).

## **Malign Transformasyon Gösteren Matür Kistik Teratom**

### **Genel Özellikler**

Malign transformasyon; matür kistik teratomun nadir görülen bir komplikasyonudur. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülmekle birlikte, 19-88 yaş arası kadınlarda bildirilmiştir. Klinik olarak komplike olmamış matür kistik teratomlardan kolay ayırt edilememekle birlikte hızlı büyüyen kitle, ağrı, kilo kaybı ve diğer sistemik semptomlar malignite açısından alarme edici olmalıdır. Bu komplikasyondan 40 yaş üstünde, özellikle geniş ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren, nodüler alanlar, duvar kalınlaşması, hemoraji veya nekroz içeren alanlardan şüphelenilmelidir.

## **Makroskopik Özellikler**

Ayırım makroskopik olarak yapılamamakla birlikte ortalama matür kistik teratom boyutundan daha geniştir ve daha solid olabilir. Genellikle unilateral tümörlerde görülür (54, 58).

## **Mikroskopik Özellikler**

Tümör bileşenlerinden biri malign değişim göstermektedir ve bu sıklıkla skuamöz epitelin skuamöz hücreli kansere dönüşümü şeklindedir.

Ortalama olarak dermoid kistten çıkan kanserlerin % 75'i invaziv daha da nadir olarak in situ skuamöz kanserlerdir. Bunlar morfolojik olarak skuamöz hücreli kanserlerdir ya da onun varyantlarından birisidir (72). Diğer çok çeşitli tümörler; örneğin karsinoid tümör, bazal hücreli karsinom, tiroid karsinomu, intestinal adenokarsinom, leiomyosarkom, kondrosarkom, malign melanom, hemanjiyosarkom nadiren görülür (32, 73).

Malign eleman tümörün diğer kısımlarını infiltre edebilir ve duvar perforasyonuna neden olabilecek şekilde duvarı tutabilir. Tartışmasız tümör komponentlerinden sadece birinin malign olması ya da tümörün pek çok malign eleman içermesi bu tümörün malign transformasyona uğramış bir matür teratom değil, immatür teratom olduğunu gösterir.

## **Klinik Davranış ve Tedavi**

Yayılımı diğer germ hücre kökenli tümörlere göre farklılık gösterir. Direk invazyon ve peritoneal implantasyonla yayılır ve lenf nodlarına genellikle metastaz yapmaz. Hematojen yayılım da nadir olarak görülür.

Malign transformasyon gösteren matür kistik teratomların prognozu kötüdür. 5 yıllık yaşam olasılığı % 15-30.8'dir (69, 74, 75). Overde sınırlı skuamöz hücreli karsinomu olanlar ve metastaz eksizyonu yapılanlarda 5 yıllık yaşam % 63 olarak bildirilmiştir (54).

Tedavi histerektomi ve bilateral ooferektomidir. Tümör genellikle tek overde sınırlı olup, kapsül invazyonu ya da komşu organ tutulumu yapmadığında daha koruyucu cerrahi yapılması yeterlidir (32).

## ERİŞKİN İNSANDA VE MATÜR KİSTİK TERATOMDA EPİDERMİNİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çok katlı yassı epitelden meydana gelen epidermiste dört ayrı hücre tipi bulunmaktadır.

### 1. Keratinositler:

Hakim hücre tipidir. Başlıca ürünleri olan ara filaman proteini keratin nedeniyle bu şekilde adlandırılmışlardır. Beş hücre tabakası şeklinde düzenlenmiştir. (76, 77). Bunlar;

- a) Stratum bazale
- b) Stratum spinozum
- c) Stratum granülozum
- d) Stratum lusidum
- e) Stratum korneum'dur

### 2) Melanositler:

Epidermin stratum bazalesine yerleşmiş uzantılı hücrelerdir. Melanositler, nöral kristadan göç eden öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alırlar.

Melanoblastların, melanositlere dönüşmesi, membrana bağlı bir tirozin kinaz olan c-kit reseptörü ile etkileşime giren kök hücre faktörünün kontrolü altında gerçekleşir. Mast hücreleri, primordiyal germ hücreleri ve kan yapıcı kök hücrelerinin de gelişimi kök hücre faktörünün c-kit reseptörü ile etkileşimine bağlıdır.

Gelişmekte olan epidermis içine giren melanositler, farklılaşmakta olan keratinositlerle herhangi bir desmozom bağlantısı kurmadan bağımsız hücreler olarak kalırlar. Melanositlerin hayat döngüsü keratinositlerinkinden yavaştır.

Melanin, melanositler tarafından melanin granülleri içinde paketlenmiş olarak üretilir. Bu granüller, dallanan hücre uzantıları aracılığıyla, sitokrin salınımla komşu keratinositlere aktarılır.

Öncelikle Golgi organından köken alan membranla çevrili premelanozom içinde depolanan melanin, tirozinaz enzimi etkisiyle tirozinin 3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA) oksidasyonu, DOPA'nın da melanine dönüştürülmesiyle oluşur. Ortama salına ve çözünmeyen koyu melanin granülleri keratinositlerce alınır. Melanositler ek olarak koroid pleksus, retina ve gözün siliyer cisimciğinde melanin üreten hücreler bulunmaktadır (77).

Melanin hem argentaffin hem de arjirofiliktir. Fontana Masson boyasıyla tanınabilir. Buna ek olarak melanositler ve dendritik uzantıları, frozen ya da parafin bloklama ile hazırlanan kesitlerin immünohistokimyasal olarak S-100 proteini ile boyanmasıyla tanınır. S-100 melanosit kökenli hücreler için yüksek oranda sensitif olmasına rağmen spesifik değildir. Langerhans hücreleri, schwann hücreleri, ekrin ve apokrin gland hücreleri gibi çeşitli hücrelerde de S-100 pozitifliği görülebilir. Monoklonal antikör olan Melan A/MART-1(Melanoma Antigens recognized by T cells-1) melanosit farklılaşma belirteçidir. Melan A normal melanositlerde, common nevüs, Spitz nevüs malign melanomda eksprese edilir. Normalde melaninle ilişkili antijen olan HMB-45 erişkin melanositleriyle etkileşmez (78). Embriyonik melanositler, kıl follikül melanositleri ve aktive melanositlerce eksprese edilir. Genellikle melanom hücrelerinin pek çoğu, Spitz nevüsler, common nevüsün junctional komponenti ve displastik nevüsle reaksiyon verirler (79).



### **3) Langerhans Hücreleri**

Langerhans hücreleri, 1868 yılında Paul Langerhans tarafından bulunmuştur. Tüm stratifiye epitellerde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında bulunan mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir. Bu hücreler mezenkimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD34(+) kök hücrelerinden köken alırlar. (77,80) Langerhans hücreleri H&E kesitlerinde laküna içerisinde koyu boyanmış, çentikli nüveye sahip, berrak sitoplazmalı, büyük büyütmeye reniform şekilli görünürler. Histiyositik boya olan adenozin trifosfatazla (ATPase) gösterilebileceği gibi; formalin takibinden sonra parafine gömülen dokulara yapılan S-100 ve daha spesifik olan CD1a ile immünreaktivite gösterir. Histoenzimatik ve immünohistokimyasal boyalarla bu hücrelerin dendritik yapısı daha belirginleşir (79).

Elektron mikroskopunda incelendiğinde melanositlerde olduğu gibi komşu keratinositlerle arasında desmozom yoktur. Ayrıca tonofilaman ve melanozom da içermez. Küçük veziküller, veziküler yapılar, lizozomlar ve karakteristik olan Birbeck granüllerini içerir. Birbeck granülleri çubuk şeklinde organelere sahiptir, merkezinde çizgili bir yoğunluk ve bazen bir ucunda şişlik gözlenir, bu haliyle görüntüsü tenis raketini andırır. Fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Langerin; Birbeck granüllerini biyogenezinde yer alan ve bu hücrelerin fonksiyonu ile ilgili çalışmalarda anahtar rolü olan bir proteindir (79). Mononükleer fagositik sistemin elemanlarıdır epitel, lenfoid organlar, dermiste ve derinin inflamatuvar reaksiyonlarında sayıları artar (79).

### **4) Merkel Hücreleri**

Modifiye epidermal hücreler olup bazal tabakada düzensiz şekilde yerleşmişlerdir. Parmak uçları, oral kavite, dudaklar gibi kıl içermeyen dokularda, kıl foliküllerinin dış kök kılıfında ve taktik kıl disklerinde bulunur (81). Merkel hücreleri komşu keratinositlere desmozomlara bağlı bulunan ve dermisten epidermise uzanan myelinli aferent sinir hücreleriyle irtibatlı mekanoreseptör hücrelerdir. Sinir lifi, epidermisenin bazal laminasını geçtikten sonra myelin kılıfını kaybeder ve plak benzeri

bir duyusal sonlanma şekline dönüşerek, Merkel hücreleriyle temas eden bir sinir plağı oluşturur.

Merkel hücreleri rutin histolojik preparatlarda tanınmadığından immünohistokimya ve elektron mikroskopisi tanıya yardımcıdır. Dar sitoplazmaya sahip, düzensiz nüveli, sitoplazmasında çok sayıda nörotransmitter granüller içeren hücrelerdir.

İmmünohistokimyasal olarak normal ve neoplastik Merkel hücreleri nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin, nöral adezyon molekülü ve çeşitli nöropeptidleri eksprese eder. Bunlardan en güvenilir olanı paranükleer sitokeratin birikimleridir, bunlar CK 8, 18, 19, 20 gibi düşük molekül ağırlıklı keratinleri içerse de en spesifik olanı komşu keratinositlerde eksprese edilmeyen CK 20'dir.

## **EPİDERMAL MELANOSİT VE LANGERHANS HÜCRELERİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TEMEL İMMUNOHİSTOKİMYASAL ANTİKORLAR:**

### **S-100**

S-100 kalsiyum bağlayıcı, asidik, dimerik protein ailesi içindedir. Alfa ve beta alt birimlere sahiptir. İlk olarak santral sinir sisteminden türetilmiştir. Glial ve Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler, adipositler, myoepitel hücreleri, diğer hücreler ve bu hücrelerin tümörlerinin nüve ve sitoplazmalarında bulunur. Alfa ve beta alt birimlerinin nüve ve sitoplazmalarında kantitatif dağılım farklılığı gösterir. Pozitif boyanma için sitoplazmik patterne bakılmaktadır. S-100; Schwannomlar, ependimomlar, astrogliomalar, benign ve malign melanomların neredeyse tümü ve

bunların metastazlarında pozitiftir. S-100 proteini ayrıca ciltteki Langerhans hücreleri ve lenf nodlarının parakorteksindeki interdigitating retikulum hücreleri gibi antijen sunan hücrelerce eksprese edilir (82).

## **HMB-45**

HMB-45 hem primer hem de metastatik melanomların tanısını koymada yaygın olarak kullanılan monoklonal antikordur (83). Muhtemelen bu metod premelanozomlarda bulunan bir glikoproteine karşı monoklonal antikörleri kullanmaktadır ve tirozinaz enzimatik sistemi ile ilişkilidir (84,85). İmmunohistokimyasal çalışmalarda bu antikörün melanom hücreleri, junctional nevüs hücreleri ve fetal melanositlerle etkileştiği fakat genel olarak tamamıyla melanize normal erişkin melanositleri ya da intradermal nevüslerle tamamen etkileşmediği görülmüştür (86,87).

HMB-45'in aktive olmuş ya da neoplastik melanositlere özgü olduğu ve nöral krest kökenli tümörlerce eksprese edilip, melanom olmayan hemen tüm tümörlerle reaksiyon vermediği görülmüştür. İstisnai olarak melanogenez görülen pigmente schwannoma, berrak hücreli sarkom gibi tümörler ya da tuberoskleoz kompleksi (Pekomalar) ile ilişkili anjiyomyolipom ve lenfanjiyomyomda pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (88).

## **Melan-A (MART-1)**

Melan A: ciltteki ve retinadaki melanositlerin sitoplazmalarında eksprese edilen bir proteindir. Melanositlerle ilişkili bir belirteç olup sitotoksik T hücreleri için bir hedeftir ve A103 antikörünca tanınır. HMB-45' in tersine melanozomlarla ilişkili değildir. Melanositler dışında melanin üreten hücreler (periferik sinir kılıf tümörleri ve anjiyomyolipom ailesine ait neoplaziler) adrenal korteksteki gibi steroid yapan, overin granüloza ve teka hücreleri ile diğer hücrelerinde pozitif boyanma paterni gösterebilir (89, 90).

### **CD1a (Cluster of Differentiation 1a)**

CD1a geni tarafından kodlanan insan proteinidir. Bu gen yapısal olarak 'Major Histocompatibility Complex' (MHC) proteinleri ile ilişkili transmembran glikoproteinleri kodlar ve beta-2-mikroglobulin ile heterodimerleri oluşturur. CD1 proteinleri kendine ya da mikrobik kökenli organizmalara ait öncelikli olarak lipid ve glikolipid antijenleri T hücrelerine sunar. Bu protein kortikal timositler ve Langerhans hücreleri de içeren dendritik hücreler tarafından eksprese edilir. Langerhans hücreli histiyositoz, myeloid lösemiler, bazı B hücreli maligniteler; pek çok kutanöz T cell lenfomalarındaki dendritik hücrelerde pozitiflik gösterebilir (91).

### **Langerin( CD207)**

Langerin sadece epidermis ve mukozada bulunan immatür dendritik Langerhans hücrelerince eksprese edilir. Bu endositik reseptör Langerhans hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan Birbeck granüllerinde lokalizedir. Langerin tip II Ca<sup>2+</sup>-bağımlı lektin olup mannoz bağlama özelliğindedir (92).

## **MATERYAL VE METOD**

### **OLGULAR:**

2006- 2009 yılları arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde rapor edilen 45 adet matür kistik teratom olgusu çalışmaya alındı.

Olguların tümü formalinde fikse edilmişti. Doku takibinden sonra hazırlanan parafin bloklar ve H&E preparatlar arşivden bulundu. Olgulara ait H&E boyalı kesitler tekrar gözden geçirilerek immunohistokimyasal çalışma için uygun parafin bloklar seçildi. Yeni kesitler alınıp, immunohistokimyasal olarak CD1a, Langerin, HMB-45 ve Melan-A ile işleme tabi tutuldu.

Hazırlanan preparatları ışık mikroskopunda inceledik. Olguların morfolojik ve immunohistokimyasal özelliklerini kaydettik. Her olguda aynı alandaki hücreleri karşılaştırmamız mümkün olmadığından, olgularda epidermiste rastgele seçilen 10 alandaki Melanosit/Keratinosit ve Langerhans hücresi/Keratinosit oranlarını değerlendirildi. Olgularımızın yerleşim yeri, kistlerinin çaplarının ortalaması, hastalarımızın yaş ortalamasını belirlendi. Tüm vakalarımızda Langerhans hücresi mevcut olduğundan, melanosit görülme yüzdesi hesaplandı.

Melanositler için HMB-45 ve Melan-A, Langerhans hücreleri için CD1a ve Langerin immunohistokimyasal boyaları karşılaştırıldı.

Melanosit- Keratinosit ve Langerhans-Keratinosit ortalaması alındı.

## KULLANILAN ANTİKORLAR

Çalışmamızda toplam 45 olguya CD1a, Langerin, HMB-45 ve Melan-A antikorları uygulandı.

**TABLO 2: Kullanılan Primer Antikorların Listesi**

Antikor	Firma	Klon	Dilüsyon
CD1a Ab-5	Neomarkers	010	1:100
Langerin	Novocastra	12D6	1:200
Melan-A Ab-4	Neomarkers	A103	1:200
HMB-45 Ab-3	Neomarkers		1:50

## İMMUNHİSTOKİMYASAL BOYAMA YÖNTEMİ

İmmunhistokimyasal çalışma streptavidin – avidin – biotin yöntemiyle yapıldı. Olgulara immunhistokimyasal yöntem ile boyama için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan “positive charged”lı lamlara 4-5 mikronluk kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. Lamlar immunhistokimyasal boyama için LEİCA BOND cihazına takıldı.

**TABLO 3: Cihazdaki aşamaların listesi**

Solusyon	Süre	Tekrar	Derece
Bond Dewax Solution	0	3	72 °C
Alcohol	0	3	-
Bond Wash Solution	0	2	-
Bond Wash Solution	5 dakika	1	-
Bond Epitop Retrieval Solution -1-	0	2	-
Bond Epitop Retrieval Solution -1-	20 dakika	1	100 °C
Bond Epitop Retrieval Solution -1-	12 dakika	1	-
Bond Wash Solution	0	3	35 °C
Bond Wash Solution	3 dakika	1	-
Bond Wash Solution	0	2	-
Peroxide Block	5 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Primer Antikor	60 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Post Primary	8 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	3	-
Polymer	8 dakika	1	-
Bond Wash Solution	2 dakika	2	-
Deionized Water	0	1	-
Mixed Bond Polymer AP Red Detection	0	1	-
Mixed Bond Polymer AP Red Detection	3 dakika	1	-
Deionized Water	0	3	-
Hematoxylin	5 dakika	1	-
Deionized Water	0	1	-
Bond Wash Solution	0	1	-
Deionized Water	0	1	-

## **İSTATİKSEL ANALİZ**

Verilerin SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) programı analizi ile yapıldı. Gruplar arasında fark olup olmadığını kontrol etmek için “One sample T test” ve gruplar arasında ilişkiyi değerlendirmek için “Pearsons’ chi square” testi kullanıldı.



## **BULGULAR**

2006- 2009 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, matür kistik teratom tanısı alan 45 olgu çalışıldı. Hastaların yaşları 20 ila 74 arasında değişiyordu.

Histopatolojik incelemede sadece 2 olgu deri ekleri içermeyen epidermisten, 25 olgu ise epidermis ve deri ekleri oluşmaktaydı. Geriye kalan 18 olgu ise epidermise ek olarak değişen miktarlarda diğer germ yapraklarına ait elemanlar içermektedir. Ektodermal elemanlar deri, kemik, diş minesini ve saçtan oluşmaktaydı. Endodermal elemanlar yalnızca 3 vakada mevcut olup; 2'sinde solunum tipi epitele, 1'inde GİS epiteline aitti. Mezodermal tabakaya ait elemanlar büyük oranda kıkırdaktan oluşan destek dokuları içermektedir.

İmmunohistokimyasal çalışmada HMB-45 ve Melan-A epidermis bazal tabakasında yerleşimli melanositlerin belirlenmesine yardımcı oldu. CD1a ve Langerin ile epidermis ve kıl foliküllerini içeren deri eklerinin farklı suprabazal tabakalarındaki Langerhans hücreleri işaretlendi. Boyanmada, tüm olgularda Langerhans hücreleri bulundu, 8 olguda ise melanositler ne HMB-45 ne de Melan-A ile saptanabildi.

Değişkenler arasındaki farka bakarken t testi, ilişkiye bakarken ki-kare test istatistiği kullanıldı.

Olgularımıza ait temel klinik ve histopatolojik bulgular aşağıdaki tablodadır.

**TABLO 5: Vakaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri**

<b>Bx No-Yıl</b>	<b>Yaş</b>	<b>Tutulan Over</b>	<b>Kist Ölçüleri</b>	<b>Mevcut Hücresel Elemanlar</b>
784/06	49	Sol	10x10x10 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri
1977/06	53	Sağ	8x6,5x4,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebace bezler
9753/06	36	Sol	10,5x6,5x1 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kemik, kıkırdak,sebace bezler
11826/06	29	Sol	6x4x3,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler
14937/06	32	Sağ	9x8x6cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler, diş
15014/06	32	Sol	3,5x3,5x2 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler
16383/06	23	Sol	4x3x2,2 cm	Epidermis, ganglion hücreleri, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler
18399/06	52	Sol	10x7x6 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebace bezler
19062/06	53	Sol	8x6x5 cm	Epidermis, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler
19075/06	43	Sol	5x4x3 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, sebace bezler
19284/06	61	Sağ	9x7x5,5 cm	Epidermis,melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, ektrin ve sebace bezler, solunum epiteli,düz kas hücreleri
21887/06	39	Sağ-sol	Sağ:4x3,5x3 cm Sol:4x1,5x2 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler
24913/06	28	Sağ	2x2x1 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler
7796/07	74	Sağ	11x6x4 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler
8088/07	49	Sağ	10 cm çap	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler, kıkırdak, müsinoz bezler-GİS
8525/07	29	Sol	10x9x5 cm	Epidermis, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler
10903-2/07	31	Sol	6x3x3 cm	Epidermis,melanositler, Langerhans hücreleri,kıl folikülleri, nöronal doku
11750-2/07	70	Sağ	15x11x9	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler,düz kas hücreleri
16421/07	47	Sağ	10x6x5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler,endometrial glandlar, kıkırdak, çizgili kas hücreleri
18847/07	28	Sağ	5 cm çap	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri
19330/07	46	Sağ	9,5x4x3,5 cm	Epidermis, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler, kemik dokusu
21154/07	31	Sağ	8x5x0,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler, kıkırdak
21155/07	36	Sol	6x6x3,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebace bezler

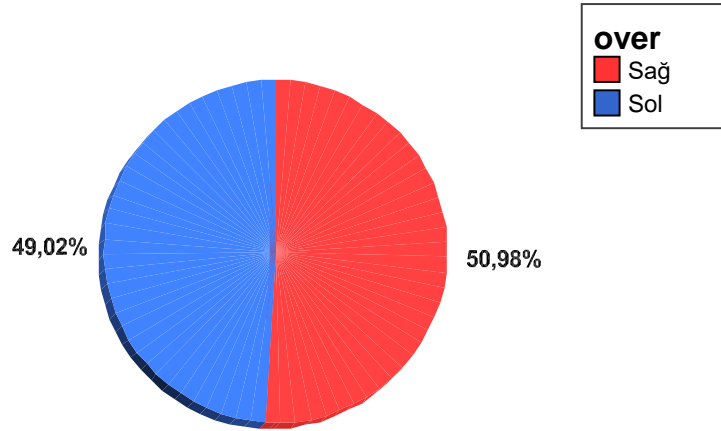
23994/07	32	Sağ-sol	Sağ:1,5x1x0,3 cm ve 1,5x1x1 cm Sol:3,5x3,5x1,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
71/08	48	Sağ	10,5x9x6,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
9072/08	37	Sağ	10x3x1,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler, nöral dokular
17159/08	33	Sağ	12x10x9	Epidermis ,melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler, ganglion hücreleri, kıkırdak
17595/08	44	Sağ	8x6x3,5 cm	Epidermis,melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
19390/08	32	Sol	8x5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler,kıkırdak
19938/08	44	Sağ	6 cm çap	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
21758/08	59	Sol	4x3,5x2 cm çap	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
22460/08	38	Sol	10x5x2 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
27196/08	20	Sol	7,5x6x3 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler, lenfoid agregatlar
27918/08	55	Sağ	8x7x7 cm	Epidermis, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebase bezler
29603/08	32	Sağ	15x8x5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler, solunum tipi epitel, kemik, kıkırdak
30114/08	40	Sağ	16,5x13,5x7,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebese bezler,
31259/08	25	Sağ-sol	Sağ:15x7x4,5 cm Sol:4,5x2x1,5 cm 3,5x3x0,2 ve 4,5x2x0,2	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebese bezler
897-2/09	42	Sağ	10x7x6 cm	Epidermis,melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler, kemik
1924/09	35	Sol	9,5x7x6 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler, kıkırdak
4809/09	21	Sağ	1,5x1,5x0,5 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, sebese bezler
5895/09	28	Sol	5x4,5x0,4 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler
7614/09	27	Sol	6x5x4 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler
8187/09	35	Sağ	6x5,5x3,5 cm	Epidermis, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler
8609/09	26	Sol	7x6x6 cm	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler
12970/09	27	Sol	4,5 cm çap	Epidermis, melanositler, Langerhans hücreleri, kıl folikülleri, ektrin ve sebese bezler, nöral dokular

**TABLO 6: Olguların yerleşim yeri**

Vakalarımızda overin konumuna göre matür kistik teratomlar sağ overde % 51, sol overde % 49 oranındaydı.

Tutulan Over		
	#	%
Sağ	26	51,0
Sol	25	49,0
Total	51	100,0

**ŞEKİL 1: Olguların yerleşim yeri**



**TABLO 7: Kist çapının ortalaması**

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama
KIST ÇAP 1	51	1,5 cm	16,5 cm	7,5 cm
KIST ÇAP 2	47	1 cm	13,5 cm	5,4 cm
KIST ÇAP 3	46	0,2 cm	10 cm	3,7 cm

Olgularda kist boyutlarının değerleri incelendi. Kist çapları çap 1, 2 ve 3 olarak adlandırıldı. Sonuçlar Tablo 4’de gösterildi .Buna göre ortalama kist (7,5x5,4x3,7) ebatlarındadır

**TABLO 8: Hastaların yaş ortalaması**

Yaş Grupları		
	#	%
20-29 arası	15	29,4
30-39 arası	18	35,3
40-49 arası	10	19,6
50 ve üzeri	8	15,7
Total	51	100,0
Ortalama Yaş		38

Yukarıdaki tabloda örneklemdaki bireylerin gruplandırılmış yaşlarının sıklık ve yüzdeleri verilmiştir. Ortalama yaş 38 bulunmuştur.

**TABLO 9: Olgularda melanosit görülme sıklığı**

Melanosit Görülme Sıklığı		
	#	%
Yok	6	11,8
Var	45	88,2
Total	51	100,0

HMB-45 ve/veya Melan-A ile olgularımızın % 88,2 sinde melanositler saptandı, % 11,8 ‘inde ise saptanmamıştır.

**TABLO 10: CD1a ve Langerin Karşılaştırılması**

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CD1a	27.383	509	0.00	4	4	5
Langerin	32.538	509	0.00	3	3	4

İHK'sal olarak Langerhans hücrelerinin CD1a ve Langerin ile boyanmaları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). CD1a ile daha çok Langerhans hücresi boyanmakta idi.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	396.187	204	0.00
Likelihood Ratio	269.957	204	0.00
Linear-by-Linear Association	20.45	1	0.00

**TABLO 11: Melan-A ile HMB-45 Karşılaştırılması**

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HMB-45	13.875	509	0.00	2	2	3
Melan-A	12.451	509	0.00	1	1	1

İHK'sal olarak melanositlerin Melan-A ve HMB-45 ile boyanmaları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ). HMB-45 ile daha fazla boyanma tespit edildi.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	744.124	171	0.00
Likelihood Ratio	185.911	171	0.21
Linear-by-Linear Association	13.909	1	0.00

Melan-A ile HMB-45 arasında ilişki vardır ( $p<0.05$ ).

**TABLO 12: Melanosit- Keratinosit ve Langerhans -Keratinosit Oranlarının Ortalaması**

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Melanosit/Keratinosit	12,59	509,00	0,00	0,01	0,01	0,02
Langerhans/Keratinosit	34,39	509,00	0,00	0,06	0,06	0,06

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Melanosit/Keratinosit	510	0,01	0,02	0,00
Langerhans/Keratinosit	510	0,06	0,04	0,00

Bu ilk tabloda melanosit ve Langerhans hücrelerinin keratinositlerle olan oranlarının ortalaması görülüyor, ikinci tabloda  $p < 0.05$ 'ten olduğu için ( $p=0.00$ ) anlamlı bulunmamıştır.

**TABLO 10: Melanosit- Langerhans Ortalaması**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Melanosit/Langerhans	510	0.27	0.60	0.03

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Melanosit/Langerhans	10.097166	509	0.00	0.27	0.22	0.32

Olgularımızın Melanosit/ Langerhans hücresi oranlarının basit istatistikleri ilk tablodaki gibidir, ikinci tabloda  $p < 0.05$ 'ten olduğu için arasında bu oran bakımından hastalar arasında fark görülmektedir.



## TARTIŞMA

Matür kistik teratomlar genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen benign over tümörleridir. Vakaların büyük kısmı embriyonik germ tabakaları olan: ektoderm, mezoderm ve endodermin bir ya da daha fazlasına ait disorganize matür dokulardan oluşur. Bununla birlikte en fazla sahip olduğu komponent ektodermal elemanlardır (32, 44). Bu neoplazi benign olmakla birlikte olağan dışı gelişimi ve insan vücudundaki herhangi bir dokuyu çok iyi tekrar yapabilme becerisi açısından hala yoğun araştırmaların konusudur. Hücre birimleri ve arşitektürel yapılanmalar bakımından orijinaline yakın bir vücut yapımı gösteren matür kistik teratomlar, fetiform teratomlardan çok daha sık görülmeleri nedeniyle insan vücut organizasyonun nasıl yapılandığını araştırmakta yol gösterici olabilir. Çok nadir görülen ve malforme fetüse benzer (fetiform yapı) yüksek derecede farklılaşmış ve organize yapılar oluşturan bu fetiform teratomlar bu tür embriyonal ilişkileri incelemek için iyi bir materyal oluşturmakla birlikte çok az görülmeleri nedeniyle bu araştırma için kullanılmadı (93,94).

Melanositler, nöral kristadan göç eden öncü hücreler olan melanoblastlardan köken alırlar. Gelişimleri de bununla uyumlu olarak kraniokaudal yönde olur (95). Melanositler göz, iç kulak, kıl matriksi, müköz membranlar ve santral sinir sisteminde de bulunmakla birlikte, insanlarda en çok çalışma derideki melanositlerle yapılmıştır. Epidermin stratum bazalesinde yerleşimlidir. Genellikle komşu keratinositlerden küçüktür. Çevresine berrak bir boşluk bulunan elonge ya da ovoid nüveye sahiptir. Melanositlerin dendritik yapısı H&E kesitlerde genellikle seçilememektedir. Melanosit yoğunluğu en fazla 2000/mm<sup>2</sup> ile yüz ve erkek genital bölgesinde iken, en az 800/mm<sup>2</sup> ile gövdedir (79).

HMB-45 ve Melan-A melanositik hücreler için % 60-80 sensitiviteye sahiptir.

HMB-45'in melanom hücreleri, junctional nevüs hücreleri, fetal melanositler, uyarılmış erişkin melanositleri ile etkileştiği fakat genel olarak tamamıyla melanize normal erişkin melanositleri ya da intradermal nevüslerle tamamen etkileşmediği bildirilmiştir.

Melan-A; normal melanositler, common nevüs, Spitz nevüs ve malign melanomda eksprese edilir Melan-A' nın ise intraepidermal melanositler için S-100, HMB-45 ve tirozinaza göre daha sensitif olduğu savunulmuştur.

1868 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanan Langerhans hücreleri, tüm stratifiye epitellerde özellikle de skuamöz epitelin orta ve üst kısmında yerleşen mobil, dendritik, T lenfositlere antijen sunan hücrelerdir. Bu hücrelerin derinin çok katlı skuamöz epitelin dışında oküler, oral ve vajinal yüzeylerdeki mukozal epitel tabakasında immatür formda buldukları düşünülmektedir. Epitel bariyerini aşan patojenleri yakalayıp matürasyon fazına geçtikten sonra bu bilgiyi lenfatikler yoluyla lenf nodlarındaki T hücrelerine sundukları öne sürülmektedir (96, 97, 98). Son çalışmalarda ise dokulardan köken alan migratuar Langerhans hücrelerinin; T hücrelerine antijen sunumunda indirek görevde sahip olduğu, bunu da lenf nodlarında yerleşimli Langerhans hücrelerine antijen sunarak gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (101).

20.yüzyılın ortalarında Masson, Langerhans hücrelerinin melanositlerle ilişkili olabileceğini (7), 1963 yılında ise Breathnach ise nöral bir eleman gibi görev yaptığını savunmuştur (99). Bunları takiben pek çok çalışma yapılmış olup bu hücrelerin kemik iliğinden kaynaklanan monositik, myeloid ya da lenfoid orijinli olduğu hipotezi ortaya konmuştur (100). Bugün pek çok kaynakta Langerhans hücrelerinin mezokimal orijinli olup, kemik iliğindeki CD 34(+) kök hücrelerinden köken aldığı ileri sürülmektedir (5, 6, 10, 11).

C tipinde bir lektin yapısında, Langerhans hücrelerinin yüzeyinde yerleşimli endositik bir reseptör olan Langerinin Birbeck granüllerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür (92).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Birbeck granülleri ve Langerinin immunité için zorunlu olmadığı fakat Langerhans hücrelerini diğer dendritik hücrelerden ayırmada en uygun belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (102). Langerhans hücreleri S100, Melan-A ve daha spesifik olarak Langerin ile belirlenmektedir.

Matüre olmuş Langerhans hücrelerinin Langerin eksprese etmediği fakat CD1a ekspresyonunun devam ettiğine dair yayınlar vardır (103). Langerinin; Langerhans hücreleri için daha spesifik olduğuna dair yayınlar da bulunmaktadır (104).

Literatür araştırmalarımızda; overin matür kistik teratomlarındaki melanositler ve Langerhans hücreleri ile ilişkisine dair sadece bir yayın mevcuttu (12). Bu 30 olguluk çalışmada, deri eklerinin olmadığı sadece epidermal tabakadan oluşan 7 olguda melan-A ve HMB-45 ile melanositler, CD1a ile Langerhans hücreleri saptanmamış olup, S100 ile de bu hücreler gösterilememiştir. Her üç germ yaprağına ait elemanın bulunduğu, dağınık halde bulunan epidermisinde melanositlerin saptanmadığı vakalarda Langerhans hücrelerinin olmayışı dikkatlerini çekmiştir. Sonuç olarak insan vücuduna en yakın neoplazi olan overin matür kistik teratomlarına ait embriyonik dokularda, bu iki hücre tipinin ilişkili olabileceği söylemiş, immunohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopik bulguları ile Langerhans hücrelerinin melanositler gibi nöral krest kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

45 olguluk çalışmamızda sadece 2 olgunun deri ekleri içermeyen epidermisten, 25 olgunun ise epidermis ve deri eklerinden oluştuğunu gördük. Geriye kalan 18 olgu ise epidermis ve eklerinin yanında değişen miktarlarda diğer germ yapraklarına ait elemanlar içermekteydi.

Çalışmamızda toplam 45 olguya yapılan kesitlere Langerhans hücrelerini belirlemek amacıyla CD1a, Langerin, melanositleri belirlemek amacıyla HMB-45 ve Melan-A antikorları uygulandı. Her olguda aynı alandaki hücreleri karşılaştırmamız mümkün olmadığından, olgularda rastgele seçilen 10 alandaki Melanosit/Keratinosit ve Langerhans hücresi/Keratinosit oranlarını değerlendirdik. Boyanmada dikkat çeken; tüm olgularda Langerhans hücrelerinin CD1a ve/veya Langerin ile pozitif bulunup, 8 olguda melanositlerin ne HMB-45 ne de Melan-A ile saptanamamasıydı.

Bizim çalışmamızda da CD1a ile daha çok Langerhans hücresi boyanmakta olduğu görüldü . Ayrıca melanositlerde HMB-45 ile Melan-A'ya göre daha fazla boyanma gözlemledik (105).

Melanosit/Keratinosit ve Langerhans/Keratinosit sayımın ışık mikroskobu ile H&E kesitlerde yaptık ve standart ortalamasını verdik. Literatürde mm<sup>2</sup>'ye düşen sayı olarak hesaplanan bu ölçümler son dönemde lazer tarama mikroskoplarıyla üç boyutlu olarak yapılmaktadır (106). Melanosit/Keratinosit ve Langerhans/Keratinosit için yaptığımız istatistik ile çalışmamızda örneklediğimiz olgu sayısının melanosit ve Langerhans hücreleri arasında bağlantı kurabilmek için yetersiz olduğu sonucuna vardık.

Aslında omurgalı embriyolar üzerinde çok daha iyi bulgulara ulaşılabilecek bu çalışmayı insan vücuduna en yakın tümör olan matür kistik teratomlarla yaptık. Aynı alanları saymamamız nedeniyle ideal koşullar sağlanamamakla birlikte Muretto'nun yayınında da bu yöntemde değinilmemiştir (12). Ek olarak bu çalışmada Langerhans hücreleri için spesifik olduğu bilinen Langerin kullanılmamıştır. Hem Langerhans hem de melanositleri boyayan nonspesifik bir belirteç olan S100 kullanılmıştı.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda, öncelikle, matür kistik teratomlardaki embriyonik dokularda Langerhans hücresi ve melanositlerin ilişkisini araştırdık.

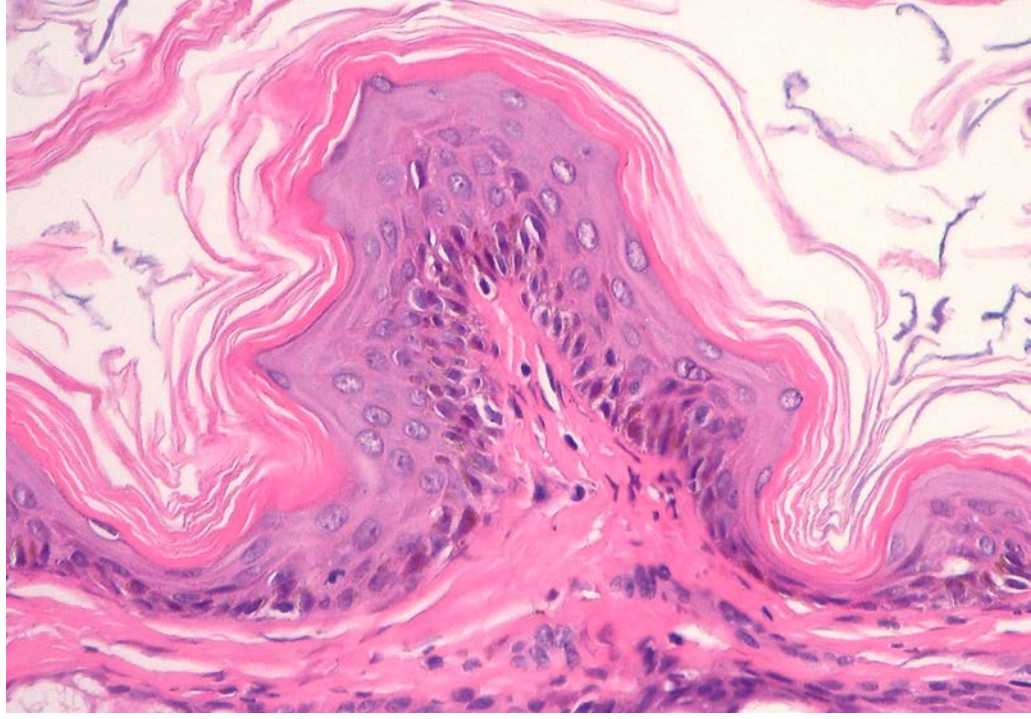
Literatürde bu konuda tek olan 30 olguluk çalışmada, deri eklerinin olmadığı sadece epidermal tabakadan oluşan olgularda immunohistokimyasal çalışma ile melanosit ve Langerhans hücrelerine rastlanmamıştı. Aynı zamanda üç germ yaprağına ait elemanın bulunduğu, epidermisinde melanositlerin saptanmadığı olgularda Langerhans hücrelerinin olmayışı dikkatlerini çekmişti. İnsan vücuduna organizasyon ve elemanları açısından en sık görülen, en yakın neoplazi olan overin matür kistik teratomlarına ait embriyonik dokularda, bu iki hücre tipinin ilişkili olabileceği söylemiş, immunohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopik bulguları ile Langerhans hücrelerinin melanositler gibi nöral krest kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

45 olguluk çalışmamızda olduğu germ yapraklarına göre farklılık göstermeksizin tüm olgularda Langerhans hücresi pozitifliği mevcutken, 8 olguda melanosit saptanmadı. Normal embriyogenez modeli olarak kabul edilebilir bir tümör olan matür kistik teratomlarda Langerhans hücrelerinin, melanositlerin köken aldığı bugün için bilinen nöral krest dışında bir kaynaktan gelişmiş olabileceği ve bu iki hücre arasında embriyolojik gelişme yerleri (nöral krest) olarak ilişki olamayabileceği sonucuna vardık. Ancak, Langerhans hücreleri yine de melanositler gibi nöral krest kaynaklı olabilir ancak epidermal yerleşimleri esnasında melanositler ve Langerhans hücreleri birbirlerinden farklı bir davranış da gösteriyor olabilirler.

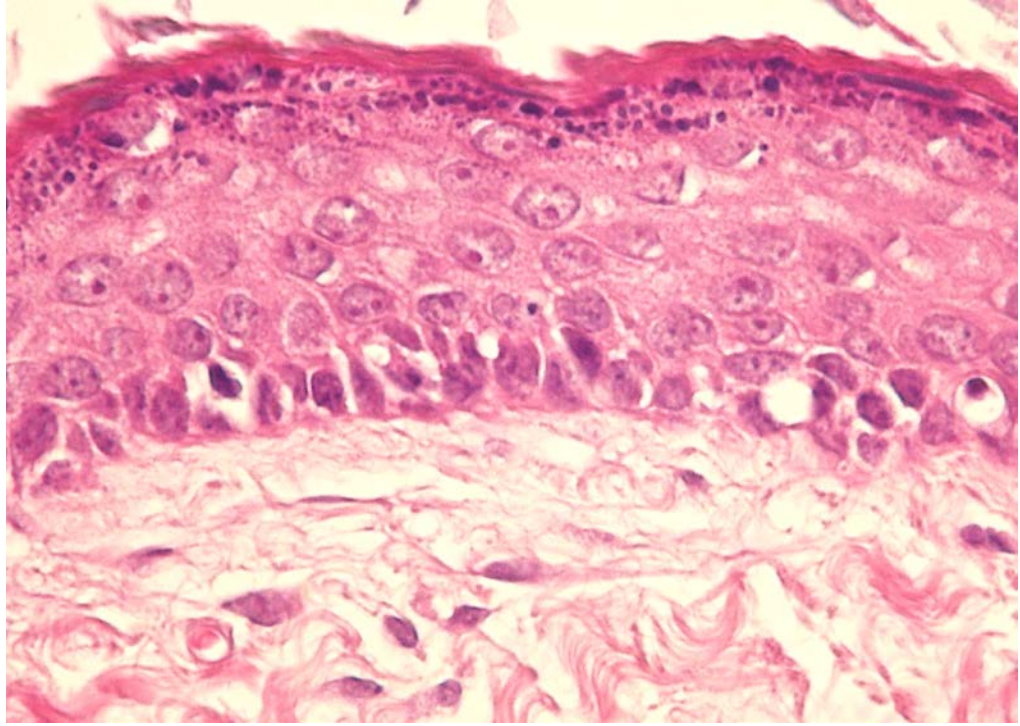
İleride, omurgalı embriyolarında ve embriyonal yapılanma düzenini en iyi taklit eden bir neoplazi olan matür kistik teratomlarda yapılacak daha geniş çalışmalar Langerhans hücrelerinin kaynağını aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Genel olarak, bu çalışmada olduğu gibi, tımörogenezi araştırarak embriyogenez, embriyogenezi kullanarak tımörögenez hakkında daha aydınlatıcı bilgilere ulaşılabileceğini düşünüyöruz. Bu ilişkilerin anlaşılmasında ilk sırada yer alması gereken tımörler bizim bu çalışmamızda olduğu gibi germ hücreli tımörler olarak görölmektedir.

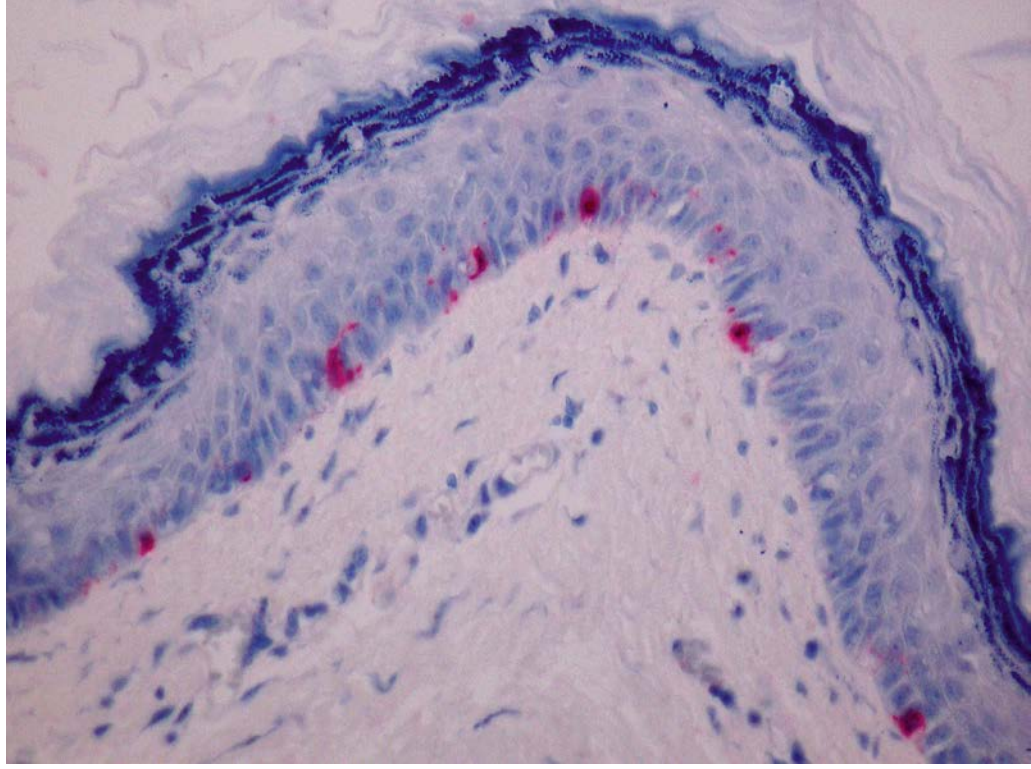
**FOTOĞRAFLAR:**



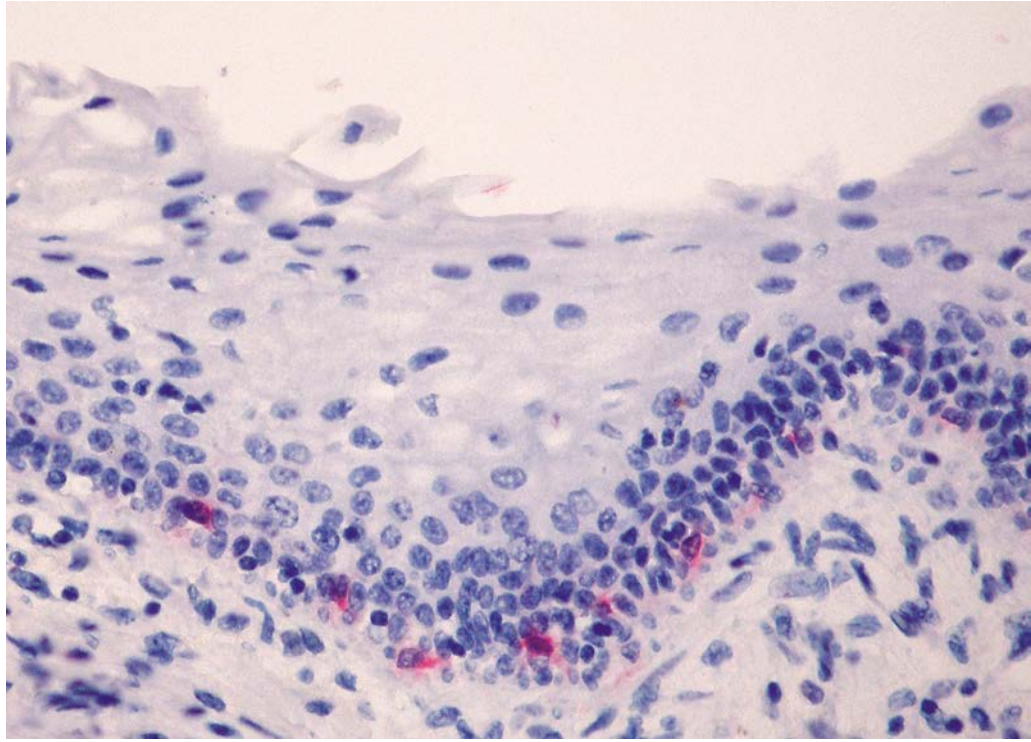
**Fotoğraf 1:** 19938/08. H&E. Melanositler



**Fotoğraf 2:** 71/08. H&E. Bazal tabakada belirgin melanositler.

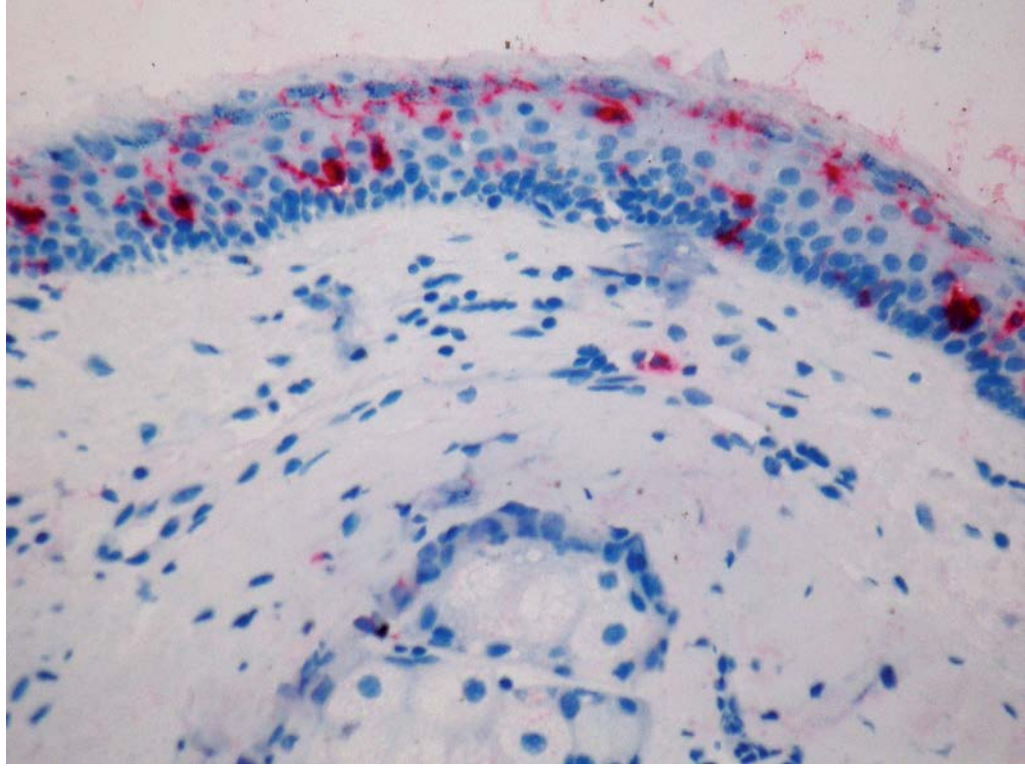


**Fotoğraf 3:** 22460/08. HMB-45 ile (+) melanositler.

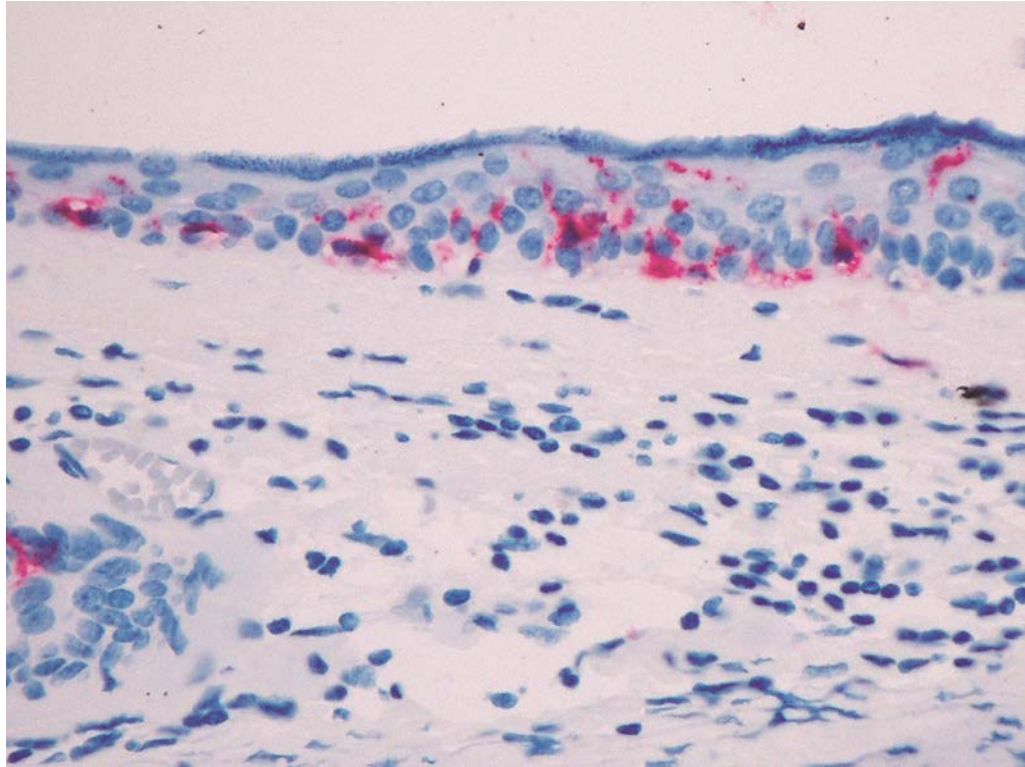


**Fotoğraf 4:** 21758/08. Melan-A (+) melanositler.

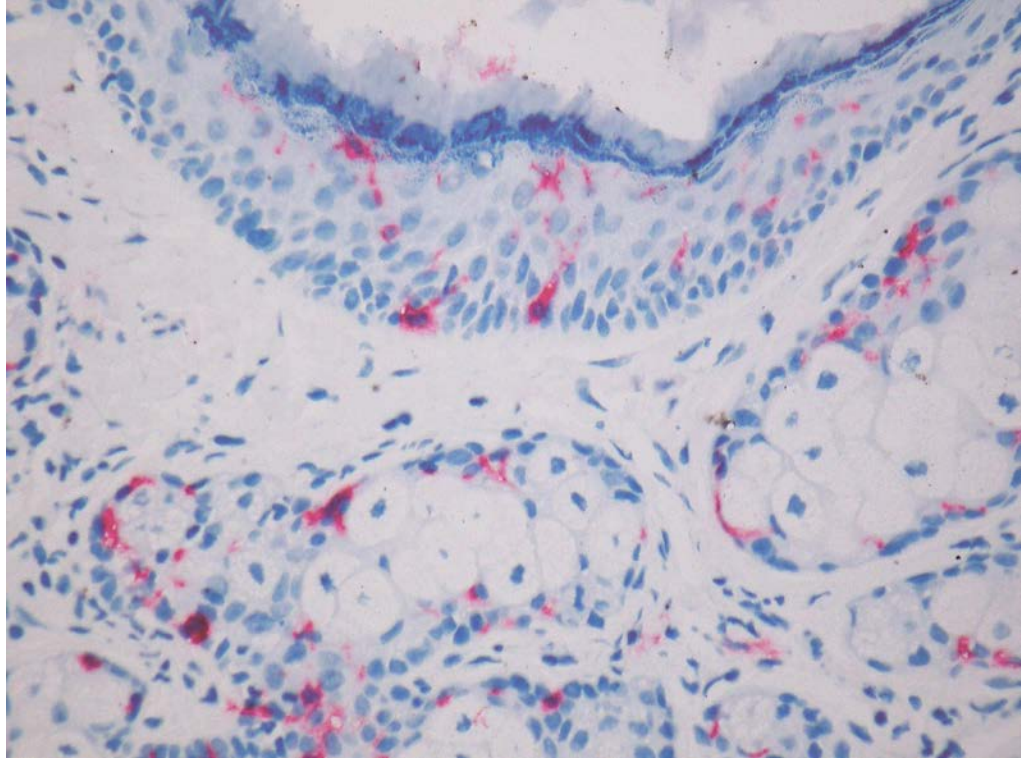




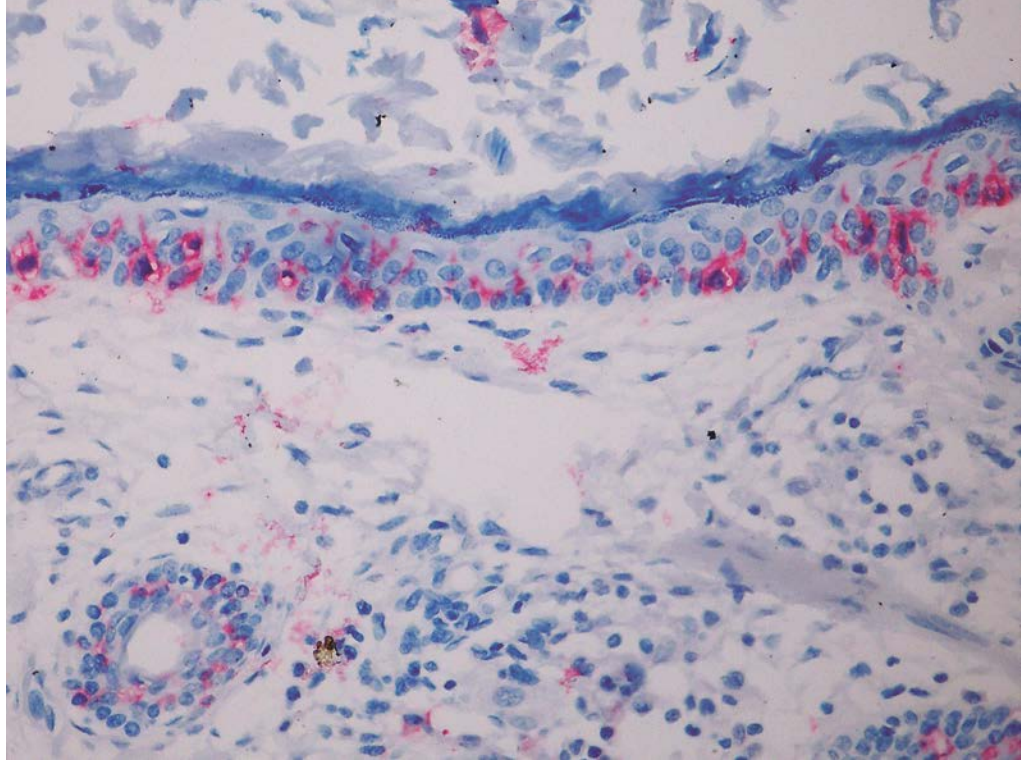
**Fotoğraf 5:** 23994/07. Melanosit (+) vakalarda Langerin (+) Langerhans hücreleri.



**Fotoğraf 6:** 27918/08. Melanosit (-) vakalarda Langerin (+) Langerhans hücreleri.



**Fotoğraf 7:** 27196/08. Melanosit (-) vakalarda CD1a ile (+) Langerhans hücreleri.



**Fotoğraf 8:** 24913/06. Melanosit (+) vakalarda CD1a (+) Langerhans hücreleri.

## **KAYNAKLAR**

1. Tavassoli FA, Devilee P. WHO histological classification of tumours of the ovary  
In Tavassoli FA, Devilee P. (eds) WHO classification of Tumours. Pathology and  
Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital organs. IARC Press. Lyon,  
2003, pp 114-115.
2. Rosai J:Female Reproductive Sistem, Ovary. In Rosai and Ackerman's Surgical  
Pathology Vol 2, 9th ed. Mosby. Elsevier 2004, pp 1649–1736.
3. Becker SW Jr, Zimmermann AA. Further studies on melanocytes and  
melanogenesis in the human fetus and newborn. J Invest Dermatol. 1955 Aug;  
25(2):103-12.
4. Kierszenbaum AL: Örtü Sistemi-Deri. In Histoloji ve Hücre Biyolojisi, çev ed:  
Prof Ramazan Demir, Ankara, Palme yayınları, 2006, sf.299-318).
5. Foster CA, Holbrook KA. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and  
fetal skin: cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. Am  
J Anat. 1989 Feb;184(2):157-64.
6. Foster CA, Holbrook KA, Farr AG. Ontogeny of Langerhans cells in human  
embryonic and fetal skin: expression of HLA-DR and OKT-6 determinants. J Invest  
Dermatol. 1986 Mar;86(3):240-3.
7. Meuten DJ. Tumors in domestic animals. Iowa State Press, 2002.
8. Breathnach AS. The cell of Langerhans. Int Rev Cytol. 1965; 18: 1-28.

9. Galy A, Travis M, Cen D, Chen B. Human T, B, natural killer, and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity*. 1995 Oct; 3(4):459-73.
10. Ross MH, Pawlina W.: Cells of the Epidermis. In *Histology*, 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins, pp 446-452 773-788 USA, 2006).
11. Bell, D, Young J.W. and Banchereau J. 1999. Dendritic cells. *Adv. Immunol.* 72: 255–324.
12. Muretto P. THA relationship of Langerhans cells to melanocytes and Schwann cells in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Surg Pthol.* 2007 Jul;15(3):266-71.
13. Sadler TW: Ürogenital Sistem. Langman’s Medikal Embriyoloji, çeviri ed. Başaklar AC. Williams and Wilkins 2005,9. baskı, sf. 313-354.
14. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005 May 15;135C(1):2-8. Review
15. Clement PB.: Anatomy and Histology of the ovary. In Kurman R (ed): *Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650).
16. Clement PB. : Ovary. In Mills SE (ed): *Ovary. In Histology for Pathologists*, 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2007, pp 1063-1094.
17. Dere F. *Anatomi, Yazar: Fahri Dere*, 5.baskı, sf:1027-101 Adana, 1999.
18. Crum CP. : The Female Genital Tract. In Cotran RS (ed): *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed W.b. Saunders Company. Philadelphia, 1999.
19. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. New York, 2000, Springer.

20. Kingdom J, Jauniaux E, O'Brien PM, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Study Group. The placenta: basic science and clinical practice. London, 2000, RCOG Press.
21. Blaustein A, Lee H. :Surface cells of ovary and pelvic peritoneum: a histochemical and ultrastructural comparison. *Gynecol Oncol* 1979; 8: 34-43.
22. Mckay DG, Pinkerton JHM, Hertig AT, Danziger Z. : The adult human ovary: a histochemical study. *Obstet Gynecolo* 1961; 18: 13-39.
23. Scully RE. : Ovary. In Hensen DE, Albores-Saavedra J, eds. The pathology of incipient neoplasia. Philadelphia: Saunders,1986; 279-293.
24. Junquera C, Carneiro J, Kelly OR. Dişı Üreme Sistemi. In Basic Histology 9th ed (Temel Histoloji) çev. ed: Prof. Dr.Yener Aytekin sf.423-447
25. Czernobilsky B, Shezen E, Lifschitz-Mercer B, Fogel M, Luzon A, Jacob N, Skalli O, GabbianiG: Alpha smooth muscle actin in normal human ovaries, in ovarian stromal hyperplasia and in ovarian neoplasms. *Virchows Arch (Cell pathol)* 1989; 57: 55-61.
26. Lassarria D, Sachdev RK, Babury RA, Yu HM, Nuovgo GJ.: Immunohistochemical analysis for desmin in normal and neoplastic ovarian stromal tissue. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:502-505.
27. Scully RE. : Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Atlas of tümör pathology, 2nd series, fasc 16, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
28. Kierszenbaum AL: Follikül Gelişimi ve Menstrüel Döngü(Siklus).In Histoloji ve Hücre Biyolojisi, çev ed: Prof Ramazan Demir, Ankara, Palme yayınları, 2006, sf.565-584.
29. Clement PB.: Histology of the ovary. *Am J Sur Pathol* 1987; 11: 277-303.

- 30.** Sternberg WH.: The morphology, androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells. *Am J Pathol* 1949;25: 493-521.
- 31.** Merrill JA: Ovarian hilus cells. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1258-1271.
- 32.** Talerman A: Germ Cell Tumors of the ovary. In Kurman R(ed) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer, 2002, pp 967-1033.
- 33.** Medeiros F, Nucci MR, Crum CP: Germ cell tumors of the ovary. In Crum CP. , Lee kr (eds) : Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Elsevier Saunders, 2006, pp 913- 943.
- 34.** Zaloudek C.F. Tumors of Female genital tract. In Fletcher C.D.M (ed). Diagnostic Histopathology of Tumors. Churchill Livingstone Elsevier, 2007, pp 567-746
- 35.** Young HR. , Clement PB, Scully RE: Sex cord-stromal, steroid cell and Germ Cell Tumors of the ovary. In Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volume 3. Lipincott Williams &Wilkins, 2004, pp 2570-2615.
- 36.** Crum CP., Lester SL., Cotron RS. Kadın Genital Sistem ve Meme. In Robbins Temel Patoloji. 7. Edisyon. Nobel Tıp Kitabevi Eylül 2003 pp 679-717
- 37.** Gonzalez-Crussi F. : Extragonadal Teratomas. Armed Forces Institute of Pathology Bethesda Maryland 1982 Second Series Fascicle 18, pp 1-19.
- 38.** Gümürdülü D. Over Tümörleri Kurs Notları Ege Patoloji Derneği Yayın No: 8, 14-15 Mayıs 2005
- 39.** Linder D, McCaw BK, Hecht F (1975) Parthogenic origin of brnign ovarian teratoma. *N Engl J Med* 292: 63.

40. Rashat MH, Fathalla MF, Kerr MC (1966) Sex chromatin and chromosome analysis in ovarian teratomas. *Am J Obstet Gynecol* 96: 461.
41. Linder D, Power J (1970) Further evidence for postmeiotic origin of teratomas in the human female. *Ann Hum Genet* 34:21.
42. Nomura K, Ohama K, Okamoto E, Fujiwara A (1983) Cytogenetic studies of multiple ovarian dermoid cysts in a single host. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 35: 1938.
43. Parrington JM, West LF, Powey S (1984) The origin of ovarian teratomas. *J Med Genet* 21: 4.
44. Robboy S, Anderson M, Russell P. (eds): *Pathology of the Female Reproductive Tract* Churchill Livingstone. Elsevier, 2002, pp 658-663.
45. Taus P, Smola M, Starz I, Petru E, Höfler G, Kronberger L. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: breast preserving therapy in 3 patients. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 1997; 37(2): 68-70
46. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Nov-Dec;13(6): 764-70.
47. Steeper TA, Mukai K 1984. Solid ovarian teratomas: An immunocytochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation. *Pathol Annu* 19: 81-92
48. Vance RP, Geisinger KR, Randall MB, Marshall RB. Immature neural elements in immature teratomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Clin Pathol.* 1988 Oct; 90(4):397-411.

- 49.** Calame JJ, Schaberg A. Solid teratomas and mixed müllerian tumors of the ovary: a clinical, histological, and immunocytochemical comparative study. *Gynecol Oncol.* 1989 May; 33(2):212-21.
- 50.** Breen JL, Neubecker RD (1967) Ovarian malignancy in children with special reference to the germ cell tumors. *Ann NY Acad Sci* 142:658,
- 51.** Wisniewski M, Deepisch LM (1973) Solid teratomas of the ovary. *Cancer (Phila)* 32:440.
- 52.** O'Connor DM, Norris HJ (1994) The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 13:283.
- 53.** Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al (1998) Immature teratomas in children: Pathologic considerations. *AM J Surg Pathol* 22: 1115.
- 54.** Peterson WF (1957) Malignant degeneration benign teratomas of the ovary. A report of four cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 12: 793.
- 55.** Woodruff JD, Protos P, Peterson WF (1968) Ovarian teratomas. Relationship of histologic and ontogenic factors to prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 102:702.
- 56.** Peterson WF (1956) Solid histologically benign teratomas of the ovary. A report of four cases and review of the literature, *Am J Obstet Gynecol* 72:1994.
- 57.** Malkasian GD JR, Dockerty MB Symmonds RE (1967) Bening cystic teratomas. *Obstet Gynecol* 29: 719.
- 58.** Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, Huntley JM Jr, Morris FK (1955) Benign cystic teratomas of the ovary . A clinicostatistical study of 1007 cases review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 70: 368.



- 59.** Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Kuramursel BS, Ayhan A (2000) Mature cystic teratomas of the ovary. A case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol* 88:153.
- 60.** Caruso PA, Marsh MR, Minkowitz S, Karten G (1971) An intense clinicopathologic study of 305 teratomas of the ovary. *Cancer (Phila)* 27:343.
- 61.** Blackwell WJ, Dockerty MB, Masson JC, Mussey RD . Dermoid cyst of the ovary: clinical and pathological significance. *Am J Obstet Gynecol* 1946;51: 151-172.
- 62.** Abbott TM, Hermann WJ Jr, Scully RE. Ovarian fetiform teratoma (homunculus) in a 9-year-old girl. *Int J Gynecol Pathol.* 1984;2(4):392-402)
- 63.** Halabi M, Oliva E, Mazal PR, Breitenecker G, Young RH. Prostatic tissue in mature cystic teratomas of the ovary: a report of four cases, including one with features of prostatic adenocarcinoma, and cytogenetic studies. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Jul;21(3):261-7.
- 64.** Yanai-Inbar I, Scully RE. Relation of ovarian dermoid cysts and immature teratomas: an analysis of 350 cases of immature teratoma and 10 cases of dermoid cyst with microscopic foci of immature tissue. *Int J Gynecol Pathol.* 1987;6(3):203-12).
- 65.** Baker PM, Rosai J, Young RH.. Ovarian teratomas with florid benign vascular proliferation: a distinctive finding associated with the neural component of teratomas that may be confused with a vascular neoplasm..*Int J Gynecol Pathol.* 2002 Jan;21(1):16-21).
- 66.** Nogales FF, Aguilar D. Florid vascular proliferation in grade 0 glial implants from ovarian immature teratoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Jul;21(3):305-7.
- 67.** Tsang P, Berman L, Kasznica J. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Aug;117(8):846-7.

- 68.** Bergstrand CG, Czar B (1956) Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. *Scand J Lab Invest* 8:174.
- 69.** Pantoja E, Rodriguez-Ibanez I, Axtmayer RW, Noy MA, Pelegrina I. Complications of dermoid tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1975 Jan;45(1):89-94.
- 70.** Malkasian GD Jr, Dockerty MB, Symmonds RE (1967) Benign cystic teratomas. *Obstet Gynecol* 29: 719.
- 71.** Clement PB, Young RH, Scully RE. Clinical syndromes associated with tumors of the female genital tract. *Semin Diagn Pathol.* 1991 Nov;8(4):204-33.
- 72.** Pins MR, Young RH, Daly WJ, Scully RE. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases. *Am J Surg Pathol.* 1996 Jul; 20(7): 823-33.
- 73.** Davis GL. Malignant melanoma arising in mature ovarian cystic teratoma (dermoid cyst). Report of two cases and literature analysis. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Oct;15(4):356-62.
- 74.** Krumerman MS, Chung A. Squamous carcinoma arising in benign cystic teratoma of the ovary: a report of four cases and review of the literature. *Cancer.* 1977 Mar;39(3):1237-42.
- 75.** Stamp GWH, McConnell EM (1983) Malignancy arising in cystic ovarian teratomas. *Br J Obstet Gynecol* 90:671.
- 76.** Junquera C, Carneiro J, Kelly OR. Deri. In *Basic Histology 8th ed (Temel Histoloji)* çev. ed: Prof. Dr. Yener Aytekin sf.346-358.
- 77.** Kierszenbaum AL: Örtü Sistemi-Deri. In *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, çev ed: Prof Ramazan Demir, Ankara, Palme yayınları, 2006, sf.299-318.

- 78.** Gown AM, Vogel AM, Hoak d, Gough F, Mcnutt MA. Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. *Am J Pathol* 1986;123: 195-203.
- 79.** Clement PB. : Cutaneous Tissue. In Mills SE (ed): *Histology for Pathologists*, 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2007, pp 1-28.
- 80.** Ross MH, Pawlina W. : Cells of the Epidermis. In *Histology*, 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins, pp 446-452 773-788 USA, 2006.
- 81.** Camisa C, Weismann A, Friedrich Sigmund Merkel Part 2. The cell. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 527-535.
- 82.** Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Shimosato Y. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *Am J Surg Pathol* 1982, 6:715-727.
- 83.** Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH. HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes. A specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1140–1146).
- 84.** Bacchi CE, Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Gown AM. HMB-45: A review *Appl Immuno* 1996, 4: 73-85.
- 85.** Schaumburg-Lever G. New applications of electron microscopy techniques in dermatopathology. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 483–487.
- 86.** Colombari R, Bonetti F, Zamboni G. Distribution of melanoma specific antibody(HMB-45) in benign and malignant melanocytic tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1988; 413: 17–24.

- 87.** Holbrook KA, Underwood RA, Vogel AM. The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by anti-melanoma antibody HMB-45. *Anal Embryol* 1989.
- 88.** Bonetti F, Pea M, Martignoni G. False positive immunostaining of normal epithelia and carcinomas with ascites fluid preparations of anti-melanoma monoclonal antibody HMB-45. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 454–459.
- 89.** Busam KJ, Chen YT, Old LJ, Stockert E, Iversen K, Coplan KA, Rosai J, Barnhill RL, Jungbluth AA. Expression of melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1998 Aug;22(8):976-82.
- 90.** Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL, Stockert E, Coplan KA, Iversen K, MacGregor DP, Old LJ, Chen YT. A103: An anti-melan-a monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues. *Am J Surg Pathol.* 1998 May;22(5):595-602.
- 91.** Melián A, Beckman EM, Porcelli SA, Brenner MB. Antigen presentation by CD1 and MHC-encoded class I-like molecules. *Curr. Opin. Immunol.* 1996. 8 (1): 82–8.
- 92.** Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, Duvert- Frances V, Vincent C, Schmitt D, Davoust J, Caux C, Lebecque S, Saeland S. Langerin; A novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* Jan 2000, 12 (1): 71–81.
- 93.** Jason R. Weiss, Jeanette R. Burgess, Keith J. Kaplan (2006) Fetiform Teratoma (Homunculus). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine: Vol. 130, No. 10, pp. 1552-1556.*
- 94.** James A Greenberg, MD, Thomas E Clancy, MD. Fetiform Teratoma (Homunculus) *Rev Obstet Gynecol.* 2008 Summer; 1(3): 95–96.

- 95.** Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol.* 2005 Aug; 20(8):637-43.
- 96.** Villadangos JA, Schnorrer P. (2007) Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. *Nat. Rev. Immunol.* 7: 543–555.
- 97.** Steinman RM, Nussenzweig MC (2002). Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99: 351–358.
- 98.** Larregina AT, Falo LD (2005). Changing paradigms in cutaneous immunology: adapting with dendritic cells. *J. Invest. Dermatol.* 124:1–12.
- 99.** Breathnach AS. The cell of Langerhans. *Int Rev Cytol.* 1965; 18:1-28.
- 100.** Galy A, Travis M, Cen D, Chen B. Human T, B, natural killer, and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity.* 1995 Oct; 3(4):459-73.
- 101.** Carbone FR, Belz GT, Heath. WR (2004). Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. *Trends Immunol.* 25: 655–658.
- 102.** Kissenpfennig A, Ait-Yahia S, Clair-Moninot V, Stossel H, Badell E, Bordat Y, Pooley, Lang T, Prina E, Coste I et al (2005). Disruption of the Langerin/CD207 gene abolishes Birbeck granules without a marked loss of Langerhans cell function. *Mol. Cell. Biol.* 25: 88 – 99.
- 103.** Weiss T, Weber L, Scharffetter-Kochanek K, Weiss. M. Solitary cutaneous dendritic cell tumor in a child: role of dendritic cell markers for the diagnosis of skin Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov; 53(5): 838-44.

- 104.** Séguier S, Bodineau A, Godeau G, Pellat B, Brousse N Langerin+ versus CD1a+ Langerhans cells in human gingival tissue: a comparative and quantitative immunohistochemical study. *J Arch Oral Biol.* 2003 Apr; 48(4): 255-62.
- 105.** Shabrawi-Caelen, Laila El MD; Kerl, Helmut MD; Cerroni, Lorenzo MD Melan-A: Not a Helpful Marker in Distinction between Melanoma In Situ on Sun-Damaged Skin and Pigmented Actinic Keratosis cells. *The American Journal of Dermatopathology*: October 2004 - Volume 26 - Issue 5 - pp 364-366.
- 106.** Jürgen Bauer, Friedrich A Bahmer, Jürgen Wörl, Winfried Neuhuber, Gerold Schuler and Manigé Fartasch. A Strikingly Constant Ratio Exists Between Langerhans Cells and Other Epidermal Cells in Human Skin. A Stereologic Study Using the Optical Disector Method and the Confocal Laser Scanning Microscope *Journal of Investigative Dermatology* (2001) 116, 313–318.