

618.3
378.42
T86
1988

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hast. ve Doğ. Anabilim Dalı
BAŞKANI
Prof. Dr. İsmail ŞUMNULU

GESTASYONEL TROFOBlastİK Hastalıklarda RİSK Faktörleri

(UZMANLIK TEZİ)

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	38297
Tasnif No.	618.3
	TUR
	1988

Dr. M. Mazlum TURGUT



DIYARBAKIR — 1988

İÇİNDEKİLER

- 1- Önsöz
- 2- Giriş ve amaç
- 3- Genel bilgiler
 - A- Tarif
 - B- Tarihçe
 - C- İnsidans
 - D- Geçici eğilimler
 - E- Etyoloji ve pathogenez
 - F- Patoloji
 - G- Klinik karakterleri
 - H- Tanı
 - I- Birlikte bulunan ovarial değişiklikler
 - J- Tedavi
- 4- Materyal ve metod
- 5- Bulgular
- 6- Tartışma
- 7- Sonuç
- 8- Özet
- 9- Literatür

Ö N S Ö Z

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar anne sağlığını doğrudan etkileyen, morbidite ve mortalite oranlarını yükselten önemli bir hastalık grubunu oluşturur.

Hipokrat zamanından beri bilinen ve üzerinde çok geniş araştırmanın halen devam ettiği trofoblastik hastalıklar ülkemizde ve özellikle Güneydoğu Anadolu bölgemizde, insidans açısından önemli bir yer tutmaktadır.

Tıp Fakültesi araştırma hastahanemiz Güneydoğu Anadolu bölgesinin geneline hizmet vermesi ve merkezi durumda olması nedeniyle, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimizde bu hastalığın kesin insidansını ve risk faktörlerini belirlemek, klinik izlenim ve sonuçlarını ortaya koymak için bu çalışmayı yaptık.

Bana çalışmalarım sırasında değerli bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, destek olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Sayın Prof. Dr. İsmail ŞUMNULU'ya minnettarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında yol gösteren Sayın Prof. Dr. Ali Ceylan ERDEN'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Samet KAFKAS'a, Sayın Öğretim Görevlisi Dr. Serpil ŞUMNULU'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. M.Mazlum TURGUT

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipokrat'tan beri bilinen 1827 de Vepeau tarafından tanımlanan mole hidatiform ve diğer klinikopatholojik tabloları oluşturan invaziv mole koriokarsinom ile birlikte trofoblastik hastalıklar anne morbidite ve mortalite oranlarını yükselten önemli bir hastalık grubunu teşkil eder.

Trofoblastik hastalıklar doğurganlık yaşındaki genç kadınlarda ortaya çıkmakta, insidansı coğrafi bölgeler bakımından büyük farklılıklar göstermektedir. (19).

Batı Avrupadan uzak doğu ülkelerine gidildikçe insidanda büyük bir artış izlenmektedir. Batı ülkelerinde çoğunlukla primigravid hastalığı olan trofoblastik hastalıklar, ülkemizde ve uzak doğu ülkelerinde multiparlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Etyoloji ve pathogenezi tam açıklığa kavuşmamakla birlikte; düşük sosyoekonomik düzeylerde ve beslenme bozukluğu olanlarda daha sık görülmektedir.

1984-1988 yılları arasında Araştırma görevlisi olarak bulunduğum Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğine başvuran trofoblastik hastalık tanısıyla tedaviye alınarak takipleri yapılan hastalarda insidans ve etyolojik risk faktörlerinin bölgemize göre araştırılması tezimde başlıca amaç olmuştur.

GENEL BİLGİLER

Tarif:

Gestasyonel Trofoblastik neoplazi terimi; bir ucunu benign mole hidatiform, diğer ucunu yüksek malignite gösteren Koriokarsinomun oluşturduğu hastalık grubunu tanımlamak için kullanılır.

Mole Hidatiform; Korion villusların üzüm salkımı şeklinde kistik dejenerasyonu, trofoblastların ileri derecede proliferasyonu, hidropsu, hiperaktivitesi ve villöz damarların yokluğu ile karakterli selim bir plasenta hastalığıdır.

Latince olarak Mollus: Üzüm, Hidatis: Kese kelimelerinden türeyerek sulu kese anlamına gelmektedir.

Tarihçe:

Trofoblastik hastalıklar çok eskilerden beri bilinmekte olup, sıklıkla kötü bir hastalık olarak tanımlanmıştır. M.Ö. 400 yılında Hippocrates Mole hidatiformu "Uterusun su toplaması" şeklinde tanımlanmıştır.

M.S. 600 yılında Armida'nın Aetius'u muhtemelen bu procesi ortaya koyan, kese gibi maddelerle dolu bir uterus tarif etmiştir.

1700 yılında Smellie ilk olarak Hydatid ve Mole terimlerini tanımladı, fakat bunlar 1827 yılında Velpeau ve Boivin'in ilk olarak Korionik Villusların kistik dilatasyonu olarak tanımladıkları Hydatidler değildir.

Senger 1889 yılında gebeliğin deciduasından gelişen malign bir tümör olarak "Sarcoma Uteri Deciduacellülare" terimini kullandı.

1895 yılında Marchand bu tümörlerin gebelik, düşük veya Mole hidatiformun sekeli olduğunu gösterdi, sinsitium ve sitotrofoblastların proliferasyonunu tarif etti.

1903 yılında Teacher, Marchand'ın çalışmalarını destekledi ve Senger'in deciduanın Sarcomatöz dejenerasyonu teorisini reddetti.

Daha sonra Fels, Ernhart, Reosler ve Zondek bu hastaların idrarlarında aşırı Chorionic gonodotropik hormon seviyelerini gösterdi. Son 50 yılda Hertz ve arkadaşları Kemoterapinin gelişmesinde; Ross, Lipsett, Delfo, Odel ve Vaitutaitus daha yeni endokrinolojik ve kemoteropötik modellerin uygulanışında; Hertig, Sheldon, Gore, Brewer ve Park detaylı patolojik çalışmaların uygulanışında ve Bagshawe, Acosta, Sison, Goldstein ve arkadaşları bu hastalıklarda Diagnostik ilerlemeler ve Tedaviye ekler yaparak katkıda bulunmuşlardır (46,65).

Mole Hidatiform ve Koriokarsinomanın Epidemiyolojisi:

Gestasyonel Trofoblastik hastalık Dünya çapında önemli bir sağlık problemidir. Epidemiyolojileri tam olarak bilinmemektedir. Yayımlanan raporlardaki metod farklılıkları verilerin insidanslarını tam açıklayamamakla birlikte Mole hidatiformun görülme sıklığı 1000 gebelikte 1 olarak kabul edilmektedir.(19).

Koriokarsinoma ve Mole hidatiform oranı hakkında kesin geçerli bir rapor yoktur. Anormal gametogenez ve fertilizasyonun etyolojide neden olduğu düşünülmektedir.

Yaş, etnik grup, geçirilmiş mole hidatiform, fetal kayıp ve ABO kan grup uyumsuzlukları önemli bir rizik faktörüdür.

1980-1985 yılları arasında Dünya kadın nüfusunun 394 milyon arttığı düşünülmektedir. Bu rakamın 355 milyonu gelişmekte olan ülkelerde yaşayacaktır. Mole hidatiform oranını 1/1000 gebelik olarak düşünüldüğünde, bu süre içinde 394.000 Mole hidatiform olgusunun oluşacağı düşünülebilir (19).

Bu vakaların çoğunluğu teşhis, tedavi ve tahliye şansının kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerdedir. Koriokarsinoma insidansı mole hidatiformun 1/50'si olarak kabul edilirse; 1980 ile 1985 yılları arasında Dünya çapında oldukça malign 79.000 tümör vakası görülmelidir, ve bu vakaların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerin kadınlarındadır.

Tedavi görmeyen koriokarsinoma vakalarında genellikle 12 ay içerisinde ölümle sonlanmaktadır.

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların epidemiyolojisinin tam açıklanamaması üç nedenledir.

İlk olarak gestasyonel trofoblastik hastalık olarak tanımlanan olgular hakkındaki kayıtlarda kesinlik ve açıklık yoktur. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların sınıflandırılması için bir dizi değişik şemalar kullanılmıştır. Böylece "Destruktif", "İnvaziv" ve "Transiyonel mole" terimleri üzerinde önemli karışıklıklar olmuştur.

Ayrıca İnvaziv mole teşhisi için histolojik olarak myometrium penetrasyonunun kanıtı gerekmektedir; Tedavide histerektominin sık kullanılmaması teşhiste yanlışmalara neden olmaktadır. Trofoblastik hastalığın kesin tanısında epidemiyolojisini anlamak esastır. Klinik olarak histolojik sınıflandırma şemasının yararı azdır. Mole hidatiform, invaziv mole ve non-metastatic koriokarsinomanın tedavisinde aynı kural uygulanmaktadır. Aynı şekilde uterus muhtevasının histolojik özelliğine bile bakılmadan, pulmonel trofoblastik nodülü bulunan hastaya da aynı tedavi uygulanmaktadır.

Bu Özellikler trofoblastik hastalığın histolojik sınıflandırılmasında klinik ve epidemiyolojik ilişkisini sınırlar.

İkinci olarak, Gestasyonel Trofoblastik hastalıkta araştırılan vakaların hastalarına ilişkin yayınlanmış raporlardır. Gestasyonel Trofoblastik hastalıkların diğer hamilelere göre rölatif olarak fazla rapor edilmeleri; temelde hastahane çalışmalarında meydana gelmiş olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde raporlar daha fazladır. Çünkü hastalar kanser veya problemlili gebelik nedeni ile genellikle hastahaneye yatarlar, geri kalan diğerleri genellikle evde komplikasyonsuz doğum yaparlar. Bir çok kadın tıbbi bir yaklaşım olmadan, hastalığın mole hidatiform olduğunun farkında olmadan spontan düşük yapabilir.

Aynı şekilde koriokarsinomalı bir kadına da medikal yaklaşım veya otopsi yapılmadan teşhis konamıyabilir.

Üçüncü risk faktörü grupların ayrımıdır; yayınlanmış raporlarda farklı ölçümler kullanıldığında gestasyonel trofoblastik hastalıkların rapor edilen oranlarını açıklamak güçtür. Yalnızca hamile kadınlar gestasyonel trofoblastik hastalık için risk grubu olduğundan ve geleneksel sayım istatistiklerinde fertilitite seviyesi hesaplanmadığından insidas oranlarının hesaplanmasında kullanılması uygun değildir.

İnsidans:

Mole hidatiform insidansında büyük bölgesel farklılıklar rapor edilmekle birlikte; Büyük bölümünde değişiklikler önceden bahsedilen metodolojik problemlere bağlanabilir. Örneğin Asya ve Latin Amerikadan gelen ve yüksek oranlar rapor edilen çalışmalar tek bir hastahanedен gelmiştir. Bununla birlikte, Dünyanın farklı bölgelerinden gelen populasyon temelindeki çalışma insidans oranları karşılaştırılırsa farklı bir tablo ortaya çıkar. (Tablo :I)

Gebe kadınların hepsinin gestasyonel hastalık risk grubunda olduğu kabul edilmelidir. Bu sayı toplum yönünden bilinmediği için insidans hızını hesaplamada çeşitli ölçüler tahmini olarak kullanılmıştır. (Tablo:I ve Tablo :2)

Gebelik genellikle canlı doğum, ölü doğum, bilinen düşükler, ektopik gebelikleri kapsar ve riskli grup için en yakın tahmin yapılır.

Doğumlara göre oranlanması pek arzulanmaz; çünkü fazla ve bilinmeyen sayıda spontan ve kriminal düşükler, nadirde olsa ektopik gebelikler bu oranın dışında kalır. Canlı doğumların risk grubunda kullanılması en kötü tahmin ölçüsüdür. Çünkü ölü doğumlar hariç tutulmuştur.

İnsidans olgularının hesaplanmasında farklı ölçüler kullanıldığından, çalışmalar arasında oranların kıyaslanması yanıltıcı olabilir.

Risk altındaki nüfusun hacmini değerinden az gösteren ölçüler kullanılmasına bağlı olarak çalışmalarda; trofoblastik hastalık insidansı tahminlerin çok üzerinde bulunacaktır (19,22).

İnsidans oranlarının hesaplanmasında kullanılacak ölçüleri saptama yöntemleri'de çeşitlidir. Ölçü olarak hastahane doğumlarının veya canlı doğumların kullanılması; özellikle evde doğum yapmayı alışkanlık haline getiren gelişmekte olan ülkelerde ancak bir kısmının hesaplanmasına sebep olacaktır ve sonuç yanıltıcıdır. (Gelişmekte olan ülkelerde gestasyonel trofoblastik hastalık oranının yüksek olduğu düşünülürse)

Diğer yandan süre içerisinde kontrole gelmesini gerektiren durumlara kesin olarak güvenilemez. Geniş hastahane gözlemlerine dayanan ve patoloji enstitülerinin bulunduğu yerdeki populasyon temel çalışmaları gestasyonel trofoblastik hastalık insidansını en doğru şekilde gösterebilir(19).

TABLO: I
BÖLGELERE GÖRE SECİLMİŞ MOLE HİDATİFORM İNSİDANLARI.

SERİLER	MEMLEKET	ÇALIŞMA SÜ	HER 1000 HASTADA MIZ		
			HAMİLELİK	DOĞUM	CANLI DOĞUM
ÇALIŞILAN TOPLULUKLAR					
LATİN AMERİKA					
Rolon ve delopez	Paraguay	1960-69	0.2	-	-
KUZAY AMERİKA					
Brisson ve Fabia	Kanada	1969-73	-	-	0.7
Nielsen ve Henson	Greenland	1950-74	-	1.2	-
Hayashi ve Ark.	B.Amerika	1970-77	1.1	-	-
GÜNEY ASYA					
Tesh ve Ark.	Singapur	1963-65	-	1.2	-
AVRUPA					
Kolstand ve Ark.	Norveç	1953-61	-	0.8	-
Ringertz	İsveç	1958-65	0.8	-	-
HASTAHANE ÇALIŞMALARI					
AFRİKA					
Ogunbode	Nijerya	1969-73	-	8.8	-
Agboola	Nijerya	1974-77	-	2.6	-
Ayengede	Nijerya	1966-75	-	1.7	-
Leighene	Uganda	1967-70	-	1.0	-
LATİN AMERİKA					
Roopnarinesingh	Jamaika	1953-67	-	1.0	-
Marquez-Monter	Meksika	1961-65	4.6	-	-
Maç Gregor ve Ark.	Meksika		1.6	1.9	2.0
Aguero ve Ark.	Venezuela	1939-68	0.9	1.1	1.1
KUZAY AMERİKA					
Yen ve Mac Mahon	B.Amerika	1930-65	0.7	-	-
Martin	Alaska	1969-74	-	3.9	-
McCorriston	Havai	1951-65	0.8	-	-
Natoli ve Rashat	Havai	1950-70	-	-	1.0
Jacobs ve Ark.	Havai		-	-	4.6
DOĞU ASYA					
Nakano ve Ark.	Japonya	1972-77	1.9	2.6	-
Wei ve Ouyang	Tayvan	1951-60	-	8.0	-
GÜNEY ASYA					
Poen ve Djojopranoto	Endonezy	1962-63	10.0	11.6	-
Salih ve Ark.	İran	1964-65	7.8	10.6	-
Javey ve Sajadi	İran	1970-75	3.2	-	3.7
Ghali	İrak	1960-64	4.5	-	-
Matalon ve Modan	İsrail	1950-65	-	-	0.8
Iliya ve Ark.	Lübnan	1956-60	2.6	-	-
Ong ve Ark.	Malezya	1972-76	-	1.5	-
Acosta ve Sison	Filipinler	1955-57	1.1	-	-
Srivannapson	Tayland	1966-72	2.8	2.9	-
AVRUPA					
Di Fabio	İtalya	1961-74	-	0.8	-
OKYANUSYA					
Beischer	Avusturya	1940-59	-	2.4	-
Steigrad	Avusturya	1950-66	0.9	1.0	-

Kuzey Amerika popülasyon temelindeki çalışmalar belirgin bir farklılık göstermemiştir(6). Tersine Latin Amerikadan gelen bir raporda en düşük insidansı bildirmiştir. Ayrıntılı olarak popülasyon temelindeki çalışmalarda yaşayan ve canlı doğumlarda her 10.000 gebelikte 2 ile 12 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.

Diğer yandan hastahane temelindeki çalışmalarda oran 10.000 gebelikte 7 ile 116 arasındadır. Sonuç olarak, bölgeden bölgeye değişmekle birlikte hastahane çalışmalarının oranları , populasyon çalışmalarının oranlarından yüksektir. Populasyon çalışmalarının oranları hem daha düşük, hem de benzerdir.

Tablo: II de'de görüleceği gibi koriokarsinoma insidansı geniş bölgesel farklılıklar gösterdiği için daha sınırlıdır. Latin Amerika ve Avrupada populasyon temelindeki çalışmalarda benzer oranlar bildirilmiştir. (Her iki ülkede 100.000 gebelikte 2)

Olgu tanımı ve araştırmasıyla ilgili problemler farklı ölçü ve çalışma sürelerinin kullanımı, gestasyonel trofoblastik hastalıkların insidansının açık olarak belirtilmesini engeller (1,19,47,61).

TABLO: II

BÖLGELERE GÖRE SECİLMİŞ KORİOKARSİNOM İNSİDANSLARI

SERİLER	MEMLEKET	ÇALIŞMA SÜRESİ	HER 1000 DOĞUMDA HIZ		
			HAMİLELİK	DOĞUM	CANLI DOĞ.
ÇALIŞILAN TOPLULUKLAR					
LATİN AMERİKA					
Rolon ve Delopez	Paraguay	1960 - 69	0.2	-	-
GÜNEY AMERİKA					
Brisson ve Fabia	Kanada	1969 - 73	-	-	0.4
Senguptz ve Ark.	Jamaika	1958 - 73	-	-	1.4
Asconda ve Ark.	Porto Riko	1950 - 65	-	0.3	-
GÜNEY ASYA					
Shonmugaratnom	Singapur	1959 - 64	-	-	1.1
Teeh ve Ark.	Singapur	1960 - 70	-	2.3	-
AVRUPA					
Ringertz	İsveç	1958 - 65	0.2	-	-
HASTAHANE ÇALIŞMALARI					
AFRİKA					
Agangode	Nijerye	1966 - 75	-	9.9	-
LATİN AMERİKA					
Marguez ve Ark.	Meksika	1961 - 65	3.5	-	-
McGregor ve Ark.	Meksika	-	0.2	0.3	0.3
KUZEY AMERİKA					
Brewer ve Ark.	USA	1959 - 64	0.5	0.6	-
Yen ve Ark.	USA	1930 - 65	0.3	-	-
DOĞU ASYA					
Chon	Hongkong	1953 - 61	-	7.5	-
Nokanon ve Ark.	Japonya	1972 - 77	1.2	1.7	-
Wet ve Ouyang	Tayvan	1951 - 60	-	20.2	-
GÜNEY ASYA					
Pal	Hindistan	1955 - 64	19.1	-	-
Poen ve Ark.	Endonezya	1962 - 63	15.3	17.7	-
Mafolon ve Ark.	İsrail	1950 - 65	-	-	0.5
Acowe ve Sison	Filipinler	1950 - 60	8.7	-	-
Baltazar	Filipinler	1970 - 74	-	-	1.7
Srivannsboon	Tayland	1966 - 72	6.3	6.5	-
OKYANUSYA					
Steiprad	Avustralya	1950 - 65	0.7	0.8	-

Geçici eğilimler:

Mole hidatiformun insidansının geçici eğilimleri hakkında bilgi sınırlı ve karmaşıktır. 1930 ve 1964 yılları arasında mole hidatiform insidansı 2.Dünya savaşındaki düzeye düşmüştür. Daha sonrada artarak savaş öncesindeki orana yükselmiştir (19). 1950-1965 Yılları arasında da İsrail de musevi kadınlar arasında insidans artmıştır (19,43).

Grönland'ta yerli kadınlar arasında 1950-1974 yılları arasında 1965 yılında sonra insidans artmıştır. Mole hidatiform insidansı USA'da 1970-1977 yılları arasında değişmiştir, fakat bu değişikliğin istatistikî açıdan önemi bulunmamıştır(22).

Koriokarinomanın geçici eğilimleri üzerindeki bilgiler daha sınırlıdır. İsrail'de koriokarsinoma insidansı belirgin olarak 1950-1965 yılları arasında düşmüştür. 1960-1965 yılları arasında oran 1950-1954 yılları arasındaki oranın 1/3 'ü olmuştur(42).

Bu geçici eğilimlerin kesin sebepleri tam olarak anlaşılmamıştır.

Etyolojik ve patogenezi:

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların etyolojikleri kesin olarak bilinmemekle birlikte; bir çok risk faktörü sorumlu tutulmaktadır.

Son raporlar genetik faktörlerin etyolojiden sorumlu olduğu görüşündedir.

Genetik faktörler:

Herbiri değişik etyolojiye bağlı en az iki ayrı tip mole hidatiform tesbit edilmiştir. Komplet veya klasik mole hidatiform babadan gelen 44+XX kromozomunu içerir. Bu durum daha sonra iki katına çıkarak diploid sayıyı oluşturacak olan (diploid androgenez) haploid sayıda bir spermin dölediği nukleusu olmayan veya inaktif nukleuslu bir ovumdan kaynaklanır.Komplet

mole hidatiformun küçük bir yüzdesi 44+XY yapısına sahiptir. Burada bir ovum farklı bir haploid spermle (dispermy) fertilize olmuştur (7).

Böylece; 44+XX veya 44+XY gibi genetik hata komplet mole'den meydana gelir (16).

1- Babadan gelen haploid bir kromozomdan ziyade diploid bir kromozomun varlığı,

2- Anneden bir kromozom katkısının olmaması (androgenezis)

Komplet mole hidatiform genetik olarak yalnızca, babadan gelen nükleer DNA ve anneden gelen mitokondrial DNA içerir. Bu durumda: matür fakat nucleusu olmayan bir yumurtanın fertilizasyonu olur (75).

Çoğu parsiyel moller triploid yapıdadır. Gerçektende triploidler parsiyel mole olarak ortaya çıkarlar (15).

Parsiyel mollerde anneden katkı vardır ve dispermy olması triploidiyi açıklamak için en uygun olgudur. Çoğu mole olgusunda triploidi 66+XXY veya 66+XXX şeklindedir. Spontan abortusu olan 92 triploidi vakasında sitogenetik araştırmalar yapılmış; bunların %86 sında parsiyel mole teşhisi morfolojik olarak konulmuştur.

Jacobs ve arkadaşlarının yakın zamandaki çalışmaları baba orijinli extrahaploid komplemanın saptandığı triploidi vakasındada mole hidatiform oluşabileceğini belirtmişlerdir (65).

Maternal triploidi olmayan vakalarda babadan gelen triploidiyle mole oluşabileceğini bu hipotez destekler. Sonuçta parsiyel mole için, anormal bir komplet mole formudur denilebilir.

Yayınlanan raporlarda parsiyel ve komplet mole dağılımı oldukça değişkenlik göstermektedir. Tüm mole hidatiform vakalarının %30-97 si komplet mole olarak bildirilmiştir. Diğer bir örnekte 44+XY fetusla birlikte, 44+XX komplet mole hidatiform olduğu tespit edilmiştir.

Burada molun dizigotik ikizlerden birinin yumurtasından geliştiği yönündedir. Özellikle ileri yaşta, üreme çağıının sonundaki kadınlarda yumurtanın nukleusunun yetersizliği sonucu komplet mole hidatiform daha sık görülür (83). Genel popülasyondaki kadınlara göre, komplet mollü kadınlarda kromozom translokasyonları daha sıktır.

Kromozom translokasyonları kadınlarda meiosis engel olabilir ve yumurtanın nukleusunun yokluğuyla veya inaktive nukleuslu olarak üretilmesine sebep olabilir.

Bu meiosis hatası bütün her yaştaki kadınlarda eşit sıklıkta olabilir, fakat yaşlı kadınlarda androjenetik gebelik ürünleri daha sık görülür. Günümüzde birbirlerine üstünlüğü olan hipotez yoktur.

Yakın zamanlardaki çalışmalarda bazı deliller; Örneğin 3 ailede kız kardeşler arasında mole hidatiform olduğunun rapor edilmesi, bazı genetik faktörlerinin kadınlarda meiosis engeli olabildiğini ve böylece fonksiyon gören nukleusu olmayan yumurta üretimine yol açabildiğini göstermiştir.

Ek olarak homozigot ikizlerde mole hidatiform görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Triploidilerin etyolojisi hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Triploidilerin bütün tanrı konulmuş gebelik ürünlerinin %1-3 'ünde, anormal karyotipli spontan düşüklerin %20 de oluştuğu bilinmektedir.

Diğer memeli hayvanlar üzerindeki çalışmalardan elde edilen veriler follikül içinde veya ovulasyondan sonra yumurtanın yaşlanması triploidi gebelik ürünleri insidansında bir artışa neden olduğunu gösterir. İnsan çalışmalarından elde edilen bazı veriler, aynı durumun insanlarda da geçerli olduğunu desteklemektedir.

Bu durumda mole hidatiform gelişmesi için önceden anormal bir fertilizasyon olduğunu göstermektedir.

Bu anormalliklerde bir boş yumurtanın 2 haploid spermle döllenmesi arasında değişir. Anormal gebelik ürünlerinin gelişmesini devam ettiren faktörler bilinmemektedir.

Mole hidatiformun genetik yönü yakın zamanda ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir (15,16,84).

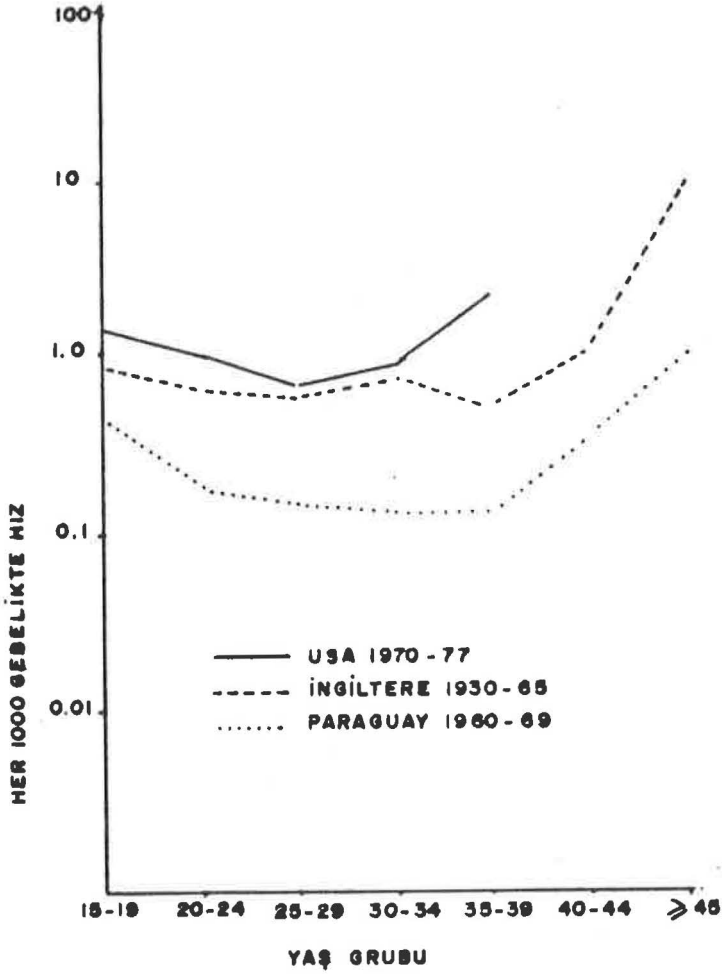
Yaş:

Kadının yaşı mole hidatiformda önemli bir risk faktörüdür. Yayınlanan olguların çoğunda, mole hidatiform için spesifik yaş; 'J' şeklinde bir eğri çizer. Bu eğri Tablo:3'te gösterilmiştir.

Mole oranında 40 yaşın üzerinde dramatik olarak artış vardır. 13 ile 19 yaşlar arasında görülme oranı, 20 ile 30 yaşlar arasındaki kadınlara oranla biraz daha sık olarak görülür. Bu durum ayrı kitalarda, ayrı ül-

TABLO: XI

SEÇİLMİŞ ÇALIŞMALARDA MOLE HİDATİFORMUN SPESİFİK YAŞ HIZI GRAFİĞİ



kelerde, farklı ırklarda değişiklikler gösterir.

Üreme çağının ileri dönemindeki kadınlarda mole hidatiform riski yüksek ve devamlıdır.

Bununla beraber Down sendromunda olduğu gibi bu yaştaki kadınların fertilitesi düşük olduğundan mole hidatiform vakası az görülür. Babanın yaşının etkisi konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada 19 yaş ve altındaki grupla, 45 yaş ve üzerindeki grupta babalarda kontrole göre yüksek mole hidatiform görüldü. Fakat bu yaş dağılımı, kadın yaşındaki dağılımlardaki gibi belirgin bir farklılık göstermemiştir (8).

Etnik Durum:

Çeşitli etnik gruplarda mole hidatiform insidansında büyük farklılıklar kaydedilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1970 ile 1977 yılları arasında mole hidatiform vakalarının %50'si zencirlerde görülmüştür (22).

1963 ile 1965 yıllarında Singapur'da Avrasya'lı kadınlarda mole hidatiform görülme sıklığı Çinli, Hintli ve Malezyalı kadınların 2 misliydi. 1955 ile 1965 yılları arasında İsrail'de 45 yaş üstündeki Avrupa da doğmuş Musevi kadınlarda mole hidatiform görülme sıklığı aynı yaş grubunda Asya Afrika ve İsrail'de doğanlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur (19,42).

Gebelik:

Mole hidatiformda gebeliğin bağımsız etkileri üstünde pek çalışma yapılmamıştır. Gebelik ve yaş orantılı olduğundan, gebelik sayısı arttıkça mole oranında ortması beklendiğinden genellikle birlikte değerlendirilmiştir.

Yaşın ve gebelik sayısının birlikte değerlendirildiği bir mol çalışmasında; yalnızca çok genç yaşta gebelik sayısı olanlar da oranın artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu etki istatistiksel olarak pek önemli olarak bulunmamıştır. Diğer bir raporda da gebeliğin mole insidansı üzerine belirgin bir etkisi olmadığını söylemişlerdir (46,56).

Önceki Gebelikler:

Daha önce mole hidatiform geçiren kadınlarda tekrarlanma şansı diğerlerine oranla fazladır. Bu tür vakalarda tekrar mole hidatiform geçirme şansı normal popülasyona göre yaklaşık 20 ile 40 kat daha fazladır. Arada bir veya bir kaç normal gebelik geçirenlerde risk oranı azalmıştır.

İkiz doğum yapanlarda mole riski artar. Bir çalışmada ikiz gebeliklerden sonra normal popülasyona göre hayli fazla mole hidatiform ilişkisi, fertilizasyon ve gametogenezle ilgili altta yatan sebebin bir sonucu olarak düşünülebilir (56).

Histokompabilite Antiijenleri:

Babaya ait faktörleri içeren mole, bu yabancı antiijenlere karşı immunolojik cevabın yükselmesi olarak değerlendirilebilir. Bir kaç çalışmada mollü kadınların arasında ABO ve Rh antiijenlerinin dağılımı araştırılmıştır. ABO kan grupları arasında beklenmedik bir dağılım bulunmadı.

Japonya'da mole hidatiformlu kadınların arasında Rh tipinin dağılımıyla ilgili bir araştırmada Rh(-) tip insidansı genel populasyondan belirgin olarak düşük bulundu. Bazı otörler kadınlar arasında Rh uygunsuzluğunun düşük olmasının ve trofoblastların mole hidatiform gelişimine katkılarını tartışmışlardır. Şu andaki verilerde kan antiijenlerinin mole hidatiformun gelişiminde etkileri olduğu konusunda kesin bir açıklama yoktur(5,36,70,86).

Diyet:

Mole hidatiformun etyolojisinin diyetle ilgili olabileceği yaygın olarak tartışılmakla birlikte, bu hipotezi destekleyen deliller zayıftır. Filipinler, Meksika ve Tayvan'dan gelen ilk raporlarda proteinden eksik diyet alan sosyoekonomik durumu düşük kadınlarda mole hidatiform insidansının yüksek oluşuyla ilgili raporlar tartışılmıştır (21).

Bu hipotezi değerlendirmek amacıyla 25 kadında bir laboratuvar araştırması yapıldı. Otörler, kontrolleriyle kıyaslandığında bu hastalarda serum kreatinin ve üre konsantrasyonlarının önemli derecede arttığını, serum albumin ve total protein konsantrasyonlarının önemli derecede azaldığını gözlediler. Bu durumun diyet eksikliğinde katobolizmanın artması sonucunda olduğu tartışıldı. Bununla birlikte bu değişikliklerin mole hidatiformun sebebimi yoksa sonucumu olduğu kesinlik kazanmamıştır. Diyet alışkanlıkları bu soruyu çözümlmeye yardımcı olacaktır.

Diğer bazı çalışmalar diyet etyolojisiyle ilgili hipotezleri reddetmektedir. Hawaii'den gelen 2 rapor mole hidatiform ve diyet arasında ilişki kurmayı başaramamıştır.

Alaska yerlileri arasında yapılan bir çalışmada yiyecek olarak av hayvanları ve balık gibi yüksek protein içeren besinlerle beslenenlerde mole insidansında yükseklik görülmüştür. Son olarak Meksika'da yapılan bir çalışmada kontrol grubuyla mole hidatiformlu kadınlarda diyet öyküsü aynı bulunmuştur. Kalori, karbonhidrat, protein ve yağ alımında belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

Bu durumda mole hidatiformu diyet etyolojisi ile ilgili hipotezlerin kontrolsüz klinik gözlemlere dayandığını göstermektedir ve eldeki verilerle desteklenmektedir (6,8,19).

Koriokarsinoma:

Genetik:

Mole hidatiform kromozom temelini aydınlatılması koriokarsinom içinde bir ışık yakmıştır. Mole hidatiformun iki ayrı tipi keşfedildikten sonra araştırmacılar bütün malign trofoblastik hastalıklarının komplet mole hidatiformdan orijin aldığını saptamışlardır (72,75).

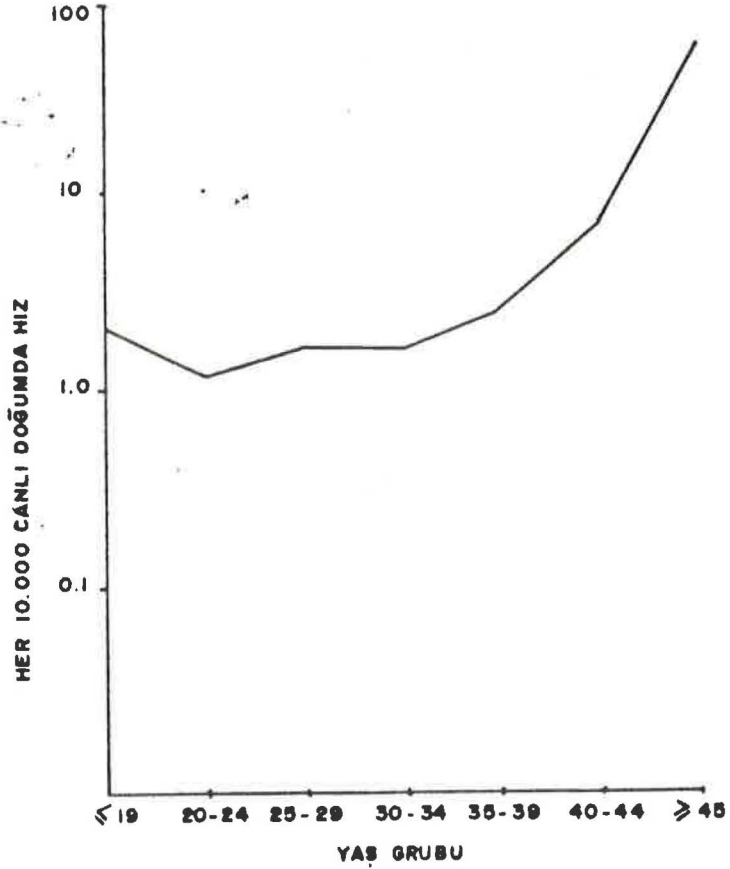
Bir hipotezde malign değişiklikten, bir tek kromozomal mutasyonun sorumlu olduğu, malign trofoblastik hastalık ve komplet mole arasında ilişki olduğu takdim edilmiştir.

Bu mutasyon 44+XX mole hidatiformda homozigot olarak oluşmuştur. Bununla beraber parsiyel mole hidatiformu olan 2 olguda kemoterapiyi gerektiren persistent mole hidatiform gelişmiştir. Bu nedenle parsiyel molün'de küçük fakat malign bir sekel riski olabileceği ortaya çıkmıştır(19).

Yaş:

Mole hidatiformda olduğu gibi koriokarsinomada da yaşın ilerlemesi kuvvetli bir risk faktörüdür. Tablo: IV 'te gösterildiği gibi bir eğri çizer.

TABLO: IV
KORIOKARSİNOMADA SPESİFİK YAŞ HIZI GRAFİĞİ
(Singapur 1960-70)



Genç yaşı, korikarsinomadaki riskin üzerindeki etkisi kesin değildir. Bazı raporlar korikarsinoma oranı 13-19 yaş grubunda, 20-40 yaş grubundakilere göre hafif yüksek bulunmuştur. 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda ise mole hidatiformdaki gibi düşük fertilitate nedeniyle, ancak bir kaç korikarsinoma vakası tesbit edilmiştir.

Baba yaşının ise potansiyel etkisi bilinmemektedir (19,75).

Etnik:

Çeşitli etnik gruplarda korikarsinoma insidansında farklılıklar rapor edilmiştir. Singapur'da yapılan çalışmada oran Malezya'lı kadınlar-

da en yüksek, Hintli kadınlarda en düşük olarak tesbit edilmiştir. Oran Çinli kadınlarda orta derecede bulunmuştur.

İsrail'de 1955 ile 1965 yılları arasında yapılan çalışmalarda 45 yaşından büyük Avrupa'da doğan musevi kadınlarda koriokarsinoma oranı diğer kadınlardan yüksek bulunmuştur. Sonuçta önemli bir farklılık bulunmamıştır (43, 47, 60).

Gebelik:

Gebelik ve koriokarsinoma etkilenişi üzerinde pek çalışma yapılmamıştır. İsrail'de yapılan çalışmada koriokarsinomanın yaştan bağımsız olarak gebeliğe etkisi olmadığı saptanmıştır (19,21).

Önceki Gebelikler:

Koriokarsinoma vakalarının çoğu anormal gebelikleri izler (Tablo: V). 1960'dan beri yayınlanan raporlarda mole hidatiformun öncülük ettiği koriokarsinoma vakalarını oranı % 29-83 arasında tesbit edilmiştir.

Molü takiben koriokarsinoma vakalarının gelişmesinin yüksek oranda olması, koriokarsinoma için mole hidatiformun güçlü bir risk faktörü olduğuna işaret eder. Bir çalışmada mole hidatiformu takip eden koriokarsinoma gelişme riskinin farklı çalışmalarda %2 ile %19 arasında olduğunu bildirmiştir. Hepsinden öteye normal bir gebeliği takiben mole gelişmesi; mole hidatiform geçirenlere göre 1000 kez daha düşük bir risktir (53).

Koriokarsinoma vakalarının belli bir oranı spontan düşüğü takip eder. Tablo :V de özetlenen yüzde oranları %9 dan %42 ye kadar değişmektedir.

Bir çalışmada fetal kaybın (Gebelik durumu ve parite arasındaki farklılık olarak tanımlanır) koriokarsinomada kuvvetli bir risk faktörü olduğu bulundu. 1, 2, 3 veya daha fazla fetal kayıpları olan kadınlarda, koriokarsinoma riski canlı doğumla sonlanan gebelik tarif eden kadınlara göre 21, 32, ve 34 kat fazla bulunmuştur (47,60).

Histokompabilite Antiijenleri

Koriokarsinoma riski kan grupları ile ilişkili olarak belirir.

İngilterede yapılan çalışmalarda öncelikle O grubu erkek tarafından döllenen A grubu kadınlarda, daha az sıklıkla A grubu erkeklerle döllenen A grubu kadınlarda olmak üzere koriokarsinoma oranı yüksek bulunmuştur. Bununla beraber kemoterapiye en kötü cevap AB grubu kadınlarda görülmüştür.(36). Bu bulgular Singapur'da yapılan benzer bir çalışmayı doğrulamıştır, Koriokarsinomalı kadınlar ve eşleri arasında HL-A antiijenlerinin yayılımıyla ilgili kontrolsüz gözlemlerde, rastgele seçilen eşlerle evli annelere göre kadınlarda daha sık görülmüştür (Akrabalık faktörü).

Fakat diğer bazı çalışmalar bu hipotezi unutturmuştur. Bir raporda böyle annelerin eşleriyle yakınlıkları, kontrol grubundan daha sık bulunmuştur. Başka bir çalışmada'da eşlerin HL-A antiijenlerinin kadında koriokarsinoma gelişme riskini etkilemediği şeklindeydi (5,28,30,36,66,70,85).

Bunların sonucunda; koriokarsinoma riskini kan grubu ilişkilerinin etkilediği, HL-A sisteminin etkilemediği şeklindedir (28,46).

Mole hidatiform; anormal gametogenez ve fertilizasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca etyolojisinde yaş, etnik grup, gecirilmiş mole öyküsü ve fetal kayıplar önemli risk faktörleridir.

TABLO: V
BÖLGELERE GÖRE YAPILAN ÇALIŞMALARDA KORİOKANSİNOMA ANTESEDANLARI

SERİLER	ÜLKE	ÇALIŞMA SÜRESİ	NO	ÖNCEKİ GEBELİK (% DAĞILIMI)				
				MOLL HİDATİF.	DOĞUM	ABORTUS	EKTOPIK GEBELİK	HİÇ YOK
AFRİKA								
Davey ve Fray	Güney Afrika	1968-77	24	33	25	42	-	-
Smith	Uganda	1965-68	35	54	14	32	-	-
Leighton	Uganda	1967-70	26	50	15	35	-	-
DOĞU ASYA								
Chari	Hong kong	1953-61	41	44	24	29	2	-
Hajepawa	Japonya	1960-62	102	56	9	34	-	-
Wei ve Ouyang	Tayvan	1951-60	24	54	17	21	8	-
Hsa ve Ark.	Tayvan	1955-62	22	62	8	9	5	-
GÜNEY ASYA								
Matalon ve Ark.	İsrail	1950-65	32	41	34	19	-	6
Teoh ve Ark.	Singapur	1960-70	122	63	6	9	2	1
Acosta ve Ark.	Filipinler	1950-62	105	60	11	23	-	6
Baltazar	Filipinler	1970-74	73	29	26	45	-	-
AVRUPA								
Mogansen	Danimarka	1940-69	48	42	38	21	-	-
Bagshawe	İngiltere	1958-73	101	34	37	30	-	-
Kostad	Norveç	1932-61	34	29	35	35	-	-

PATOLOJİ

Histopatholojik çalışmalar gestasyonel trofoblastik neoplazmların 3 primer tipini göstermiştir; Mol hidatiform, invaziv mole (Koriodenoma destruens) ve Koriokarsinoma olarak. Hastalığın komponentleri aşağıda gösterilmiştir.

TABLO: VI

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

MOLE HIDATIFORM

İnsidans	▪	1/200 Gebelik
Morbidite	▪	Orta (Sepsis ve Hemoraji)
Mortalite	▪	Düşük
Sonuç	▪	a) Spontan remisyon % 80-85 b) İlerieme % 15-20

BENİGN

MALİGN

İNVAZİV MOLE (Koriodenoma Destruens)

İnsidans	▪	1/12.000 Gebelik
Önceki gebelik	▪	Mol hidatiform
Morbidite	▪	Yüksek (Hemoraji, Uterin rüptür)
Mortalite	▪	% 15
Metastazlar	▪	Nadir
Sonuç	▪	Spontan remisyon nadir

KORİOKARSİNOMA

İnsidans	▪	1/40.000 Gebelik
Önceki gebelik	▪	a) % 50 Mol hidatiform b) % 50 Abortion, termdeki gebelik, ektopik gebelik
Morbidite	▪	Yüksek (Lokal ve uzak metastazlar)
Mortalite	▪	a) % 60 metastatik ve non - metastatik b) % 98 metastatik
Sonuç	▪	Spontan remisyon nadir

1: Parsiyel Mole

2: Komplet veya Total mole olmak üzere iki grupta toplayabiliriz.

Parsiyel mole'de değişik büyüklüklerde olmak üzere, villus dejenerasyonu, plasentanın belirli kısımlarında sınırlı kalır. Burada fetusun yaşama şansı, mole'nin genişliği ile ters orantılıdır. Geniş bir sahayı kaplayan mole'lerde beslenme bozulduğu için fetus ölür.

Plasanta normal doğumdan sonra mikroskopik olarak incelenirse; çoğu zaman küçük mikroskopik bölgelerde hidropik dejenerasyon halinde villöz değişiklikler görülür. Fakat bu hidropik dejenerasyonun mole hidatiform'la ilgisi yoktur. Bu olayın insidansı %25 olduğu halde; mole gebeliği birçok yerlerde olduğu gibi 1000 gebelikte bir oranında görülmektedir.

Bir diğer enteresan gelişme ikiz gebeliklerde görülür. Burada ovumun birinde molar değişiklik meydana gelmesine rağmen, diğer ovum miada kadar gelişebilmektedir (52).

Total veya komplet mole: Bu tip olgularda kavum üteri üzüm salkımı şeklinde veziküllerle doludur. Komplet mole genellikle en sık görülen tipini oluşturmaktadır. Bütün villuslarda molar dejenerasyon gelişmiştir.

Villuslar dejenerasyonun derecesine göre mercimek büyüklüğünden, üzüm tanesi büyüklüğüne kadar çeşitli boyutlarda olabilmektedir.

Bu veziküller ince birer sapla birbirlerine bağlıdırlar. Komplet mole hidatiform olgularında fetus ile anne arasındaki metabolizma yolları ortadan kalktığı için fetusun yaşama şansı yoktur.

Birbirlerine ince saplarla bağlı olan veziküller zaman, zaman diziler halinde vaginaya uzanır ve koparak vaginadan dışarı atılabilirler.

Bu durumda kesin teşhis koymak mümkün olabilmektedir.

Mikroskopik görünüm:

Benign mole'nin yapısı; trofoblastik proliferasyon, stromanın hidropik dejenerasyonu ve kan damarlarının bulunmayışıyla karakterlidir.

Villöz yapısı korunmuştur ve anaplastik değişiklikler bulunmadığı gibi, stroma veya myometrium içine de epitelyel invazyon yoktur.

Malign potansiyelli mole'ler, trofoblastik aktivitenin artması ve anaplastik değişikliklerle karakterlidir. Malignitenin derecesini tayin etmek için, histolojik kriterler temin etmek amacıyla çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Fakat en kesin yöntem yine de klinik seyirdir.

Overler yükselmiş olan korionik gonadotropinlere tepki gösterirler ve Theca-Lutein kistleri gelişir. Theca-Lutein kistleri; mole hidatiform vakalarının %30-50 sinde görülür. Genellikle çift taraflıdır, çeşitli büyüklükte olabilirler ve over'i 20 cm.den daha fazla büyütebilirler.

İnvaziv molün histolojik yapısı; mole hidatiforma benzer, villus yapısı korunmuştur. Metastatik dokularda dahi villöz yapılar görülür.

Aralarındaki en önemli fark aşırı trofoblastik proliferasyon ve invaziv oluşudur. Anaplazi çeşitli düzeylerde olabilir. Villöz yapının korunmuş olması, invaziv molün koriokarsinomadan ayırt edilmesinde en önemli yardımcıdır.

Koriokarsinoma; uterus duvarında düzensiz olarak gelişmiş hemorajik bir kitle olarak görülür. Anaplastik trofoblastik hücreler uterus duvarını kitleler halinde istila etmiştir. Kan damarları ve adele dokusu harap olmuştur. Histolojik görünümde nekroz ve kanama hakimdir.

Hücreler kitleler halinde proliferer olur ve villus yapıları tanınmaz bir duruma gelir. Aynı histolojik yapı metasitazlarda'da tespit edilebilir.

Molar ve postmolar küretajlar; trofoblastik dokuların tetkiki ve belkide trofoblastik hastalığın prognozu bakımından büyük önem taşımaktadır (24).

Mole hidatiformun değerlendirilmesi sırasında en az 8-10 parafin kesiti alınması gerekmektedir. Kesitler değişik alanlardan ve muhtelif seviyelerden alınmalıdır. Teorik olarak bütün postmolar küretaj materyalinin mikroskopik olarak incelenmesi gerekir. Bu durum pratikte mümkün olmayabilir. Eğer alınan materyal azsa tümünden preparent hazırlanmalıdır.

Fazla miktarda materyal bulunuyorsa, Patalog bunun bir kısmını kullanır ve gerisini daha ileri bir tarihte kullanması gerekiyorsa saklar. Mole hidatiform ilk incelemede teşhis edilirse, trofoblastik proliferasyon ve internal doku ile olan ilişkisi tayin edilebilir.

Hertig ve Sheldon 1949'da mole hidatiform tespit edilen geniş bir hasta serisini tetkik ederek, hastalığın ortaya çıkışı ve molar villuslarla birlikte bulunan trofoblastın mikroskopik görünüşü arasında bağlantı kurmaya çalışmışlardır (26). Bu çalışmadan anlaşıldığına göre; villusları çevreleyen trofoblastlar ne kadar bol, değişik ve komplike olursa hastanın prognozuda o derece kötü olmaktadır (26). Fakat prognoz her hasta için bu şekilde kesin olarak tayin edilememektedir. Söylenilecek tek şey mole hidatiformu bulunan hastalardan komplikasyonları bulunanlarda, mole ile ilgili olan husus bol miktarda trofoblast görülmesidir.

Mikroskopik inceleme ve teşhiste söz konusu diğer bir problem'de molar villusların tespit edildiği durumlarda, trofoblastların aşırı derecede gelişmesinin önemini belirtmenin imkânsızlığı veya güçlüğüdür(27).

Mole hidatiform ve çevresindeki dokularla ilgili küretaj materyaline ait preparat incelendiğinde; pleomorfik sinsitiotrofoblast ve sitotrofoblastlardan ibaret büyük parçalar halinde saf trofoblast tesbit edilirse, bunun mole ile birlikte oluşan koriokarsinomayı temsil edebileceği düşünülmüşsede, böyle olmadığı patologlar tarafından ifade edilmiştir(26).

Bir diğer problem invaziv mole tanısına varılması sırasında karşılaşılan güçlüktür. Küretaj materyali ile invaziv mole tanısı koymak genellikle imkânsızdır. Bazı ender durumlarda trofoblastik dokuların myometri-umda görülmesi, korioadenomayı düşündüren histolojik bulguların tesbit edilmesini sağlayabilir. Villusların myometriuma yayıldığı kesin olarak görülünce, daha başka villuslarında bulunup, bulunmadığı akla gelebilir.

Hertig yaptığı çalışmalar'da, mole teşhisi koyulan şahıslarda hemen histerektomi yapıldığı taktirde; myometriumdaki invazyonun tesbit edilebileceğini görmüştür (é5). Belkide bütün moller hiç değilse bir miktar yayılma gösterip, sonradan gerileyebilmektedirler (24, 26).

Bu nedenle bir tek yaygın bir odağın tesbit edilmesi, hastaya uygulanacak işlemi değiştirmemelidir. Bu tip hastalar olağan postmolar hastalara kıyasla, daha yakından takip edilmelidirler (24,26,51).

Özellik gösteren bir diğer olay, vasküler kanallardaki trofoblast infiltrasyonunun değerlendirilmesidir. Bazı yazarlara göre, trofoblastların vasküler kanallara girmesi ve hatta akciğerlere dahi taşınması fizyolojiktir (2,3). Bu nedenle damarlar içinde tesbit edilen trofoblastlar malign bir hastalığın belirtisi değildirler (24).

Bir başka problem de, histerektomi operasyonu ile çıkarılmış bir uterusun myometrium tabakasında tesbit edilen trofoblast odaklarının açıklanabilmesidir. Böyle durumlarda daha fazla sayıda kesit alınması ve parçaların daha derine kadar kesilmesi suretiyle villusların stroması ayırt edilmeye çalışılmalıdır (24,26,49).

Bir kesitte saf trofoblast bulunduğu zaman, bu dokudan daha derin kesitlerin alınması gerekmektedir. Çünkü bazen yaygın bir mole odağından geçen kesit, koriokarsinoma teşhisine yol açabilmektedir.

Mole hidatiformu; mikroskopik görünüm yönünden karakterize eden 3 özellik bulunmaktadır.

- 1: Trofoblastik proliferasyon,
- 2: Villus stromasının hidropik dejenerasyonu,
- 3: Damarların azlığı veya yokluğu.

Marchand'ın devir açan çalışmalarına kadar, stromal dejeneratif değişikliklere, büyük önem verilmiştir. Fakat o günlerde stromal değişmeler yanında, vasküler değişikliklere'de önem verenler olmuştur.

Çeşitli otörlere göre, bu durum mole hidatiformun malign değişim özelliği hakkında fikir vermektedir. Bu yazarlar; stromada kistik dejenerasyon hakim ve epitelyel proliferasyon hafif ise bu olguları benign, aksini ise malign potansiyelli olarak değerlendirmişlerdir (77).

Erken devredeki mole hidatiform olguları, dejenerasyona paralel olarak trofoblastik değişmeler görülmediğinden, genellikle teshis edilemezler. Bu görüşte olan araştırmacılar erken devredeki molar dejenerasyonun, belirli bir nedene bağlanamayan erken dönem düşüklüklerine yol açtıklarına inanmaktadırlar (51).

Mole hidatiformu meydana getiren hücrelerin mikroskopik görünüm ve karakterleri:

Trofoblast: Novak'a göre daha erken ve şimdi henüz tesbit edilememiş fazların ileride tanınabilmesi mümkünsede, mole hidatiform'daki en önemli faktörün, gerek langhans tabakası ve gerekse sinsitiumu kapsayan trofoblastik proliferasyon olduğu şeklindeki görüş günümüzde hakimdir(51).

Wynn ve Davies elektron mikroskobu kullanarak yaptıkları çalışmalarda; sinsitiotrofoblastın, sitotrofoblast'tan (Langhans tabakasından) türediği fikrini, daha öncede ileri sürüldüğü gibi desteklemiştir.

Bu yazarlar muhtelif geçiş hücreleri bulunduğunu göstermişlerdir.

Bu tabakaların orta derecede ve lokalize proliferasyonları, normal gebelikte bile görülebilir. Fakat mole de çok daha belirgindir.

Benign mole hidatiform'da trofoblastik aktivite tamamen veya tama-yakın derecede kaybolur(51). Bunun sebebi, genellikle uterus duvarındaki kan yatağından uzak bir yerde geliştiği için, dejeneratif değişmeye

uğrayan villuslardan ileri gelmesidir. Örneğin uterustan dışarı atılmış bulunan mole hidatiform veziküllerinde, trofoblastik aktivite görülmez (51). Aynı şekilde operasyon sırasında uterus boşluğundan dışarı atılmış olan veziküllerde'de bu aktivite görülmez (51).



RESİM: Mole hidatiformun mikroskopik görünümü.

Fakat henüz uterus duvarına bağlı bulunan villuslardaki aynı mole hidatiform, çok değişik bir manzara gösterebilmektedir. Çünkü burada trofoblastik proliferasyon o kadar belirgindir ki malignite şüphesine dahi yol açabilmektedir. Epitel proliferasyonu, gebeliğin ilk dönemlerinde gelişen mole hidatiform olgularında çok daha azdır, (51,54,58,73,74).

Hertig ve Sheldon'a göre, operasyon ile alınmış veya kendiliğinden dışarı atılmış molar dokunun trofoblastik büyüme derecesinde görülen büyük değişmeler nedeniyle, lezyonun benign'mi yoksa malign'mi olduğuna karar verilirken, bu mikroskopik belgelere güvenmek veya bu görüşle hareket etmek hatalıdır. Çünkü aynı mole hidatiform olgularının, uterus duvarında bulunduğu sırada tesbit edilmiş olan histolojik bulguları tamamen farklıdır(51).



RESİM: Koriokarsinomunun mikroskopik görünümü

Hertig ve Sheldon, bu düşünce ile hareket ederek, trofoblastik proliferasyonun derecesi ve anaplastik değişimin mevcut olup olmaması esasına dayanan 6 grup tesbit etmişlerse; bu kadar ince nüans farklarına göre yapılan ayırımların pratik değeri olabileceğine inanmak zordur.

Nitekim aynı yazarlar, bu sınıflandırmadaki gurupları bir müddet sonra 3'e indirmişlerdir (25).

Trofoblastik büyümelerde, Langhans hücrelerini sinsitiumdan ayırt edebilmek kolay olmaktadır. Langhans hücreleri, küboid veya polihedral şekilli olup, büyük yuvarlak ve koyu boyanan nükleusları bulunmaktadır.

Sinsitium delikli amorf sitoplazma kitlelerinin meydana getirdiği tabakalar halindedir ve hematoksilen eozin boyası ile kırmızı renk alır.

Diğer bir değişle bu iki element, normal trofoblastın iki tabakası ile pratik olarak aynıdır. Her ikisinde kolaylıkla korionik gonadotropin meydana getirmektedir. Sinsitiumda bir çok büyük ve koyu renkli nükleer kitleler bulunmaktadır.

Sinsitiumun tomurcuk verme eğilimi, karakteristik olan ve villuslara yakın bir yerde bulunan, sinsitial dev hücrelerinin meydana gelmesini sağlamaktadır. Bu hücrelerde genellikle, bir veya bir çok merkezi nucleus bulunmaktadır.

Stroma; bir miktar ödem ve miksamatoz dejenarasyon görülür, nükleuslar azalar ve kan damarları mevcut değildir. Stroma kalıntıları, çok defa villusların duvarı üzerinde sıkıştırılmış, yassılaştırmış, ince bir alan haline gelmiştir ve berrak sıvı ile dolu büyük bir merkezi boşluk ihtiva etmektedir. Villusların su tutmaları dev boyutlara ulaşmalarına neden olur ve villuslar, büyük veya küçük, üzüme benzer veziküllere dönüşür. Böylece, mole hidatiformun mikroskopik özellikleri ortaya çıkar.

Mole hidatiformun mikroskopik özellikleri özetlenirse:

- 1 : Gayet iyi korunmuş villus modeli,
- 2 : Stromada ödem ve dejenarasyon,
- 3 : Kan hücrelerinin az olması,
- 4 : Anaplastik aktivite olmadan, önemli derecede trofoblastik aktivite bulunması,
- 5 : Stromaya nufus etme eğiliminin bulunmaması,
- 6 : Uterus dokularında; malign prototipi karakterize eden tahrip edici yayılmanın bulunması.

Mole hidatiform'un mikroskopik yapısı incelendikten sonra, akla şöyle bir soru gelmektedir, Birçok abortuslardan ve hatta normal doğumlardan sonra, plenta incelenerek olursa; küçük mikroskopik bölgeler halinde hidropik dejenerasyon sahalarına rastlanmaktadır. Acaba bu olgularda in situ mole hidatiform var mıdır? Meyer'in 1921 yılında yapmış olduğu yayından beri bilinen bir gerçek; gebeliğin ilk üç ayında husule gelen abortuslarda, mikroskopik olarak mole hidatiformu hatırlatan hidropik villusların bulunmasıdır. Yazarlar bu benzerliğin, sadece morfolojik anlamda olmadığı görüşünü paylaşmaktadır (58).

Aynı yazarlar bazı ara gruplar oluşturarak, bu gruplara giren değişik şekillerin, mole hidatiform gibi kabul edebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Botella, Benirschke ve Driscoll ise villositer hidropusların çoğunlukla fetal dolaşımın durmasından ileri gelen basit bir gerilemenin sonucu olarak görmek ve kabul etmek eğilimindedirler (58).

Yazarlar yapmış oldukları çalışmalarda, inceledikleri birçok plasentanın aşağıda belirtilen sebeplerden dolayı, mole hidatiform ile ilgisi olmadığı görüşündedir.

1 : Mikroskopik mole hidatiform olgularında, korionik gonadotropin değerlerini, gebeliğin tahmini yaşına göre, normal veya normalin altında bulmuşlardır.

2 : Mikroskopik mole hidatiform olgularının klinik seyirleri daima elverişlidir.

3 : Mikroskopik mole hidatiform olgularının insidansı, Hertig ve Edmons'un % 29 ve düşüklüklerde % 40 olarak verdikleri değerden de anlaşılabilir gibi, mole hidatiforma ait insidans değerlerinden çok yüksektir(58)

Mole hidatiformun ultrastürüktürü:

Mole hidatiformun ultrastürüktürü üzerinde yapılan çalışmaların neticeleri, kısaca aşağıdaki gibi açıklanabilir;

Sitotrofoblastlar bir bazal membran üzerine oturmaktadır. Birbirlerine desmozomlarla bağlıdırlar. Nüve kromatini incelmış olup, nüve içinde homogen dağılışı göstermekte ve nüve zarına yakın olarak yoğunlaşmaktadır. Sitoplazma mitokondriumdan zengindir. Rozet şeklinde dizilmiş ribozomlar ihtiva edmektedir. Bunlardan başka, bazıları granüler yığın halinde bulunmakta ve bazen'de diğer taneciklerin çevresini sarmaktadırlar.

Bu hücrelerin glikojenden zengin olduğunu gösteren bu bulgu, bu hücrelerin steroid yapımına katıldığını telkin etmektedir.

Sinsitiotrofoblastlarda desmozomlar yoktur. Sitoplazma kitlesi içinde, sitoplazmik zara rastlanmaz. Kesintisiz devam eden sitoplazma kitlesi içinde, çekirdekler ince granüllü kromatin tanecikleri göstermektedir.

Periferde, membran bölgesinde yer, yer kromatin yoğunlaşmaları görülmekte ve bu durum sitotrofoblastlar'la tezat oluşturmaktadır.

Sitotrofoblastlar, sinsitiotrofoblastlara göre, daha az net olarak görülmektedir. Sitoplazmalarında ribozomları boldur, fakat mitokondriolar bulunmaz. Bu hücrelerin bir başka özelliğide bol miktarda mikrovillus ihtiva etmeleridir.

Mole hidatiformun histoşimisi:

Mole sıvısı, asit ve ödem sıvıları gibi, çevre sıvıların kompozisyonlarına benzer özellikler gösteren bir interstitial sıvıdır(45).

Fakat mole sıvısı içindeki klörür miktarı, asit ve ödem sıvılarına oranla daha düşüktür. Sodyum, Klorür, Kalsiyum, Protein ve Demir içeriği serumdakinden daha az; Fosfor, Fosfat, Alkalen ve Asit Fosfataz ile su içeriği ise serumdakinden daha fazladır.

Askorbik asit ve Nonprotein azot konsantrasyonu serumdaki değer ile aynıdır. Mole sıvısı; Albumin, Proteine bağlı iot ve muhtemelen Thyroxine de ihtiva etmektedir. Mole sıvısının içinde Kolesterol bulunmamaktadır(3). Mole sıvısında, Aminoasit konsantrasyonunun yüksek bulunması, trofoblast aktivitesini göstermektedir. Trofoblast; az miktarda normal serum Albümininin, Thyroxine'nin ve Glukozun yavaş bir şekilde geçmesini sağlamaktadır.

Buru ve arkadaşları trofoblastların histokimyasal özellikleri üzerinde çalışmışlar ve trofoblastların içinde; bazofili, nucleoprotein, glikojen, glikoprotein, anorganik demir, alkalen fosfataz, asit fosfataz ve 5 nucleotidaz bulunduğunu tesbit etmişlerdir (14).

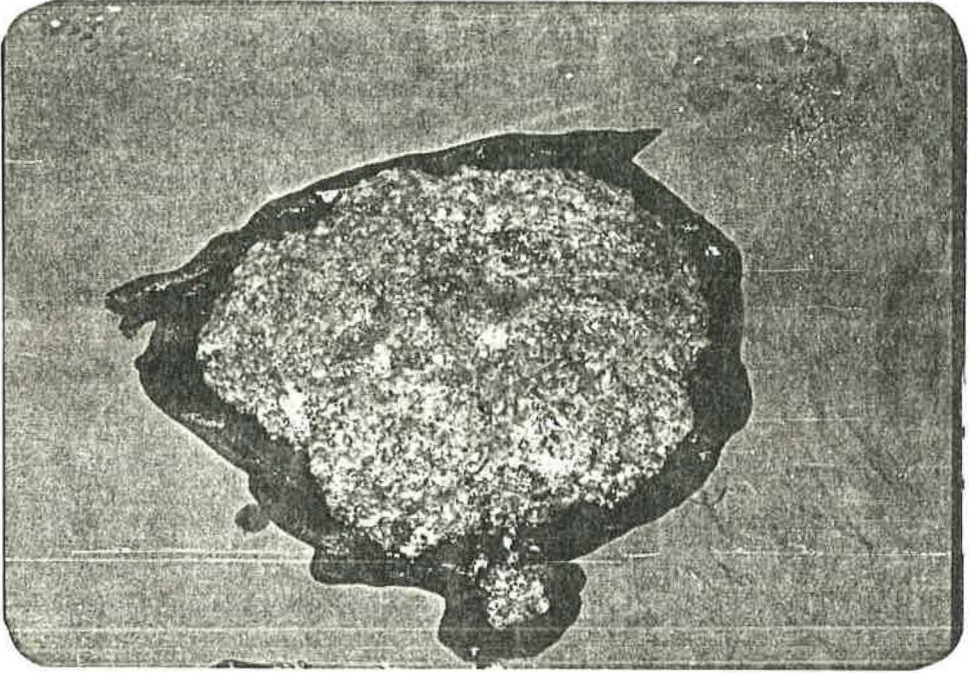
Klinik karakterleri:

Mole hidatiformu; gebeliğin erken dönemlerinde normal bir gebelikten ayırt edebilmek için hiç bir klinik özellik yoktur. Sıklıkla erken abortus oluşur. Düşük oluşmıyorsa, uterusun büyüklüğü tahmin edilen gebelik ayından büyük bulunabilir. Böyle hastaların yaklaşık %45'de uterusun büyüklüğü beklenen gebelik ayından büyük, %16 da normal gebelik ayıyla uyumlu ve %38 inde beklenenden küçük olarak bulunur.

Mole hidatiformun en önemli klinik belirtisi uterin kanamadır. Leke tarzında kanamalardan, abondan kanamaya kadar değişir. Kanama sadece düştükten hemen önce oluşabileceği gibi düştükten haftala, hatta aylar önceden aralıklarla olabilir. Bu tip kanamaların sonucu genellikle anemi oluşur.

Hastaların önemli bir kısmında da mole vezikülleri kesin teşhisi koymaya yarayacak şekilde vaginal olarak atılabilir.

Mole hidatiformda spontan düşüklere genellikle 17.haftada oluşur. Nadiren 28.haftadan sonraya da gecikebilir.



RESİM: Mole hidatiformun makroskopik görünümü

Theca-lutein kistleri ovariumları aşırı büyütebilir. Bu kistler saptandığı zaman molar gebelikten şüphelenilmelidir (3). Trimesterden önce gebelik toksikozları %10-15 oranında molar gebelikte görülür. Hypere-mezis gravidarum sık görülür, uzun sürer ve ciddidir.

Zaman zaman alt abdomende ağrı; özellikle hızlı uterin büyüme olduğunda, belirgin bir semptom olabilir.

Genelde teşhis güçtür. Persisten kanamalı, uterusu gebelik ayından büyük hiperemezisli, toksikozlu veya Theca-luteinkistleri bulunan bir hastada mole hidatiformdan düşünölmelidir.

Tanı:

Mole hidatiform teşhisinde kullanılabilecek çeşitli klinik ve laboratuvar testleri mevcuttur.

Uterus yeterince büyükse, fütal kısımlar, fütal hareketler ve fütal kalp atımının varlığı veya yokluğu, grafide fütus iskeletinin gözlenmesi teşhiste yararlıdır. Fütal EKG'de yardımcı olabilir.

Fütusun varlığını gösteren pozitif kanıtlara güvenilir. Fakat negatif bulgular tanıda yanıltığı olabilir.

Mole hidatiform teşhisini destekleyen çeşitli klinik yöntemler ve bunlara ek olarak laboratuvar ve radyolojik testler vardır.

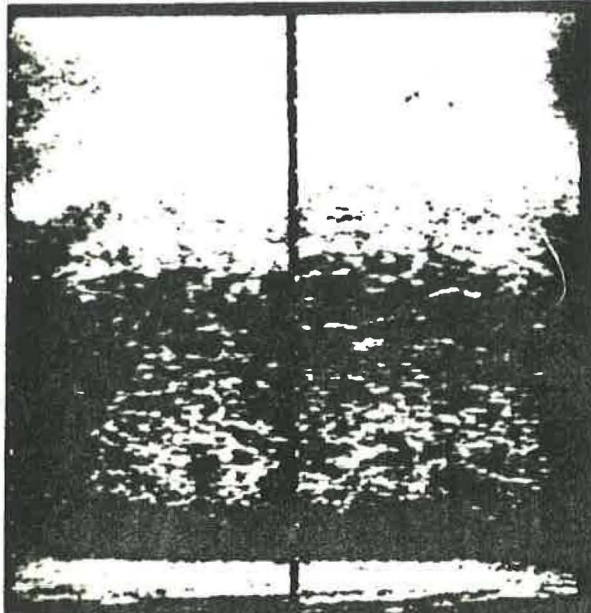
Bu testler fiziksel ve laboratuvar testleri olarak ayrılabilir.

Fiziksel Testler:

Radyoopak maddelerin transabdominal intrauterin verilmesi mole hidatiformlu hastalarda karakteristik bir radyolojik görünüm oluşturur. Yararlığı 14-16 haftalık gebelik büyüklüğünde uterusu olan hastalarda sınırlıdır. İşleme başlamadan önce mesane boşaltılmalı ve sterilite kurallarına uyulmalıdır (13,29, 59).

Amnioğrafi: Lokal anestezi altında No 18 veya 19 spinal iğnesiyle perkutan transabdominal uterusu girilmesiyle uygulanır. Moler gebeliklerde genellikle amnion mayi yoktur ve sıvı gelmez.

Ultrasonografi: Mole hidatiformun ultrasonoğrafik görünümü tipiktir. Kar yağdı manzarası şeklinde görüntü verir. Ek olarak Theca-lutein kistlerinin varlığı ve büyüklüğünde mole tanısında yardımcı olur.

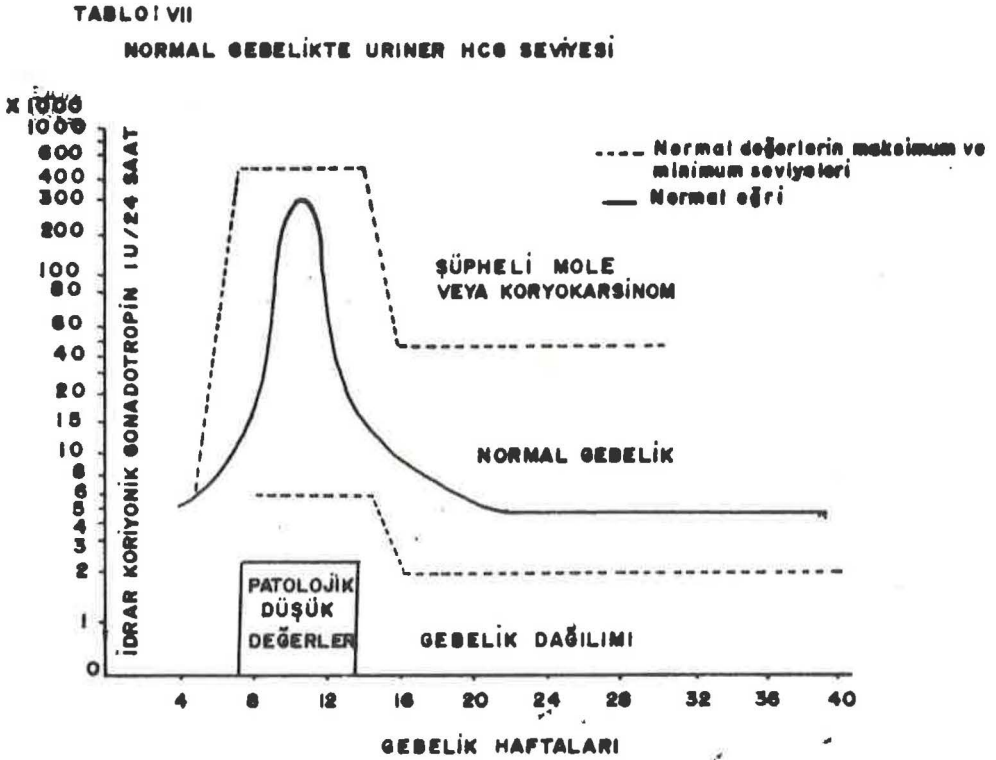


Laboratuvar Testleri:

HCG testleri mole hidatiform ve normal gebeliğin ayırımında yardımcı olabilir. Serum ve idrar HCG sonuçlarına bakılarak sonuçlar normal gebelikte gebelik haftasına uygun HCG seviyeleriyle karşılaştırılmalıdır.

Gebelik safhası yönünden normalin üstünde bir sonuç moler gebeliği göstermekle beraber, seri tahliller sonucuna göre kati teşhis konulabilir(32)

Tablo 7'de gebelikteki normal ve patolojik HCG seviyeleri gösterilmiştir.



24 saatlik idrarda 100.000-200.000 IU'nin üzerindeki HCG seviyeleri 9-14 hafta arasındaki normal piki hariç tutulursa moler gebelikte uyumludur. Daha yüksek seviyeler multiple gebelik veya gebelik toksemisiyle ilgili olabilir (29).

Gebeliğin 14. haftasından sonra HCG seviyelerinde devamlı bir yükselme moler gebelik için tipik bir kanıttır.

Mole hidatiformla ilgili diagnostik özellikler:

- 1- Normal gebelik süresine uygun olmayan uterus büyüklüğü,
- 2- Gebeliğin 2.ayından sonra başlayan; sıklıkla ılımlı derecede olan bazen aşikar şekilde irregüler vaginal kanama,
- 3- Uterusun fötüs kısımlarının palpe edilebileceği büyüklükte olduğu durumlarda; palpasyonda veya X-Ray'de fötal kısımlarının tesbit edilmemesi,
- 4- Fötal kalp tonusunun işitilebileceği gebelik yaşında veya işitilmeye uygun büyüklükte uterusun olduğu durumlarda fötal kalp tonusunun olmaması,
- 5- Karakteristik ultrasonografik görünüm,
- 6- İlk trimestrin geç döneminde veya 2.trimestrin erken dönemlerinde preeklampsi semptomları olması,
- 7- Ovaryumda Theca-lutein kistlerinin bulunması,
- 8- Serum veya idrarda HCG titrelerinin yüksek olması,
- 9- Ultrasonografi veya amniografide pozitif bulgular diagnostik olarak ek kuvvetli bulgulardır (66).

İnvaziv Mole (koriaadenoma destruens)

İnvaziv mole, myometriuma veya diğer yapılara yayılan mole hidatiform tipidir. Histopatolojik olarak molün yapısını devam ettirir. Küretaj sırasında myometriumdan yeterli materyal nadiren alınabildiğinden invaziv mole teşhisi koymak oldukça güçtür. Ancak histerektomi yapılan vakalarda teşhis konulabilir.

İnvaziv mol yüksek oranda spontan uterus perforasyonu ve hemoraji insidansına sahiptir. İnvaziv molün metastaz yapma yapmadığı konusu halen tartışmalıdır. Bununla beraber uterustaki tümörün yapısı ne olursa olsun, metastatik tümörlerin çoğunu koriokarsinoma oluşturmaktadır.

Koriokarsinoma

Koriokarsinoma, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlardan menşei- ni almış saf bir epitelyel tümördür. Gebeliğin herhangi bir tipiyle olabilir veya bunu izleyebilir.

Koriokarsinoma olgularının; %50'si mole hidatiform vakalarından, %25'i termdeki gebeliklerden sonra, diğerlerinin de abortus ve dış gebeliklerden sonra geliştiği tahmin edilmektedir.

Histolojik olarak villöz yapıda devamlılık yoktur. Sadece trofoblast tabakaları veya odakları görülür.

Koriokarsinoma teşhisini küretaj Spesimenlerinden yapmak risklidir; altta villuslar bulunabilir, alttaki villuslardan trofoblast odakları çıkabileceğinden, tüm uterus spesmen uygunsa ayırt edilmelidir. Normal bir gebeliği takiben gelişen trofoblastik bir hastalığın histolojisinin yorumunu yapmanın oldukça güç olacağı bellidir.

Postpart kanama yönünden bir küretaj yapıldığı zaman, böyle spesmenler yalnız küçük, izole koriokarsinom bölgelerini kapsayabilecekleri için tüm materyelin incelenmesi çok önemlidir.

Hertig, koriokarsinomadaki ve çok erken gebelikteki implante olmuş trofoblastik hücrelerin benzerliğini tanımlamıştır. Bu kuvvetli benzerlik diagnostik problemlere yol açabilir. Normal erken bir gebelik olgusunda dikkatli bir araştırma villöz yapıyı ortaya koymaya yeterlidir.

Villus gelişimi vaskülarizasyondan önce olmakla beraber, koriokarsinomadan histolojik olarak ayırt edilmeyebilir.

Bir tubal gebelikten sonra koriokarsinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Plasente bölgesindeki hücrelerin görünümü, ister tüpte, ister başka yerde olsun, sadece sitotrofoblastik sütunlar ve plasentanın tabanını döşeyen ağ gibi sinsityotrofoblastik hücreler arasında yüzeysel bir bölüm görülmekle beraber, koriokarsinoma şüphesi uyandırabilir.

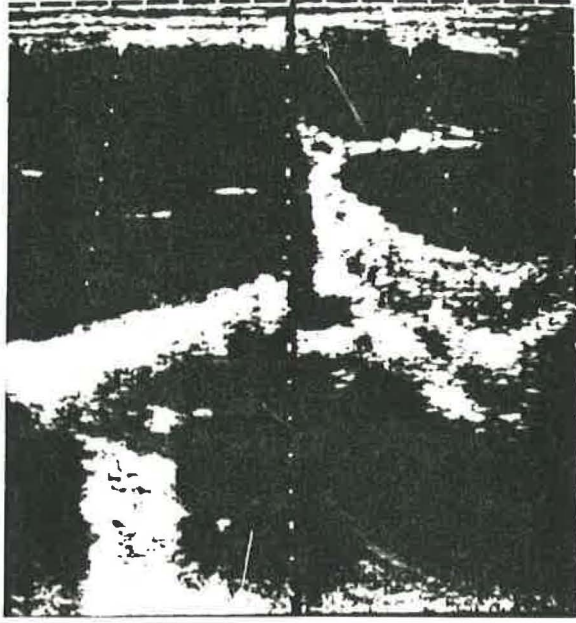
Villöz yapının olmadığı ve aşırı trofoblastik gelişmenin olduğu koriokarsinom; genellikle trofoblastik hastalık metastazlarında görülür. Uterusta klasik histopatolojik bulguların görünümü olduğu zaman, trofoblastik gelişmenin bu tip bölgeleri vücudun herhangi bir yerindeki organ-da görülür.

Üterus dahil vücudun herhangi bir yerindeki koriokarsinomanın yeterli patolojik teşhisi, gonadotropin itrahi ile desteklenmelidir (66).

Gebelikte bulunan Overyel değişiklikler:

Malign prototipi olan koriokarsinoma gibi, en azından bazı mole hidatiform olgularında overler, granüloza hücrelerinden çok Theca hücreleri

üstün gelecek şekilde, abartılmış luteinizasyon ile beraber, belirgin polikistik büyüme tarzında ilginç bir değişim göstermektedir.



Resim: Theca -lutein kistinin ultrasonografik görünümü

Küçük kistler palpe edilemeyeceği için, eğer ultrasonografi yapılırsa mol hidatiformdaki bu değişikliklerin insidansı ,%50 nin üzerinde bulunmaktadır. Bu durum bazen normal intrauterin gebeliklerde görülmektedir.

Overiyel büyüme, sadece orta derecede olabilir veya bazı vakalarda insan başı büyüklüğü cesametine ulaşabilen kistlere rastlanmıştır.

Bu Theca-lutein kistlerinin ortaya çıkma zamanları çok değişkendir. Bazı olgularda molün boşaltılmasına kadar ortaya çıkmamaktadır.

Tam mekanizması, bütünüyle belirli olmamakla beraber karakteristik hiperreastioluteinalist dahil olmak üzere, bu ovaryal değişiklikler, molar doku tarafından üretilen anormal derecede yüksek trofoblastik hormona bağlı olarak, overyel dokunun muhtemelen abartılmış cevabını göstermektedir. Molün boşaltılmasından sonra bir kaç ay içinde bu overyel multiple lutein kistleri kendiliğinden kaybolur ve hiçbir aktif tedavi endikasyonu yoktur.

Tedavi:

Mole Hidatiform

1- Sakşın Küretaj : Şiddetli kanama, perforasyon, sepsis ve malign dejeneratif komplikasyonları nedeniyle mole hidatiform teşhisi konulduktan sonra uterus boşaltılmalıdır. Şakşın küretaj boşaltmak için en etkili ve en emin yöntemdir. Öksitosin infüzyonuna vakumla bir miktar mole dokusu boşaltıldıktan sonra başlanmalıdır. Sakşın küretajı takiben uterus keskin küretlerle nazik bir şekilde kazınmalı ve alının materyal patolojik incelemeye gönderilmelidir.

Kanama genellikle orta derecededir. Fakat massif transfüzyon gerekebileceği düşünülmeli ve önceden tedbir alınmalıdır.

Bazen 12 haftadan büyük mole vakalarında perforasyon veya kanama nedeniyle histerotomi, histerektomi ve hatta bilateral hipogastrik arter ligasyonu gerekebileceğinde laparotomi şartları hazır bulundurulmalıdır

Şakşın Küretaj kullanılmadığı zamanlarda 12-14 haftadan büyük uteruslarda histerektomi kullanılmaktaydı. Histerektomi başka çocuk istemeyen veya malignite şansı daha fazla olan yaşlı kadınlarda yapılabilir.

Histerektomi sırasında Theca-lutein kistleri ile karşılaşılırsa genç hastalarda bunlar yerinde bırakılmalıdır. Çünkü HCG titrelerinin düşmesiyle bunlardan normal büyüklüklerine dönecektir.

Histerektomi sonrası gestasyonel trofoblastik hastalık metastaz oranı %3.5 gibi düşük orandadır. BHCÖ ölçümleri yapılarak hasta yakın takipte tutulmalıdır. Tipik vakalarda histerotomi artık tedavi için seçilen bir yöntem değildir.

Histerotomi uygulanan hastalarda muhtemelen uterusun daha büyük olmasına bağlı olarak metastaz oranında artış görülmektedir. Günümüzde histerotomi büyük ve kanama komplikasyonlu vakalar için tavsiye edilmektedir.

Mole gebeliğin boşaltılması için eski kullanılan prostoglandin indüksiyonu, oksitosin indüksiyonu, intraamniotik prostoglandin ve hipertonic solusyonların (saline, glükoz, jire v.s.) verilmesi sakıncalı bulunmuştur.

2- Proflaktik Kemoterapi: Proflaktik kemoterapi rutinde uygulanmakla beraber, yüksek risk grubundaki, yakın takibe alınamayan vakalarda uygulanmalıdır.

Son yayınlara göre proflaktik kemoterapi ile sekonder trofoblastik hastalık gelişme oranı azaltılabilir. Fakat proflaktik kemoterapi...

koriokarsinoma gelişimini önleyemez. Bazen kemoterapinin yan etkileri fazla olur, hatta öldürücü olabilir.

Ayrıca boşaltımdan sonra ancak %10-15 vakada persistan hastalık görüleceğinden %85-90 vakaya gereksiz tedavi yapılmamalıdır (31-33).

3- Moler Gebeliğin Takibi: Sonlandırma metodu göz önünde bulundurulmadan hastalığın malignensi ihtimali için (invaziv mole %10, koriokarsinoma %5) seri BHCG titreleri ile yakın takipte tutulması gerekir.

Trofoblastik hastalığın metastaz yapmış olanlarının 1/2 si ve metastaz yapmamışlarının 3/4 ü mole hidatiformsekeli olarak ortaya çıkmaktadır. Geri kalanları ise miadında gebelik, düşük veya ektopik gebelik sonrası görülmektedir.

Mole hidatiformun çeşitli klinik özellikleri malign trofoblastik neoplazi ile yakın ilişkili olarak kabul edilir. Genel olarak uterusun büyük olması, HCG titrelerinin daha yüksek bulunması ve gebelik süresinin kısalığı malignite riskini arttırır.

Theca-lutein kislerinin bulunması ve uterus büyüklüğünün hamilelik ayına göre büyük olması yüksek (%57) malignite riski taşır. Bu tip hastalara kontrasepsiyonu sağlamak ve HCG ile LH ayırımının kolayca yapılabilmesi için hipofizer gonodotropin salgısını azaltmak amacıyla oral kontraseptifler verilmelidir (48,88).

Molan boşaltılmasını takiben seri BHCG titreleri birer haftalık aralarla iki takipte normal sınırlara ininceye kadar bakılmalıdır. Eğer titreler 14 haftalık sürede spontan olarak düşerse (plato çizmeden) hasta yakın takipten çıkarılmalıdır. BHCG ölçümleri önce 1 yıl süreyle aylık olarak yapılmalıdır. Ancak bundan sonra hasta segonder jinekolojik takip programına alınmalıdır.

Boşaltımdan 1 hafta sonra jinekolojik muayene yapılmalıdır ve aynı zamanda ilk boşaltma sonrası HCG ölçümü içinde kan alınmalıdır.

Uterusun büyüklüğü, adneksiyel kitle olup olmadığı, vulva, vagina ve serviks dokusu metastaz açısından dikkatle incelenmelidir.

Muayeneler ayda bir kez olmak üzere takip periyodu boyunca tekrarlanmalıdır.

Akciger grafileri boşaltımdan önce ve sonra spontan remisyon oluncaya kadar 2-4 haftalık aralıklarla çekilmelidir. Daha sonrada takip süresince 3 ayda bir akciğer grafisi çekilmelidir,

Bir yıl boyunca negatif planopregnisticon , normal jinekolojik muayene bulgusu ve normal akciğer grafisi ile remisyonunda kalan hastaya eğer çocuk arzusu varsa gebelik için izin verilebilir.

Bunlarda genellikle normal gebelik görülür ve komplikasyon oranı genel popülasyonun aynıdır.

Mole hidatiformdan sonra progresyon gösteren gestasyonel trofoblastik hastalarda tedavi genellikle HCG titrelerine göre düzenlenir. Genellikle 1-2 haftada normale düşer. HCG değerleri 8 haftada normal değerlere gelmelidir. Takipte en önemlisi boşaltmadan sonraki ilk 4-6 haftadır. Bu sürede HCG değerleri normal olan hastalardan pek azı tedaviye gerek gösterir. Boşaltmadan sonraki 60.günde hastaların %70 de HCG değerleri normale inmiştir.

GEçmişte boşatımdan 60 gün sonra HCG değerleri yüksek kalan hastalarda tedavi tavsiye edilirdi. FAKAT bugün kü veriler bu hastaların %15 inin daha tedavi olmadan HCG titrelerinin normale düştüğünü göstermektedir. 60.günden sonra yüksek değerleri olan hastalardan %15 de yükselen veya plato çizen değerler görülür.

Bu hastaların yarısında koriokarsinomanın, kalan yarısında invaziv molun histopatolojik delillerine saptanır.

Moler gebeliğin boşaltılmasından sonra kanama normal değildir. İnvaziv mole veya koriokarsinoma bulunabileceğinin göstergesidir.

Pelvik muayenede büyümüş uterus intrauterin gebelik intibağını verebilir. Çoğu vakada çok az bir intrauterin doku bulunsada küretaj kanamanın durması için yeterlidir.

Özet olarak postmoler takip süresince kemoterapiye başlama endikasyonları (31).

1- Tahliyeden sonra 2 hafta içerisinde BHCG titrelerinin yükselmesi veya 3 hafta boyunca aynı seviyede kalması.

2- Tahliyeden sonraki 15 hafta sonraki BHCG titrelerinin yüksek kalması.

3- BHCG değerlerinin normale indikten sonra tekrar yükselmesi

4- Tahliyeden sonra kanama olması

Koriokarsinomanın histolojik bulgusunun olmasına göre tedavi planlanmalıdır. Metastaz bulguları mevcut olduğunda histolojik bulgu olmasada kemoterapi uygulanmalıdır.

Malign Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler:

1-Nonmetastatic 2-Metastatic

Malign trofoblastik hastalık teşhisi konulduğunda iyi bir anamnez alınmalı ve pelvik muayeneyide kapsayan sistemik bir muayene yapılmalıdır. Hastaların çoğunda uterus büyüktür. ve Theca-lutein kistlerine bağlı ovaryal kitle sık bulunur. Metastaz bölgeleri, özellikle alt genital bölge iyice incelenmelidir. Akciğer grafisi, IVP ve karaciğer isntigrafisi yapılır. Beyin metastazları için beyin tomografisi yapılabilir. Serebrospinal sıvıdaki HCG titreleri ile serum HCG titreleri oranında beyin metastazının saptanmasında faydalıdır (normali 1/70 dir).

Kemoterapiden önce, kemoterapi sırasında değerli olack olan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan sayımları yapılmalıdır. Metastaz bölgeliri veya anormal fonksiyonlu yerler tesbit edildikten sonra hastanın çocuk arzusu olup olmadığı öğrenilmeli ve spesifik tedavi düzenlenmelidir.

1- Nonmetastatik Malign Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar:

Gestasyonel trofoblastik hastalarda görülen en sık malign lezyon uterusu sınırlanmıştır.

Teşhis genellikle molün boştilmasından sonra yapılan takipler sırasında konulur. Uterus dışına yayılma bulguları yoksa metastik olmayan koriokarsinoma, mole hidatiformdan daha tehlikeli olduğundan patolojik inceleme önem kazanacaktır.

Nonmetastik malign trofoblastik hastalığın tedavisi

1- Kemoterapi

2- Kemoterapi ve histerektomi kombinasyonu

Hasta daha fazla çocuk istemiyorsa ve lezyon uterusu sınırlıysa kemoterapiye başlanır ve kemoterapinin 3.cü günü histerektomi yapılır.

3- Seçilmiş vakalarda kemoterapötik ajanın interaarteriyel verilmesi denenebilir.

Tek ajanla methotrexate veya dactinomycinle yapılan tedavinin üstün olduğu gösterilmiştir

TABLO : VIII

TEK AJANLA KEMOTERAPİ

-
- A- MTX 0.4 mg/kg/gün İV, İM, PO veya Doctinomycin 10-12 mg/kg/gün
1-Biri 5 gün süre ile verilir
2-7-10 gün ara verilir ve tekrar kür tekrarlanır
3-Kontrasepsiyon yoksa oral kontraseptif verilir
- B- Kemoterapi kürlerine aşağıdaki sonuçlar alınuncaya kadar devam edilir
1-Negatif BHCG titrelerinden sonra bir kür daha verilir
2-3 hafta BHCG negatif ise remisyon kabul edilir
a) Titreler yükselirse
b) Titreler yüksek düzeyde plato çizerlerse
c) Yeni metastazlar görülürse alternatif ilaca geçilir
- C- Tedavi süresince laboratuvar tetkikleri hergün tekrarlanır. Remisyon oluncaya kadar BHCG titrelerine her hafta bakılır
a) Eritrosit <3000/ml
b) Granülositler <1500/ml
c) Trombositler <100.000/ml
d) BUN, SGOT, SGPT değerleri yükselirse kemoterapiye son verilir. Yeni kürle başlanmaz
- D- Kemoterapinin ertelenmesi
1-Şiddetli stomatit veya gastroentestinal ülserasyonlar görülürse
2-Lökopeni ile birlikte ateş görülürse kemoterapi ertelenir
- E- Takip programı
1-BHCG titreleri takip eden 3 hafta içinde negatif oluncaya kadar haftada bir kere, sonra 1 yıl boyunca ayda bir kere, daha sonrada bir yıl daha ik ayda bir titre ölçümü yapılmalıdır
2- Remisyon gelişinceye kadar fizik, pelvik muayene ve akciğer grafileri ayda bir yapılmalıdır. Sonra bir yıl boyunca 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir tekrarlanır
3- Remisyondan sonra enaz bir yıl kontrasepsiyona devam edilir
-

Methotrexate:

Folik asit sentezi dihidrofolat redüktaz enzimi ile yürütülür. Moleküler yapısı folikaside çok yakın olan methotrexate, dihidrofolat redüktaz emzimine affinetesi fazla olduğu için birleşir ve folik asit sentezini bloke eder. Bu yüzden yan etkileri oldukça fazladır.

Başlıca yan etkileri, gastrointestinal sistemde ülserler, stomatit, proktit, eritropoezde depresyon, lökopeni, agranülositosis, geçici alopeşi, ikter, güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerde pigmentasyondur.

Formülü; 4 Amino N metil pleroylglutamic asit

Payasada 2.5 mg.tablet, 5 mg. flakon ve 50 mg. flakon şeklinde formları vardır (4,20,62,68,78).

Dactinomycin

Antibiyotiktir. Günlük dozu 10-12 mg./Kg./gün dür ve IV verilir. Böbrek ve karaciger fonksiyon bozukluklarında tercih edilmelidir.

Methotrexate ve dactinomycinin teropetik etkinliği benzeridir. Fakat Dactinomycin daha az toksik olduğu için bazıları tarafından tercih edilmektedir.

Methotrexate hepatocellüler hastalık bulunduğu veya renal fonksiyon bozulduğunda kontrendikedir. Her tedavi kürü kemik iliği, gastrointestinal sistem mukozası gibi dokuların normal döndüğünde tekrar edilmelidir. Her iki kür arasında en az 7 günlük ara verilmelidir.

Tedavi süresince haftalık BHCG titreleri ve tam kan sayımları yapılmalıdır. Her tedavi kürü öncesinde karaciğer ve böbrek fonksiyonları araştırılmalıdır. BHCG titresi normale indikten sonra en az bir kür daha verilmelidir. Remisyonu sağlayacak kür sayısı tedavi başlangıcındaki BHCG titre düzeyi ile orantılıdır.

Oratalama 3-4 defalık tek ajanlı kemoterapi kürü gerekir.

Remisyon sağlandıktan sonra ve tedavi tamamlandıktan sonra BHCG titreleri 1 yıl boyunca ayda bir tekrarlanmalıdır.

Methotrexate ile leucovorin kalsiyumda birlikte nonmetastatik trofoblastik hastalıklarda kullanılmaktadır.

Leucovorin calcium-folinic acid =citrovorum faktör: İndirgenmiş folik asit türevi olup Methotrexate toksisitesini azaltmaktadır.

Bu tip tedavi için hasta hastahaneye yatırılır veya gün aşırı ayakta takibe çağrılır. Methotrexate tedavisinin her günü kan sayımları yapılır ve lökosit veya trombositlerde azalma görülürse tedavi ertelenir.

TABLO : IX
NONMETASTATİK TROFOBLASTİK HASTALIKLARDA MTX. VE
LEUCOVORIN Ca KULLANILMASI

<u>TEDAVİ</u>	<u>SAAT</u>	<u>ARA</u>
Tamkan	08	1-3-5-7 günler
Trombosit sayımı	08	"
SGOT	08	"
MTX 1mg/kg İM	16	1-3-5-7 günler
Leucovorin Ca 0,1mg/kg İM	16	2-4-6-8 günler

Tedavide en iyi sonuçlar Dactinomycin ve Methotrexate'in ardışık şekilde uygulandıkları kürlerde alınmıştır. Bu rejim şekliyle kümülatif toksisite ve Methotrexate'e karşı direnç gelişmesi önlenmiş olur.

TABLO : X

ALTERNATİF ARDIŞIK TEDAVİ

1. Kür	MTX.	15 - 30 mg/gün İV	5 gün süre ile
2. Kür	Dactinomycin	0,5 mg /kg/gün İV	5 gün süre ile

Başka çocuk istemiyen nonmetastatik trofoblastik hastalıklı hastalarda kemoterapi ile birlikte cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Metastatik Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar:

Bu hastalarda tedavi hastanın iyi veya kötü prognozlu hasta grubuna girmesine bağlıdır. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların kategorizasyonu Tablo :XI de gösterilmiştir.

TABLO: XI

GESTASYONEL TROFOBİLASTİK HASTALIKLARIN SINIFLAMASI

- A- NONMETASTATİK (Uterusta sınırlıdır.)**
- B- METASTATİK (Uterus dışına yayılma vardır.)**
- 1- İyi prognozlu metastatik hastalık**
- a- 4 aydan kısa başlangıç öyküsü olanlar
 - b- İdrer HCG <100.000 mIU/24 saat
Serum β HCG <40.000 mIU/ml olanlar
 - c- Karaciğer veya Beyin metastazı olmayanlar
 - d- Daha önce kemoterapi yapılmamış olanlar
- 2 Kötü prognozlu metastatik hastalık**
- a- 4 aydan uzun süreli başlangıç öyküsü olanlar
 - b- İdrer HCG >100.000 mIU/24 saat
Serum β HCG >40.000 mIU/ml olanlar
 - c- Beyin veya karaciğer metastazı mevcut olanlar
 - d- Önceki kemoterapiden sonuç alınamamış olanlar
 - e- Termdeki bir gebelikten sonra oluşmuş olanlar

Metastik trofoblastik hastalıklarda tedavi seçimi:

A: İyi prognozlu hastalar (Düşük riskli)

Metastazlar pelvis veya akciğerde ise, idrar HCG titreleri 24 saatte 100 bin IU dan azsa veya serum B HCG düzeyi 40 bin IU/ml'den azsa, hastalık başlangıcından bu yana 4 aydan az bir süre geçmişse hastaların hastaların tek ajanlı kemoterapi tedavisi ile başarılı sonuç alınabileceği düşünülebilir.

En sık metastazlar akciğerde görülür. Eğer hastada akciğer metastaz görülür ve HCG titreleri yükselirse metastatik molden ziyade koriokarsinomayı düşündürmelidir. İnvaziv molde akciğer metastazi yapabilir. Nadir de olsa mole hidatiformun metastaz yaptığı rapor edilmiştir.

Tesbit edilen bir metastaz metastatik trofoblastik hastalığı düşündürmelidir. Bu tip hastalarda tek ajanla kemoterapi genellikle başarılıdır. (Tablo : VIII)

Tam remisyon oranı %100 dür. Methatraxate ilk seçilen ilaç olmalıdır. İdeal olarak kürler arasında 7 gün ara verilmelidir.

Eğer 2 hafta veya daha fazla ara verilirse tümörün tekrar büyümesi belirgenleşmektedir. Negatif HCG titresi alındıktan sonra bir kür daha tekrarlanır. Metotrexate'e rezistans gelişirse ki bu HCG titresinin yükselmesi, plato çizmesi veya yeni metastazlar görülmesiyle gösterir. Rezistans gelişmesi veya 5. kürden sonra hala HCG titresi negatifleşmemişse Dactinomycine geçilmelidir.

Tek ajanlı kemoterapinin üstünlüğü daha az toksik olmasıdır. VE bu toksisite multible ajanlı kemoterapiye göre daha az irreversibledir. Bunlarda prognaz daha iyi olduğu için tedavi fazlaca önemsenmemektedir veya ciddiye alınmamaktadır. Fakat vakaların yaklaşık %10 da ilaç tedavisinde başarısızlık meydana gelirse daha iyi sonuçlar alabilmek için bu gibi problemlere titizlik gösterilmesi gerekmektedir.

B: Kötü prognozlu hastalar (Yüksek riskli)

Serum BHCG titresi 40 bin mIU/ml'den yüksekse veya 24 saatlik idrarda HCG titresi 100 bin IU den yüksek olan, teşhis konalı 4 aylık süreyi aşmış olan, karaciğer veya beyin metastazi olan, daha önceden başarısız kemoterapi uygulanmış veterm gebeliğini takiben hastalığın oluştuğu

vakalar kötü prognozlu veya yüksek riskli vakalar olarak kabul edilirler Bu hastalar daha ciddi bir durumdadırlar.

Çoğu daha önce kemoterapi uygulanmış fakat başarılı sonuç alınmamış olup biriken toksisiteyle birlikte rezistans kazanmışlardır.

Daha önce kemoterapinin başarısız olması en kötü prognostik faktörlerden birisidir. Genel olarak bu hastaların uzun süre hastahaneye yatırılmaları ve birçok kür kemoterapi almaları gereklidir.

Sıklıkla özel bakım, hiperalimentasyon, antibiyotik ve kemik iliği depresyonu nedeniyle transfüzyona ihtiyaç gösterirler.

Santral sinir sistemi tutulması; özellikle beyin metastazlarının fokal nörolojik bulguları veya intrakranial homoraji yapması koriokarsinomada sık görülür. Beyin ve karaciğer metastazlı hastalara bu lezyonların ani kanamalara neden olabileceğinden dolayı kemoterapiyle birlikte acil radyoterapi yapılmalıdır.

Radroterapinin tümörü yok ederek mi faydalı olduğu, yoksa kemoterapi remisyon sağlayana kadar fetal kanamaları önleyerek mi faydalı olduğu halen açıklanamamıştır.

Beyin metastazı olanlarda radyoterapide günlük 300 radlık dozla haftada 5 gün 2 hafta süreyle toplam 3000 Rad'lık doz verilir. Karaciğer metastazında genellikle günde 200 Rad'dan haftada 5 gün olmak üzere 2000 Rad'lık total doza ulaşınca kadar 10 günü aşan bir tedavi uygulanır.

Tek ajanlı kemoterapi yapılırken, uygulanan tüm tetkikler toksisite ölçümleri için kombiné tedavi içinde uygulanır.

Malign gestasyonel trofoblastik hastalıklarda tedavi negatif BHCG titresini elde edilinceye kadar tekrarlanır. Birbirini takip eden 3 haftada yapılan ölçümlerde negatif BHCG titresini alınırsa remisyon kabul edilir. Yüksek risk grubundaki hastalara remisyon elde edildikten sonra 3'lü MAC tedavisinden 3 kür daha uygulanması tavsiye edilmektedir.

Remisyon oluştuktan sonraki takip mol hidatiform veya nonmetastik iyi prognozlu hastalarda yapıldığı gibidir.

2 kürlük MAC kemoterapisine rağmen HCG titreleri yükselir veya plato çizerse veya 4-5 küre rağmen HCG seviyeleri negatifleşmezse alternatif tedaviye geçilmelidir. Toksisite çok yüksekse daha hafif bir rejim uygulanmalıdır.

MAC tedavisinin başarısız olduğu durumlarda iki rejim etkili olmaktadır;

1- Modifiye Bagshawe protokolü (MBP)

2- Eİnhorn'ün Vinblastin, Bleomycin ve Cisplatinli rejimi (VBP)

Bu multiajan kemoterapileri MAC rezistant vakalarda etkili olmaktadır. Rezistant vakalarda uygulanan bir diğer protokolde Methotrexate intraarteriyel infüzyonudur (78,79).

Rezistant vakalarda kemoterapiye ilaveten histerektomi, metastatik tümörün rezeksiyonu veya rezeke edilemeyen lezyonların radyoterapisi yapılabilir.

Prognoz:

Molün boşaltılmasından sonra prognoz gayet iyidir. Malign metastazı olmayan hastalarda uygun tedavi ile prognoz oldukça iyidir. Hemen hemen tüm hastalar tedavi edilir.

Hastaların %90'dan çoğu üreme (reprodüktif) fonksiyonunu koruyabilir, fakat nonmetastatic hastaların %6.5'inde tedavi başarısız kalmaktadır. Büyük serili bir raporda toksisiteye bağlı ölüm hiç görülmemiş fakat bir vaka hastalıktan ölmüştür.

Metastazlı malign hastalıklı kötü prognozlu hastalarda en iyi sonuçlar kemoterapi ile birlikte radyasyon tedavisi yapıyarak alınmaktadır. Hastaların %87 veya daha fazlasında remisyon alınabilmektedir. Bunda yeni kemoterapötikler kadar multimodel yaklaşımda etkili olmaktadır. Toksikiteye bağlı ölümlerde azalmıştır.

Rekürrens genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki ilk aylarda olmaktadır. Fakat bazen 3 yıl geçtikten sonra çıkabilmektedir (41,86).

TABLO: XII

METASTATİK TROFOBLASTİK HASTALIKLARDA TEDAVİ SEÇİMİ

A - İYİ PROGNOZLULAR

- 1- Tek ajanla MTX. Veya Dactinomycin tedavisi
- 2- Alternatif ardışık tek ajanla kemoterapi
- 3- MTX. ile Leucoverin Calcium birlikte kemoterapi
- 4- Uterusta rezidüel rezistans hastalık varsa histerektomi ertelenir
- 5- Kombine kemoterapiler
- 6- İntraarteriel infüzyonla kemoterapi

B - KÖTÜ PROGNOZLULAR

- 1- Kombine kemoterapi (MAC)
- 2- Kemoterapiyle birlikte beyin için 3000 Rad, karaciğer için 2000 Radlık radyasyon (10-14 gün süreyle)
- 3- Uterusta rezidüel rezistans hastalık varsa histerektomi ertelenir ve uygun vakalarda pelvis, akciğer ve beyindeki izole metastazlar için rezeksiyon operasyonu ertelenir
- 4- Diğer multiajanlı kemoterapi rejimleri (MBP- VBP)
- 5- İntraarteriel infüzyon kemoterapisi
- 6- Tek ajanlı kemoterapi

TABLO: XIII

MAC TEDAVİSİ

- A- MTX. 10-15 mg/gün İV veya İM ve Dactinomycin 10-12 µg/kg/gün. İV ve Chlorambucil 8-10 mg/gün P.O. veya Cyclophosphamide 3-5 mg/kg/gün İV
- 1- 5 gün uygulanır
 - 2- 10-14 gün aradan sonra kür tekrarlanır
 - 3- Kontrendikasyon yoksa O.C. verilir
- B- Tedaviye devam edilir ancak;
- 1- 3 hafta βHCG negatifleştikten sonra 3 kür uygulanır
 - 2- 3 hafta βHCG titre negatifleştikten sonra remisyon
- Alternatif tedavi endikasyonları
- a- titrer yükselirse
 - b- 2 kür MAC tedavisinden sonra titre plate-tizerse
 - c- Metastaz bulguları artarsa
- C- Laboratuvar bulguları
- D- Komplikasyonlar
- 1- Şiddetli stomatit veya GIS ülerasyonu
 - 2- Şiddetli kemik iliği depresyonu
 - 3- Mortalite oranı % 10-15
- E- Takip programı remisyonun en az 2 yıl kontrasepsiyon
- F- Karaciğer ve beyin metastazında kemoterapiyle birlikte 2000-3000 Radlık tedavi

TABLO: XIV
MODİFİYE BAĞSHAWE MULTİDRUG TEDAVİSİ (MBP)

GÜN	SAAT	İLAÇ	DOZ
1	06	Hydroxyurea	500 mg PO
	12	Hydroxyurea	500 mg PO
	18	Hydroxyurea	500 mg PO
	19	Dactinomycin	200 µg İV
	24	Hydroxyurea	500 mg PO
2	07	Vincristine	1.0 mg/m ² İV
	19	MTX.	100 mg/m ² İV
		MTX.	200 mg/m ² İV
		Dactinomycin	200 µg İV
3	19	Dactinomycin	200 µg İV
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² İV
		Leucovorin Ca.	14 mg İM
4	01	Leucovorin Ca.	14 mg İM
	07	Leucovorin Ca.	14 mg İM
	13	Leucovorin Ca.	14 mg İM
	19	Leucovorin Ca.	14 mg İM
5	01	Dactinomycin	500 µg İV
	19	Leucovorin Ca.	14 mg İM
6	19	Dactinomycin	500 µg İV
		Tedavi yok	
7		Tedavi yok	
8	19	Cyclophosphamide	500 mg/m ² İV
		Doxorubicin	30 mg/m ² İV

7- 14 gün toksisitenin düzelmesi için bekleyiniz

TABLO: XV
V B P TEDAVİSİ

İLAÇ	DOZ	SÜRE
Vinblastine	0.2 mg/kg İV	1- 2 gün
Bleomycine	30 ünite İV	Haftada / 12
Cisplatin	20 mg/m ² İV	1, 2, 3, 4, 5. günler

MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına; 1986-1987 yıllarında ve 1988 yılının ilk 4 ayında, toplam 28 aylık sürede kliniğe yatırılan 2495 gebeden, klinik ve histopatolojik değerlendirme sonucunda trofoblastik tümör teşhisi konan 35 hasta olgularımızı oluşturmuştur.

Bu 35 olgunun 29 tanesi mole hidatiform, 6 sı koriokarsinoma olgularıdır.

Mole hidatiform olgularının tanısında; menstruasyon anemnezi, klinik muayene, idrarda HCG konsantrasyonları, doppler ile çocuk kalp seslerinin aranması, radyolojik ve ultrasonografik tetkik metodlarını kullandık. Tedavi yöntemi olarak; 24 haftalık ve daha küçük olgularda intravenöz oksitosin perfüzyonunu takiben, vacum küretaj ile uterus tahliyesi,

24 haftalıktan büyük cesamette olan olgularda ve ileri yaşta olan olgularda Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingo Ooferektomi metodunu uyguladık.

Olguları mole tahliyesinden sonra, gebelik testleri negatifleşinceye kadar haftada bir, bundan sonra ayda bir idrar HCG titrasyonları ile takip ettik.

Olgularımızın tümünde Akciger grafileri çekilerek metastaz yönünden araştırıldı. Tahliyeden sonra, tüm olguların tahliye materyalleri ve operasyon piyes'leri histopatolojik incelemeye tabi tutuldu ve kesin tanı bu incelemelerden sonra konuldu.

Koriokarsinoma olgularını; klinik radyolojik, hormonal ve histolojik incelemelerle teşhis ederek, metastaz bulgusu bulunan 5 olgu'da Methatraxate başlanarak (5 gün süreyle 15 mg/gün) daha ileri tetkik için Onkoloji kliniği bulunan bir merkeze sevk edildi.

Metastazi olmayan bir olgu'da TAH+BSO yapılarak takibe alındı.

Trofoblastik aktiviteleri tahliyeden sonrada devam eden mol hidatiform olgularında Methatraxate (5 gün süreyle 15 mg/gün) uyguladık.

Olgularımızın tümünde idrar HCG titrasyonları en az bir yıl müddetle normal seviyede seyrettikten sonra gebe kalmalarına izin verdik.

BULGULAR

1986-1987 yılları ve 1988 yılının ilk 4 ayında; toplam 28 aylık sürede kliniğimize yatırılan 2495 gebe arasında 29'u mole hidatiform, 6'sı koriokarsinoma olmak üzere toplam 35 gestasyonel trofoblastik hastalık olgusu saptandı.

Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı her 1000 gebede 14.02 oranında bulunmuştur. Mole hidatiform olgularının sıklığı, her 86 gebelikte bir (%0 11.62), her 59 doğumda bir (%0 16.86) iken, koriokarsinoma olguları her 415 gebelikte bir (%0 2.40) her 286 doğumda bir (%0 3.49) idi.

Olguların yıllara göre dağılımı, gebelik ve doğumlara oranı tabloda gösterilmiştir.

TABLO: XVI

**GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLARIN YILLARA GÖRE
INSİDANSI**

YILLAR	GEBELİK SAYISI	DOĞUM SAYISI	MOLE HIDATIFORM			CHORIOKARSİNOMA		
			OLGU SAYISI	1000 GEBELİKTE GÖRÜLME ORANI	1000 DOĞUMDA GÖRÜLME ORANI	OLGU SAYISI	1000 GEBELİKTE GÖRÜLME ORANI	1000 DOĞUMDA GÖRÜLME ORANI
1986	1167	815	13	11.14	15.95	5	4.28	6.13
1987	858	615	10	11.66	16.26	1	1.17	1.63
1988 (ilk 4 ay)	470	290	5	12.76	20.69	0	0	0
Toplam 28 ay	2495	1720	28	11.62	16.86	6	2.40	3.49

Olguların yaş dağılımı 17 ile 52 yaş arasında mdeğişmektedir. Mole hidatiform olguları 20 ile 30 yaş arasında pik yaparken (%41.37) koriokarsinoma olgularında pik 40 ile 52 yaşları arasındaydı. (%50.00)

Mole hidatiform olgularında yaş ortalaması 30.44 iken, koriokarsinoma olgularında 40.00 idi.

TABLO: XVII

OLGULARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

YAŞ GRUPLARI	MOLE HİDATİFORM	%	KORİOKARSİNOMA	%
15 - 19	3	10.34	-	-
20 - 24	6	20.29	-	-
25 - 29	6	20.29	1	16.67
30 - 34	3	10.34	-	-
35 - 39	4	13.80	2	33.33
40 - 44	4	13.80	1	16.67
45 -	3	10.34	2	33.33
TOPLAM	29	100.00	6	100.00

Mole hidatiformlu hastalarımız arasında 6'sı (%20.29)pirimigravid, 10'u (%34.48) bir ile beş arasında doğum yapmış, 13'ü (%44.82) ise beşden fazla doğum yapmış grand multıparıdır. Koriokarsinoma olgularımızın tümü beşten fazla parite anemnezi vermektedir.

Tablo XVIII ve Tablo XIX' da gösterilmiştir.

TABLO: XVIII

MOLE HİDATİFORM OLGULARININ PARİTELERE GÖRE DAĞILIMI

PARİTE	OLGU SAYISI	%
0	6	20.29
1	2	6.89
2	4	13.79
3	1	3.48
4	2	6.89
5	1	3.48
6 ve	13	48.82
TOPLAM	29	100.00

TABLO: XIX

KORİOKARSİNOMA OLGULARININ PARİTEYE GÖRE DAĞILIMI

PARİTE	OLGU SAYISI	%
0	-	-
1	-	-
2	-	-
3	1	16.66
4	1	16.66
5	1	16.66
6 ve /	3	50.00
TOPLAM	6	100.00

Mole hidatiform olgularının kliniğe ilk başvuru yakınması 18 olguda (%62.07) vaginal kanama olmuştur.

Olguların giriş yakınmaları aşağıda Tablo XX de gösterilmiştir.

TABLO: XX

MOLE HİDATİFORM OLGULARININ İLK BAŞVURU YAKINMALARINA GÖRE KİYASLANMASI

YAKINMALAR	OLGU SAYISI	%
VAGİNAL KANAMA	18	62.07
VAGİNAL KANAMA VE VEZİKÜL DÜŞÜRME	4	13.79
FÖTAL HAREKETLERİN OLMAYIŞI	4	13.79
HYPEREMESİS GRAVIDARUM	2	6.90
KRAMP ŞEKLİNDE AĞRI	1	3.45
TOPLAM	29	100.00

Koriokarsinomalı olguların kliniğe ilk başvuru yakınması ise 3 olguda (%50.00) vaginal kanama, 2olguda (%33.33) karında şişliktir.

Koriokarsinoma olgularının kliniğe ilk başvuru yakınmaları Tablo XXI de gösterilmiştir.

TABLO: XXI
KORİOKARSİNOMA OLGULARININ İLK BAŞVURU YAKINMALARINA GÖRE KİYASLANMASI

YAKINMALAR	OLGU SAYISI	%
VAGİNAL KANAMA	3	50
KRAMP ŞEKLİNDE AĞRI	1	16.66
BATINDA DİSTANSİYEN	1	16.66
VAGİNDE KİTLE	1	16.66
TOPLAM	6	100.00

Mole hidatiform olgularının kliniğe yatırılış tanıları 29 olgunun, 9'unda (%31.03) giriş tanısı mole hidatiform iken, 20 olgu (%68.96) başka tanılarla yatırılmıştır. En sık karıştığı durum 12 olguda (%41.37) abortuslar olmuştur. Olguların kliniğe yatırılış tanıları Tablo XXII de gösterilmiştir.

TABLO: XXII
MOLE HİDATİFORM OLGULARININ İLK GİRİŞ TEŞHİSLERİNE GÖRE KİYASLANMASI

İLK GİRİŞ TEŞHİSLERİ	OLGU SAYISI	%
MOLE HİDATİFORM	9	31.03
ABORTUS İMMİNENS	7	24.14
ABORTUS İNSİPIENCE	3	10.34
ABORTUS İNCOMPLETUS	1	3.45
MİSSED ABORTUS	1	3.45
DİSFONKSİYONEL KANAMA	4	13.79
MORT DE FETUS	2	6.90
HİPEREMEZİS GRAVIDARUM	2	6.90
TOPLAM	29	100.00

Koriokarsinoma olgularının 3'ünde (% 50.00) giriş tanısı doğru olarak konurken, 3 olgu (% 50.00) başka tanılarla kliniğe yatırılmıştır.

Koriokarsinoma olgularında ilk giriş tanıları Tablo XXIII de gösterilmiştir.

TABLO: XXIII

KORIOKARSİNOMA OLGULARINDA GİRİŞ TEŞHİSLERİ

GİRİŞ TEŞHİSİ	OLGU SAYISI	%
KORIOKARSİNOMA	3	50
MOLE HİDATİFORM	1	16.66
KARINDA KİTLE	1	16.66
REST PLASENTER	1	16.66
TOPLAM	6	100.00

Mole hidatiform olgularında fizik muayenede uterus büyüklüğünün son adet tarihine göre kıyaslanmasında; uterus 19 olguda büyük (% 65.52), 4 olguda (% 13.79) normal ve 6 olguda da (% 20.69) küçük olarak tesbit edildi.

Olgulardaki uterus büyüklüğünün son adet tarihine göre kıyaslanması Tablo: XXIV'de gösterilmiştir.

TABLO: XXIV

MOLE HİDATİFORM OLGULARINDA UTERUSUN BÜYÜKLÜĞÜNÜN SON ADET TARİHİNE GÖRE KIYASLANMASI

SON ADET TARİHİNE KIYASLA	OLGU SAYISI	%
BÜYÜK	19	65.52
AYINA UYGUN	4	13.79
KÜÇÜK	6	20.69
TOPLAM	29	100.00

Mole hidatiform olgularında son adet tarihine göre gebelik anemnezleri şöyleydi: Olguların 7'si (%24.13) ilk trimestre, 16'sı (%55.17) ikinci trimestre ve 6'sı (%20.68) üçüncü trimestredeydi.

Tablo XXV te mole hidatiform olgularının gebelik haftalarına göre dağılımı gösterilmiştir.

TABLO: XXV

MOLE HİDATİFORM OLGULARINDA TESPİT EDİLEN GEBELİK HAFTALARI

GEBELİK HAFTASI	OLGU SAYISI	%
1 - 4	2	6.89
5 - 8	5	17.25
9 - 12	-	-
13 - 16	4	13.79
17 - 20	2	6.89
21 - 24	10	34.48
25 - 28	3	10.35
29 - 32	2	6.89
32 -	1	3.46
TOPLAM	29	100.00

Klinik bulgular, laboratuvar testleri ve histopatolojik muayene sonuçlarına göre olguların 29'u (%82.85) mole hidatiform, 6'sı (%17.15) koriokarsinoma olmak üzere toplam 35 gestasyonel trofoblastik hastalık teşhis edildi. İnvaziv mole vakası hiç yoktu. Mol hidatiform olgularının 12'sinde (%41.37) bileteral Theca-lutein kisti mevcuttu. Sadece bir koriokarsinoma olgusunda batında asit saptandı.

Koriokarsinoma olgularının 4'ü (%66.66)mole hidatiformu takiben 1'i (%16.67)termdeki gebeliği takiben,1'i (%16.67) abortusu takiben gelişmişti.

Tablo:XXVI da gösterilmiştir.

TABLO: XXVI

KORİOKARSİNOMA OLGULARININ ANTESEDANDA TESPİT EDİLEN BULGULAR

ANTESEDEN	OLGU SAYISI	%
MOLE HİDATİFORMU TAKİBEN	4	66.66
NORMAL GEBELİĞİ TAKİBEN	1	16.67
ABORTUSU TAKİBEN	1	16.67
TOPLAM	6	100,00

Koriokarsinoma olgularının 5'inde metastaz bulguları mevcuttur. Bunların ikisi akciğer, ikisi vagina, bir olguda hem akciğer hemde vagende metastaz varken, bir olguda hiçbir metastatik bulgu saptanmadı, sadece uterusla sınırlıydı.

Metastaz yerleri Tablo:XXVII de gösterilmiştir.

TABLO: XXVII

KORİOKARSİNOMA OLGULARINDA METASTAZ YERLERİ

METASTAZ YERİ	OLGU SAYISI	%
AKCİĞER	2	33.33
VAGİNA	2	33.33
AKCİĞER ve VAGİNA	1	16.67
NON METASTATİK	1	16.67
TOPLAM	6	100.00

Mole hidatiform olgularında tedavi protokolü olarak, intravenöz oksitosin perfüzyonuyla, genel anestezi altında suction küretajı tercih ettik. 2 olguda uterus hacminin oldukça büyük olması nedeniyle histerektomi, 3 olguda hastaların ileri yaşta olmaları nedeniyle histerektomi+bilateral salpingo ooferektomi yapıldı.

Tedavi protokolü Tablo: XXVIII de gösterilmiştir.

TABLO: XXVIII

MOLE HİDATİFORM OLGULARININ SONLANDIRMA YÖNTEMİ.

SONLANDIRMA YÖNTEMİ	OLGU SAYISI	%
VAGİNAL		
SUCTION CURETTAGE	17	58.62
DILATED CURETTAGE	4	13.79
	} 21	} 72.41
ABDOMİNAL		
HİSTEROTOMİ	2	6.9
HİSTEREKTOMİ + BSO	6	20.68
	} 8	} 27.58
TOPLAM	29	100,00

Yöntemlerin uygulanışı sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon olmadı. Bütün olgular aylık kontrollere çağırıldı ve rekürrensler yönünden immünolojik gebelik testleriyle halen kontrolleri devam etmektedir. Yalnız bir olguda vakum küretajdan 3 ay sonra immünolojik gebelik testinin pozitif oluşu nedeniyle revizyonel küretaj yapıldı, beraberinde 5 gün süreyle methatraxate Kg/0.5 mg. verildi. Takibe alınan hasta maalesef kontrollere gelmedi.

Metastaz bulguları olan 5 kariokarsinom olgusu daha ileri tetkik için onkoloji kliniğine sevk edildi. Metastazı olmayan bir olguya ise TAH+BSO yapılarak aylık takip altına alındı.

TARTIŞMA

Gestasyonel Trofoblastik hastalık terimi Mole hidatiform, invaziv mole ve koriokarsinomayı kapsayan bir tümör spektrumu olup, plasentanin sinsityotrofoblastlarından gelişirler.

Bu hastalıkların tedavisinde son 30 yılda belirgin bir başarı elde edilirken, risk faktörleri kesin açıklığa kavuşmamıştır. İnsidansla ilgili çalışmalarda büyük bölgesel farklılıklar göstermekle beraber, (10)bu değişiklikler farklı metodolojik çalışmalardan doğmaktadır.

Mole hidatiform ile ilgili yüksek insidans raporlarının çoğu tek hastahaneden gelmektedir. Kuzey Amerika'da populasyon temelindeki çalışmalarda fazla farklılık görülmemiştir.(11-76).

ABD 'de 8 yıllık sürede, Mole hidatiform insidansı her 100.000 gebelikte 108.4 veya her 923 gebelikte 1 olarak bulunmuştur.

Hospital Dis Charge Survey'in yaptığı bu araştırmada, ABD'de bölgesel olarak Mole hidatiform insidansı ile ilgili harita çıkartılmış, Mantana, Kolarado, Arizona ve Utah'ı kapsayan dağlar bölgesi, Alkansos, Teksas'ı kapsayan Güneybatı merkezde en yüksek insidans bulunurken, Kentucky, Tennessee, Alabama eyaletlerini kapsayan Güneydoğu merkezde en düşük oran bulunmuştur (23).

Latin Amerika'dan gelen populasyon temelindeki çalışmalarda en düşük oran rapor edilmiş olup, oranlar her 1000 gebelik veya doğumda 0,2-1,2 arasında değişmektedir.

Hastahane temelindeki çalışmalarda insidans oranları 0,7-11,6 arasında değişmektedir (19).

Venezuela'da "Consepsion Palacios Maternity Hospital" den yapılan bir yayında Mole hidatiform insidansı her 1088 gebelikte bir, her 903 doğumda bir ve her 894 canlı doğumda bir bulunmuştur (1).

İsrail'de mole hidatiform insidansı 900 doğumda bir, İsveç'te 1958-1965 yılları arasında mole insidansı 1360 gebelikte bir olarak bildirilmiştir (60).

Bu çalışma hastahane temelinde yapılmış olup, genel populasyon insidansını yansıtmaktadır.

Serimizde mole sıklığı her 86 gebelikte bir (insidans her 1000 gebelikte 11.62), her 59 doğumda bir (her 1000 doğumda 16,86)dır.

Koriokarsinoma ile ilgili insidans raporlarıda bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, İsveç'te 41.000 gebelikte bir, İsrail'de 40.000 canlı doğumda bir (43), Singapur'da 4298 doğumda bir (76), bulunmuştur.

Populasyon temelindeki çalışmalarda her 10.000 gebelikte 0,2'iken hastahane temelindeki çalışmalarda her 10.000 gebelikte 0,2-19,1 arasında insidans değişmektedir.

Bizim olgularımızda koriokarsinoma oranı, 415 gebelikte bir (her 1000 gebelikte 2,40), her 286 doğumda bir (her 1000 doğumda 3,49) bulunmuştur. WHO tarafından sunulan mole ve koriokarsinoma olgularının bölgesel insidansı Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir (19).

İnsidansla ilgili veriler incelendiğinde büyük bölgesel farklılıklar ve metodolajik yöntem farklılıklarına rağmen Latin Amerika'da en düşük, Asya ülkelerinde özellikle Tayvan ve Endonezya'da en yüksek oranlar gözlenmektedir.

Çalışmamızda gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı hastahane temelinde yapılmış diğer çalışmalara oranla yüksek bulduk.

Gestasyonel Trofoblastik hastalıklarda yaş önemli bir risk faktör olarak kabul edilmektedir. Mole hidatiformda yaşa özgü insidans oranlarının j şeklinde bir eğri çizdiği gösterilmiştir (19).

13-19 yaş grubunda mole oranı, 20-30 yaş grubuna kıyasla hafif yüksekte, 40 yaş üzerindeki kadınlarda mole oranı çok yüksek bulunmuştur(19,23,60).

Hatta molar gebeliğin Filipinler'da diğer Asya ülkelerine göre daha sık görülmesinde bu memlekette ileri yaşta gebelik oranının daha yüksek oluşunun etkisi olduğu üzerinde durulmuştur.

Üreme çağıının geç dönemindeki kadınlarda mole hidatiform riskinin yüksek olduğu ortaya konmuşsa'da, Dawn sendromundaki kadınlarda olduğu gibi bu yaştaki kadınların fertilitesi düşük olduğundan mole sayısının'da düşük olması beklenir.

Bizim serimizde, Gestasyonel Trofoblastik hastalıkların dağılımı 17-52 yaş arasında değişiyordu. Mole hidatiformda, en genç hasta 17, en yaşlısı 48 olup, ortalama yaş 30'du. Mole insidansı 20 ile 30 yaş arasında pik yapıyordu (% 41.37).

20 yaşın altında 3, 40 yaşın üzerinde 7 mole olgusu olmakla birlikte, çalışmamızda, diğer bazı araştırmacıların sonuçlarına uygun olarak, molar gebeliğin üreme çağındaki ve özellikle genç kadınların hastalığı olduğu sonucu çıkmaktadır (1,43).

Koriokarsinoma da ileri yaş önemli bir risk faktör olarak belirlenmektedir. Bazı araştırmacılar koriokarsinoma riskinin 13-19 yaşındakilerde, 20-30 yaşındakilere göre hafif yüksek olduğunu belirtmişlerse'de (76), diğerleri 13-19 yaş grubunda en düşük oran olduğunu kaydettiler. Fakat koriokarsinoma görülme oranının 40 yaşından sonra çok yüksek olduğu rapor edilmiştir (43,60,76)

Serimizde koriokarsinoma olgularında, ortalama yaş 40 olup, görülme sıklığı 40 ile 52 yaş arasında değişiyordu. Yalnız bir olgu 25 yaşında idi. Bizim sonuçlarımız literatüre uygun olarak artan yaşla birlikte koriokarsinoma riskinin arttığını gösterdi (43,60,76).

Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı, gebelik ve doğum sayısı arasındaki ilişki konusunda, literatürde değişik görüşler vardır. Mole hidatiformda, gebelik ve yaş bağlantılı olarak çalışıldığından genellikle birlikte değerlendirilmiştir. Fakat mole oranının gebelik sayısı arttıkça artması beklenir. Gebelik ve yaşın birlikte değerlendirildiği bir çalışmada; gebelik sayısı fazla genç yaş grubundaki kadınlarda mole oranının artma eğiliminde olduğu görülmüştür (88).

İsrail'den gelen bir rapor; mole insidansı üzerinde gebeliğin önemli bir etkisi olmadığı görüşünü desteklerken (43). Kuzey İtalya'da yapılan bir çalışmada; gestasyonel trofoblastik hastalık riski ve üretkenlik durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiş; spontan düşük sayısı riskinden arttığı gözlenmiştir (56).

Parite ve Spontan düşük öyküsünün, kombine etkisi gözönüne alındığında; gestasyonel trofoblastik riskini etkileyen majör faktörün termdeki gebeliklerin sayısının bir veya daha fazla olması şeklinde tesbit edilmiştir

Baltimore metropoliten bölgesinde yaptığı bir çalışmada, en az bir tane termdeki gebelik veya bir canlı çocuk doğurmanın hastalığa karşı önemli bir koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (46). Mole hidatiform primigravıdalar arasında daha sık (1,88). koriookarsinoma olgularının ise grandmultiparlarda daha fazla olduğu yolunda görüşler vardır (76).

Serimizde mole hidatiform olgularının 23'ü (%79,31) doğum yapmış, 13'ünün (% 44,82) grandmultipar oluşu, koriookarsinoma olgularının tümünün multipar, % 50'sinin grandmultipar oluşu, multiparite ile gestasyonel trofoblastik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda ; risk faktarler olarak yaş, gebelik, Asya kökenli olmak, sosyo-ekonomik durum, molnutrisyon, viral enfeksiyonlar, parazit enfeksiyonları (Hydotoxi Lualba) (38). ABO kan grupları, akraba evlilikleri ve eşlerin human lökosit antijen uyumluluğu ileri sürülmüştür. Bu konudaki çalışmalarda kesin kanıt elde edilememiştir (46).

Çeşitli etnik gruplar arasında mole hidatiform insidansında büyük farklılıklar kaydedilmiştir. ABD'de 1970-1977 yıllarında; mole oranının beyaz kadınlarda, siyah kadınlara göre 2 kat fazla olduğu saptanırken (23). Yen ve Mac siyahların beyazlardan daha yüksek insidansa sahip olduğunu, Westerhaut ise bunun tamamen aksini savunmuştur. 1963-1965 yıllarında Singapurda yapılan bir çalışmada (76). aşağı Avrasya'lı kadınlarda mole hidatiform insidansının, Çin Malezya ve Hint kadınlarının 2 katı olduğu, İsrailde 1955-1965 yıllarında yapılan bir çalışmada; 45 yaş ve üstündeki Avrupa'da doğan zenci kadınlarda, mole insidansının aynı yaştaki Asya, Afkira ve İsrail 'de doğan zenci kadınlardan çok yüksek olduğu gösterilmiştir (43).

Aynı şekilde koriookarsinomunda çeşikli etnik gruplar arasında insidansının farklı olduğu rapor edilmiştir.

Singapur'da 1960-1970'de Malezya'lı kadınlarda en yüksek oran Hintli kadınlarda en düşük oran kaydedildi.

Ülkemizde gestasyonel trofoblastik hastalıkların coğrafi dağılım haritası çıkarılmadığı ve etnik gruplara yönelik bir araştırma yapılmadığı için risk faktörünün bu hastalıkta bir risk oluşturup oluşturmadığı şüphelidir. Yalnız Diyarbakır ve çevresindeki hastahanelerde gestasyonel trofoblastik hastalıkları diğer bölge hastahanelerine göre daha sık rastlandığı bilinmektedir.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda dietin risk faktör olabileceği yolunda görüşler var olmakla birlikte, bu hipotez geniş olarak tartışılmış ve destekleyici kanıtların yetersiz olduğu kanısına varılmıştır.

Kuzey Amerika dışında doğan Moler gebelikli kadınlarda, karotenin prekürsörü olan A vitamininden yoksun diyetle beslenenlerde araştırma yapılmış ve ek olarak karoten alımının artmasıyla moler gebelik riskinin azalması arasında belirgin bir etki bulunmuştur.

Beslenme yetersizliği olan moler gebelikli kadınlarda diğer beslenme bozukluklarının da olduğu belirtilmiştir (8).

Kuzey İtalya'da yapılan bir çalışmada diet faktörü ve gestasyonel trofoblastik hastalık riski araştırılmış., kontrol grubu kullanılarak yapılan çalışmada, gestasyonel trofoblastik hastalığı olanların vitamin A ve hayvan proteinlerini kapsayan diyetten fakir gıda aldığı belirlenmiştir.

B karoten alımının artışıyla, hastalığını riski de azalmaktaydı(55). Endonezya'da yapılan bir ön çalışmanın sonucunda çevresel faktörlerin gestasyonel trofoblastik hastalık riskini etkilediği ileri sürülmüş, Japonya, Tayvan, Kore, Filipinler ve Endonezya gibi ülkelerde insidans yüksekten, iyi bir yaşam standartlarına sahip batı ülkelerinde insidansın düşük olduğu belirtilmiştir. Bu sosyo-ekonomik risk faktörünün, dolayısıyla diet faktörünün etkisini güçlendirmektedir.

Bölgemizin yüksek yaşam standartlarına sahip olmadığı, yetersiz ve dengesiz beslenmenin yaygın oluşu gözönüne alındığında gestasyonel trofoblastik hastalık oranının yüksek olması doğaldır.

Gestasyonel Trofoblastik hastalıklarda risk faktör olarak genetiğin üzerinde durulmuş ve bu konuda çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Mole hidatiform; her biri değişik etyolojiye bağlı en az iki ayrı tiptir. Birinci tip komple mole veya klasik mole denen şekil, iki genetik hata sonucu oluşmaktadır.

1. Babadan gelen hoploid bir kromozomdan ziyade diploid bir kromozomun varlığı veya

2. Anneden bir kromozom katkısının olmaması.

Komplet mole genetik olarak yalnızca babadan gelen nücleer DNA ve anneden gelen mitokondrial DNA içerir. Bu da matür, fakat nucleusu olmayan bir yumurtanın fertilizasyonu ile olur. Sonuçta 44+XX veya 44+XY genetik yapısında komplet mole ortaya çıkar(19).

İkinci tip olan parsiyel moller ise genelde triploid yapıdadır. Parsiyel mollerde anneden katkı olup, triploidi 66+XXY veya 66+XXX şeklindedir. Bununla birlikte diploid karyotipli parsiyel molede gösterilmiştir (15,75).

Parsiyel ve komplet mole hidatiform dağılımı yayınlanan çalışmalarda oldukça değişkendir. Komplet mole hidatiform oranı tüm mollerin %30.97 si arasında değişir(19).

Normal diploid karyotipli parsiyel molün malign sekel potansiyelinin güçlü olduğu yolunda veriler sunulmuştur (15,75).

Mole hidatiformun kromozom temelini aydınlatılması koriokarsinoma içinde küçük bir ışık yakmıştır. Mole hidatiformun iki ayrı tipi keşfedildikten sonra araştırmacılar malign trofoblastik hastalıkların komplet mole orijin aldığını saptamışlardır. Bununla birlikte diploid kromozom yapısına sahip parsiyel molün de malign potansiyelinin güçlü olduğu şeklindeki veriler sitogenetik araştırmaların daha detaylı olarak sürdürülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bizim serimizde 29 mole hidatiform olgusunun, 1'i parsiyel mole, olup, tüm mollerin %3.4'ünü oluşturmaktaydı. Olgularda sito genetik araştırmaların yapılamaması etyolojiye yönelik çabalarda büyük bir eksiklik-tir. Etyolojide histokompalite antijenleri üzerinde durulmuştur. Bir kaç çalışmada mollü kadınlar arasında ABO ve Rh antijenlerin dağılımı araştırılmıştır. ABO kan grupları arasında beklenmedik bir dağılım bulunmamıştır. Japonya'da mole hidatiformlu kadınların arasında, Rh tipinin dağılımıyla ilgili bir araştırmada Rh (-) insidans, genel popülasyondan belirgin olarak düşük bulundu(19).

Bizim olgularımızda Rh uygunsuzluğunun bulunmaması bu veriyi destekler niteliktedir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklı hastalarda ve kontrol grubunda yapılan çalışmada lenfosit, T₈ ve yardımcı T hücre sayısına (T₄), supressör sitotoksik T (T) hücre sayısına bakılmıştır. Keza

gestasyonel trofoblastik hastalıklı hastalarda ve kontrol grubunda naturel killer (tabi öldürücü) aktivitesine bakılmıştır (1).

Kontrol grubuna oranla riskli gestasyonel trofoblastik hastalıklı hastalarda yardımcı T hücre, supressör sitotoksik T hücre oranında anlamlı düşme bulunmuştur.

8 hücre sayısında ve naturel killer hücre aktivitesinde önemli bir değişiklik saptanamamıştır (28).

Normal insan erken dönem plasentasında iki tip trofoblastik hücre bulunmakta ve bunlardan villöz trofoblastlar hem Class I, hem de Class II majör histokompatibilite antijenlerini içermezken, ekstra villöz trofoblast Class II histokompatibilite antijenlerini içermektedir.

Mole hidatiformda yapılan bir araştırmada molar dokunun antijenleri normal birinci trimestre insan plasentası ile benzerlik gösterirken (5, 69), koriokarsinomda yapılan bir çalışma majör histokompatibilite kompleks antijenlerinin olmadığını gösterdi (85).

Şu andaki verilerde kan antijenlerinin mole gelişiminde etkileri olduğu konusunda kesinlik yoktur.

Koriokarsinoma olgularının çoğu anormal gebelikleri izlemektedir. 1960 yılından beri yayınlanan raporlarda mole hidatiformun öncülük ettiği koriokarsinoma vakalarının oranı %29-83 arasında değişmektedir (19).

Mole 'yi takiben koriokarsinoma vakalarının gelişmesinin yüksek oranda oluşu, koriokarsinom için mole hidatiformun güçlü bir risk faktör olduğuna işaret eder. Gestasyonel koriokarsinom; mole hidatiformu (%50), spontan düşüğü (%30) veya normal gebeliği (%20) izleyebilir (52).

Normal bir gebeliği takiben koriokarsinom gelişmesi, mole hidatiform geçirenlere oranla 1000 kez daha düşük bir risktir.

1,2 ve 3 veya daha fazla fetal kaybı olan kadınlarda koriokarsinoma riski canlı doğumla sonlanan gebelik tanımlayan kadınlara oranla 21, 32 34 kat fazladır (19). Singapur'da yapılan bir çalışmada; koriokarsinoma %82.8 mole hidatiformu takiben, %9 abortusu, % 5.8 normal gebeliği, %1.6 ektopik gebeliği takiben gelişirken (76), İsveç'den gelen raporlarda koriokarsinoma olguları %42 mole hidatiformu, %21 düşüğü ve %37 termdeki veya terme yakın bir gebeliği takiben gelişmişti (60).

Termdeki gebeliği takiben gelişen koriokarsinoma oranı en yüksek olarak İsveç'te bildirilmiştir.

Bizim serimizde koriokarsinom riski literatüre uygunluk göstermiş, % 66,6 mole hidatiformu, % 16,6 termdeki gebeliği, ve % 16,6 abortusu takiben gelişmiştir (43,47,60,76).

Gestasyonel trofoblastik hastalık çoğunlukta ilk veya ikinci trimestre'nin döneminde vaginal kanama ve uterus kramplarıyla kendini gösterir. Gebeliğin erken dönemlerinde molar gebeliği, normal gebelikten ayırt edici klinik özellikler genellikle yoktur. Sıklıkla erken abortus oluşur, düşük oluşmamışsa uterus büyüklüğü tahmin edilen gebelik yaşından büyük bulunur. Literatüre göre böyle hastaların yaklaşık % 46'sında uterus büyüklüğü beklenen gebelik süresinden fazla, diğerlerinde uterus ya normal (% 16) ya da daha küçüktür (%38) (65).

Serimizde mole hidatiform grubunda giriş yakınmasını % 62 oranla vaginal kanama oluştururken, % 65,5 olguda uterus gebelik ayından büyük bulunmuştur. Mole olgularının kliniğe girişte en sık karıştığı hastalık % 41 olguda abortuslar olup, hastaların büyük çoğunluğu (% 55) ikinci trimestrede kliniğe başvurmuştu.

Curry ve arkadaşları mole hidatiformlu kadınların % 20'sinde Theca Lutein kistlerinin bulunduğunu ifade etmişlerdir (52).

Theca Lutein kistlerinin başlıca özellikleri gerçek neoplazm olmayıp, HCG'nin anormal yüksek düzeylerine over dokusunun abartılmış cevabını simgelemektedir.

Tedaviden sonra HCG düzeyinin düşmesiyle theca-lutein kistleri'de kendiliğinden geriler.

Serimizde bimanuel muayene ve ultrasonografik tetkikle olguların % 41'inde bilateral theca-Lutein kisti saptandı.

Çalışmamızdaki koriokarsinoma olgularının %66 sı vaginal kanama yakınmasıyla kliniğe başvurmuş olup, 5 olguda metastatik bulgular saptanmıştır. Literatürlere uygun olarak en sık Akciğer ve vagen metasitozları görüldü (76).

Tedavi yöntemi olarak mol grubunda vaginal yoldan sonlandırmayı tercih ettik. Koriokarsinoma olgularında ise metasitoz saptanan 5 olguya, methotroxate verilerek (5 gün süreyle 15 mg/gün) ileri tetkik ve tedavi için onkoloji kliniği olan bir merkeze sevk edilirken; metasitazı olmayan 1 olguda total abdominal Histerektomi+BSO uygulandı. Hastalar hastahane de kaldıkları sürece günlük immünolojik gebelik testi yöntemleriyle izlendi.

Daha sonra aylık kontrollere çağırıldı. Histerektomi uygulanmayan molelgularının bir sene gebe kalmasına izin verilmedi.

SONUÇ

Sonuç olarak bölgemizde Gestasyonel Trofoblastik hastalıkların insidansının yüksek olduğu ve etyolojisi kesin belli olmamakla birlikte yaş, parite, sosyo-ekonomik durum, diet ve geçirilmiş mol öyküsünün risk faktörler olarak belirlediği gözlenmiştir.

1986-1987 yılları ve 1988 yılının ilk 4 ayında, toplam 28 aylık sürede kliniğimize yatırılan 2495 gebe arasında 29 mole hidatiform ve 6 koriokarsinom vakası olmak üzere toplam 35 gestasyonel trofoblastik hastalık olgusu saptanmıştır. Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı her 1000 gebede 14.02 oranında bulunmuştur. Mole hidatiform olgularının sıklığı her 86 gebelikte bir (% 11,62) her 59 doğumda bir (% 16.86) iken, koriokarsinom olguları her 415 gebelikte bir (% 2.40) ve her 286 doğumda bir (% 3.49) idi.

Bölgemizde etyolojide rol oynayan faktörler şu şekilde tesbit edildi.

Çalışmamızda mole hidatiformun en sık 20 ile 30 yaş grubunda görüldüğünü saptadık. Bu yaş grubu doğurganlığın en fazla olduğu devredir.

Koriokarsinom olguları ise en sıklıkla 40 ile 52 yaşlar arasında görülmüştür.

Bu vakaların hepsinde 5'den fazla doğum yapmış grandmultipar olması dikkat çekicidir.

Trofoblastik hastalık insidansının yüksek bulunuşu bölgemizde sosyo-ekonomik koşulların batıya göre daha düşük olmasına, kırsal kesimdeki halkımızın yeterli protein almamasına bağlamaktayız.

İnsidansın yüksekliğinin önemli bir nedeni de bölgemizde erken gebeliklerde tıbbi kontrollerin yetersiz olmasına ve halkımızın semptomlar ortaya çıkmadan hastahanelere başvurmamasına bağladık. Zamanında tedavi edilmedikleri takdirde bu olgularda önemli komplikasyonların görüldüğü tesbit edildi. Bu konu üzerinde bölge hekimlerinde dikkatle durması gerekmektedir.

Her gebe kadının hekim kontrolü altında bulundurulması, antenatal kontrollerinin zamanında ve titizlikle yapılması, doğum ve düşüklerden sonra ortaya çıkan komplikasyonların, torofoblastik hastalıklar yönünden tetkikleri, hastalıkların erken teşhis ve prognozu bakımından son derece önem taşıyacağı sonucuna varıldı.

Ö Z E T

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1986-1987 yılları ve 1988 yılının ilk 4 ayında toplam 28 aylık sürede kliniğimize yatırılan 2495 gebe arasında 29 mole hidatiform ve 6 koriokarsinom olgusu insidans ve risk faktörleri açısından incelendi. Her 59 doğumda bir (%16,86) mole hidatiform olgusu ve her 286 doğumda bir (% 3.49) koriokarsinom vakası tesbit edilirken olguların anamenez, yaş, doğum sayısı, semptomlar, ön tanı, fizik muayene bulguları ve tedavi protokollerine göre gruplandırılıp incelenerek bulgular literatür verileriyle karşılaştırıldı.

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların sıklıkla; sosyo-ekonomik koşulları düşük, kırsal kesimdeki, doğum kontrolü uygulamayan, çok doğum yapmış kadınlarda görüldüğü tesbit edildi.

Gebelik kontrollerinin titizlikle yapılmasının hastalığın erken teşhis ve tedavisinde büyük rol oynadığı saptandı.

L İ T E R A T Ü R

1. Agüero Oscar, M.D., Kizer Saul, M.D., Pinedo Gustavo, M.D.,:Hydatidiform mole in Concepcion Palacios Maternity Hospital (Am.J.Obstet Gynecol Aug. 15, 1973, vol. 116, No.8, 1117-20)
2. Bardawil WA, and toy BL,: Natural History of Choriocarcinoma.Problems of immunity and spontaneous regression. (Acta Endocr. 56: 142, 1959)
3. Bardawil WA, Hertig AT and Velardo JT: regressiyon of trophoblast hydatidiform mole, case of unusual features, possible metastasis review of literatüre (Obstet Gynecol 10:614, 1957)
4. Barter James F., M.D., Soong Seng Jaw, Ph.D., Hatch Kenneth D., M.D., Orr James W., M.D., Partridge Edward C., M.D., Austin J. Maxwell, Jr., M.D., and Shingleton Hung M., M.D., :Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease with oral methotraxate (Am.J. Obstet Gynecol 1987; 157: 1116-8)
5. Berkowitz Ross S., M.D., Anderson Deborah J., Ph.D., Hunter Nancy J., M.D., and Goldstein Donald Peter, M.D.,:Distribution of Major histocompatibility (HLA) antigens in chorionic villi of molar pregnancy (Am.J.Obstet Gynecol May 15, 1983, Vol.146 No.2, 221-222)
6. Berkowitz Ross S., M.D., Mostoufizadeh G.H., M.D., Kabawat E. Salim, M.D., Goldstein Donald P., M.D., Driscoll G. Shirley, M.D.,Immunopathologic study of the implantation site in molar pregnancy (AM.J.OBSTET. =GYNECOL. 144:925,1982)
7. Berkowitz Ross S., M.D., Umpierre Sharee A., M.D., Johnson Peter M., Ph.D., McIntyre, Ph.D., and Anderson Deborah J., Ph.D.,Expression of trophoblast-leukocyte common antigens and placental type alkaline phosphatase in complete molar pregnancy (AM.J.OBSTET.GYNECOL. 1986, 155: 443-6)

8. Berkowitz Ross S., M.D., Cramer Daniel W., M.D., Sc.D., Bernstein Marilyn R., B.F.A., Cassells Sally, B.S., Driscoll Shirley G., M.D., Goldstein Donald P., M.D., Risk Factors for complete molar pregnancy from a case control study (AM.J.OBSTET. GYNECOL. 1985;152:1016-20)
9. Berkowitz Ross S., M.D., Dubey Devendra P., Ph.D., Goldstein Donald P., M.D., and Anderson Deborah J., Ph.D., Localization of transferrin receptor in the chorionic villi of complete molar pregnancy (AM.J. OBSTET. GYNECOL. 1985;151: 128-9)
10. Bracken, B.M., Brinton, L.A., Hayashi, K. Epidemiology of Hydatidiform Mole and Choriocarcinoma, (Epidermal Review. 1984; 6:52-75)
11. Brisson, J., Fabia, J. Incidence de la mole hydatidiforme des trophoblastiques malignes dans le nord Quebec, 1969-1973, Union Med. Can. 1976; 105:1238
12. Borek Ernest, Sharma Opendra K., and Brewer John I. Urinary Nucleic acid breakdown products as markers for trophoblastic diseases (Am.J. OBSTET. GYNECOL. 146: 906, 1983)
13. Bulmer Judith N., Billington W.D., and Johnson P.M. Immunohistologic identification of trophoblast populations in early human pregnancy with the use of monoclonal antibodies (Am. J. Obstet Gynecol 148: 19, 1984)
14. Bure GE-Hertig AT, Mc Kay DG, and Adams EC: Histochemical aspects of hydatidiform mole and choriocarcinoma. (Obstet Gynecol 9:156, 1962)
15. Davis John R., M.D., Kerrigan Daniel P., M.D., Way Dennis L., B.S. and Weiner Sheldon A., M.D., Partial hydatidiform moles: Deoxyribonucleic acid content and course (Am. J. Obstet Gynecol 1987; 157:969-73).
16. Davis John, R., M.D., Surwit EARly A., M.D., Garay Jose Berada, M.D., and Fortier Kenneth J., M.D. Sex assignment in gestational trophoblastic neoplasia (Am. J. Obstet Gynecol 148:722, 1984)
17. Francis Y. W. WJ. MB, BS, Recurrent Hydatidiform mole, A case report of nine consecutive molar pregnancies (Obstet and Gynecol Vol. 41, No. 2 Feb. 1973 200-204).
18. Goldberg Gary L., MBCHB, MRCOG, Von Denzil A., MBCHB, MRCOG, Bloch Basil, M.Med (O and G), FRCOG, and Levin Wilfred, MBCHB, FFRAD (T) S.A. Gestational Trophoblastic Disease: The Significance of Vaginal metastasis (Gynecologic Oncology 24, 155-161 1986) .
19. Grimes David A., M.D., Epidemiology of gestational trophoblastic disease (Am.J. Obstet Gynecol 1984; 150:309-18)

20. Haggins Kirk A., M.D., Schawartz Maurice B., M.D., F.A.C.O.G. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with methotrexate (Fertility and Sterility Vol. 45, No 3 March 1986 427-428)
21. Hamilton Phillip R., M.D., and Broekhuizen Fredrik F., M.D., Acute intermittent porphyria and hydatid mole: etiology of hyperthyroidism (Am.J. Obstet Gynecol May 15, 1984 Vol. 149 No. 2 226-227)
22. Han Tjwan Poen, M.D., Moeljono Djojopranoto, M.D., The possible etiologic factor of hydatidiform mole and choriocarcinoma. (Am.J. Obstet Gynecol 510-13 June 15, 1965).
23. Hayashi Kenji, Bracken Micheal B., Freeman Daniel H.JR., and Hellenbrand Karen Hydatidiform Mole in the United States (1970-1977) A Statistical and Theoretical Analysis (Am. J. of Epidemiology 1982 Vol. 115, No. 1 67-77)
24. Hazel Gore, M.B, and Arthur T., Hertig M.D., :Problems in the histologic interpretation of the trophoblast (Clin. Obstet Gynecol, 10: 2 1967)
25. Hertig AT: The evolution of a research program (Am. J.Obstet Gynecol 76: 252, 1958)
26. Hertig AT, and Sheldon WH: Hydatidiform mole, a pathological clinical correlation of 2000 cases (Am.J. Obstet Gynecol 53: 1, 1947)
27. Honore Louis H., M.B., Recurrent Partial Hydatidiform Mole: Report of a case (Am.J,Obstet Gynecol. 1987 ; 156:922-4)
28. Ho pak-Chung, M.B., Lawton John W.M., M.D., Wong Ling-Chui, M.B., and Ma Ho-Kei, M.B., T-cell subsets and natural killer cell activity in patients with gestational trophoblastic neoplasia (Am.J. Obstet Gynecol 1986; 155: 330-4)
29. Imamura Sadoomi, M.D., Imamichi Setsue, M.D., Yamabe Tooru, M.D., and IshiguroMasatsune, Ph.D. Charecterization and comparisdrf of two forms of human chorionic gonadotropin from hydatidiform moles with low and high immunoreactivity, (Am.J.Obstet Gynecol 1985; 151: 136-41)
30. Kabawat Salim E., M.D., Mostoufi-Zadeh Mahpareh, M.D., Berkowitz Ross S., M.D., Driscoll Shirley G., M.D., Goldstein Donald P., M.D., and Bhan Atul K., M.D., Implantation site in Complete molar pregnancy: A study of immunologically compenent calls with monoclonal antibodies. (Am.J. Obstet Gynecol 1985; 152: 97-9)

31. Kashimura Yoshiko, M.D., Kashimura Masamichi, M.D., Sugimuri Hajime M.D., Tsukamoto Naoki, M.D., Matsuyama Toshitaka, M.D., Matsukuma Keita, M.D., Kamura Toshiharu, M.D., Saito Toshiaki, M.D., Kawano Hideaki, M.D., Nose Reiko, M.D., Nose Yoshiaki, M.D., Nakano Mito, M.D., Taki Ichiro, M.D., Prophylactic Chemotherapy for Hydatidiform Mole (Cancer 58: 624-629, 1986)
32. Khazaeli M.B., Ph.D., Hedayat M.M., M.D., Hatch K.D., M.D., To A.C., Ph.D., Soong S.J., Ph.D., Shingleton H.M., M.D., Boots L.R., Ph.D.A. F Lo Buglio, M.D., Radioimmunoassay of free Beta subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic test for persistent trophoblastic disease in molar pregnancy (Am.J. Obstet Gynecol 1986; 155:320-4)
33. Khorn Ernest I., M.D., Criteria toward the definition of nonmetastatic gestational trophoblastic disease after hydatidiform mole. (Am.J.Obstet Gynecol, 142: 416, 1982)
34. Kim Doo Sang, M.D., Moon Hyung, M.D., Kim Kyung Tai, M.D., Moon Young Jin, M.D., Hwang Youn Yeung, M.D., Effects of prophylactic Chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with complete Hydatidiform Mole (Obstet Gynecol Vol. 67 No. 5 May 1986; 690-694) .
34. Khorn E. I., M.A., Chir M., F.R.C.S., M.R.O.G., Resident Assistant Obstetrik Surgeon and Blackwell R.J., B. Sc. Physicist University College hospital, London Mol Hidatidiformun Ultrasonic B-scan ile teghisi.
36. Lawler Sylvia D., M.D., M.R.C.P. , F.R.C. PATH., Klouda P.T. Prom Biol., Bagshawe K.D., M.D., F.R.C.P. London, England. Immunogenecity of molar pregnancies in the HL-A System (Am. J.Obstet Gynecol Vol.120, No.7, Dec. 1, 1974 857-861)
37. L.C. Wong, MB.BS., Y.C. Choo MB, BS, and H.K. MA, MB, BS. Hepatic Metastases in gestational Trophoblastic Disease (Obtet Gynecol. Vol. 67, No.1 Jan. 1986 108-111)
38. Lueck Judith, Brewer John I.M.D., Ph.D., Aladjem Silvio, M.D., Novotny Marilyn, M.S., Observation of an organism found in patients with gestational trophoblastic disease and in patients with toxemia of pregnancy (Am. J. Obstet Gynecol 145: 15, 1983)
39. Lurain John R., M.D., Brewer John I., M.D., Ph.D., Torok Elizabeth E., Ph.D., Halpern Bernard Ph.D., Natural History of Hydatidiform Mole after primary evacuation (Am.J.Obstet Gynecol 145: 591 1983)

40. Lurain John R., M.D., Sand Peter K., M.D., Carson Sandra A., M.D., Brewer John I., M.D., Ph.D., Pregnancy outcome subsequent to consecutive hydatidiform moles (April 15, 1982 Am. J.Obstet Gynecol 1060-61)
41. Lurain John R., M.D., Brewer John I., M.D., Ph.D., Mazur Micheal T., M.D., Torok Elizabeth E., Ph.D. Fatal gestational trophoblastic disease : An analysis of treatment failures (Am. J.Obstet Gynecol 144: 391, 1982)
42. Matalon Meir, M.D., Modan Baruch, M.D., Tel Hashomer, Epidemiologic aspects af hydatidiform mole in Israel (Am. J.Obstet Gynecol Jan. 1 1972, Vol. 112, No.1 107-112)
43. Matalon Meir, M.D., Paz Batia, B.Sc., Modan Micheala, M.Sc., Modan Baruch, M.D., Tel Hashomer, Israel Malignant Trophoblastic disorders, Epidemiologic aspects and relationship to hydatidiform mole (Am.J., Obstet Gynecol Jan 1. 1972, Vol. 112. No.1 101-106)
44. Mc Corrison Colin C., M.D., Racial incidence of hydatidiform mole, A study in a contained polyracial community. (Am. J.Obstet Gynecol June 1, 1968, Vol. 101. No.3, 377-382)
45. Mc Kay, DG, Roby CC, Hertig AT and Richardson MV: Studies of the function of early human trophoblast 1. Observations on the Chemical compositions of the fluid of hydatidiform moles. (Am.J. Obstet Gynecol 69: 722, 1955)
46. Messerli Marti L., Ph.D. Lillienfeld Abraham M., M.D., Parmley Tim, M.D., Woodruff Donald J., M.D., Rosenshein Neil B., M.D., Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia (Am.J.Obstet Gynecol 1985; 153: 294-300)
47. Mogensen Bent., Invasive mole and gestational choriocarcinoma in Denmark, 1940-1969 Biological and Clinical Aspects (Acta Obstet Gynecol Scand 52: 211-220, 1973)
48. Morrow Paul, M.D., Makamura Robert, Ph.D., Schlaerth John, M.D., Gaddis Otis, Jr., and Eddy Gary, M.D., The influence of oral contraceptives on the postmolar human chorionic gonadotropin regression curve (Am. J. Obstet Gynecol 1985; 906-14)
49. Nakano R, Sasaki K, Yamato M, Hata H.: Trophoblastic disease analysis of 342 patients (Gynecol Obstet invest 11:237, 1980)

50. Nisbet Andrew D., Bremner Roy D., Horne Charles H., Brooker Doris, Twiggs Leo B., Okagaki Takashi, Placental protein 5 in gestational trophoblastic disease: Localization and circulating levels (Am.J. Obstet Gynecol 144: 396, 1982)
51. Novak ER and Woodruff JD: Gynecologic and Obstetrics Pathology Saunders Company 1967 Ed. 6 Philadelphia.
52. Novak Er, Jones HW, Jones GS: Gestational Trophoblastic Disease In Novak's Textbook of Gynecology 9. Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore. 1972-P.808
53. Olive M.D., Lurain John R. M.D., and Brewer John I., M.D., Ph.D. Choriocarcinoma associated with term gestation (Am. J. Obstet Gynecology 148: 711, 1984)
54. Page EW: The relation between hydatidiform moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. (Am J. Obstet Gynecology 37: 291, 1939)
55. Parazzini Fabio, M.D., La Vecchia Carlo, M.D., Pampallona Sandro B. Sc.Dip.Stat. and the risk of gestational trophoblastic disease. (Am. J. Obstet Gynecol, 1985; 152:866-70)
56. Parazzini Fabio, La Vecchia Carlo, Francschi Silvia, Mangili Giorgia Familial trophoblastic disease: Case report (Am.J. Obstet Gynecol 149: 382, 1984)
57. Parazzini Fabio, M.D., Vecchia Carlo La, Mangili Giorgia, M.D., Caminiti Caterina, Sc.D., Negri Eva, Sc.D., Cecchetti Gabriela, M.D., and Fasoli Monica, M.D., Dietary factors and risk of trophoblastic disease (Am.J. Obstet Gynecol 1988, 158: 93-100)
58. Par MME Phillippe J. Ritter J. Kerisit JM, Dehalleux D, Brettes et R. Gauder; La mole microscopique hydatidiform existe-t-elle Bull, Fed. Soc. Gyn. et Obstet Fome 20, 1968
59. Pattillo R.A., Khazaeli M.B., Ruckert A.C.F., Hussa R.O., Collier B. D., Beirwaltes W., and Mattingly R.F., Choriocarcinoma: Blocking factor and monoclonal antibody iodine 131 imaging.
60. Ringert N. Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden 1958-1965 (Acta Obstet Gynecol Scand 49:195-203, 1970)
61. Rutanen Eeva-Marja, M.D., Espoo Finland, Bohn Hans Ph.D., Seppala Markku, M.D., Radioimmunoessay of placental protein 12: Levels in

- amniotic fluid, cord blood, and serum of healthy adults, pregnant women, and patients with trophoblastic disease (Am.J.Obstet Gynecol 144:460, 1982)
62. Rotmensch J., M.D., Rosenshein N., M.D., Donehower R., M.D., Dillon M., M.D., and Villar J., M.D., Plasma methotrexate levels in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated by two methotrexate regimens (Am. J. Obstet Gynecol 148: 730, 1984)
 63. Sand Peter K., M.D., Stubblefield Patricia A., Ph.D., Ory Steven J., M.D., Methotrexate inhibition of nromla trophoblast invitro (Am.J.Obstet Gynecol 1986: 155; 324-9)
 64. Sauvage Jaques P., M.D., Crane James P., M.D., Kopta Mazie M., Ultra-sonla Mol Hidatidiformun Teşhisi.
 65. Sciarra, Charles B. Hammond, John L. Lewis, Jr, and David G. Mutch Vol. 4, Chap 48 Gestational Trophoblastic Neoplasms
 66. Shlome Mor- Joseph, M.D., Shaul O. Anteby, M.D., Menachem Granat, M.D., Amnon Brzezinsky, M.D., and samuel Evron, M.D., Recurrent molar pregnancies associated with clomiphene citrat and human gona dotropins (Am.J.Obstet Gynecol 1985; 151: 1085-6)
 67. Smith Ellen Blair, M.D., Szulman A.E., M.B., Ch.B., Hinshaw Wanda, M. S., Tyrey Lee, Ph.D., Surti Urvashi, Ph.D., and Hammod Charles B., M.D., Durham, North Carolina and Pittsburg, Pennsylvania Human Chori-onic Gonadotropin Levels in Complete and in nonmolar abortuses (Am.J. obstet Gylecol 149: 129, 1984)
 68. Smith Ellen Blair, M.D., Weed John L., D.D., Tyrey Lee, Ph.D., Hammod Charles B., M.D., Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: Results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid (Am.J.Obstet Gynecol 144: 88, 1982)
 69. Stanhope C. Robert, M.D., Stuart Gavin C.E., M.D., Curtis Keith L., M.D., Division of Gynecologic Oncology Wayne State University Detroit, Michigan. Primary ovarian hydatidiform mole: Reiew of the literature and report of a case (April 5. 19 Am.J.Obstet Gynecol Vol. 145 No.7 886-888)
 70. Sunderland C.A. Ph.D., Redman C.W.G., M.B., Ch.B., and Stirrant G.M. M.D., Charecterization and localization of HLA antigens on hydatidi-form mole (Am.J.Obstet Gynecol 1985; 151:1085-6)

71. Sung Hung-Chae, Wu Pao-Chen, Hu mao-Hua, Su Hsueh-Tseng, :Roentgene-logic manifestations of pulmonary metastasis in choric carcinoma and invasive mole (Am. J.Obstet And Gynecol 142:89, 1982)
72. Surti U., PHD., Szulman A.E., M.B., CH.B., O'Brien S., PHD Pittsburgh, Pennsylvania, and Fredrick, Mryland. Disgermic origin and clinical outcome of three complete hydatidiform moles with 46 karyotype (Am.J. Obstet Gynecol 144:84, 1982)
73. Taylor SMD: Essentials of Gynecology Lea Febiger, ed 4. Philadelphia-1969.
74. Taymor ML, Goss DA. and Tamada T., Immunologic and biologic titers of human choronic gonadotrophin throughout normal pregnancy, Fertil and Steril 17:613, 1966.
75. Teng Nelson N.H., M.D. and Ballon Samuel C., M.D., Stanford Califor-nia, Partial hydatidiform mole with diploid karyotype Report of three cases (Am.J.Obstet Gynecol 1984 150, 961-4)
76. Teoh Eng Soon, M.D., Dawood M.Yusoff, M.D.,and Ratnam S.S., M.D.,MRCOG. Observations on choriocarcinoma in Singapore Obstet and Gynecol 1972, Vol. 40 No: Page 519-522
77. Wilson JR. Carrington ER, Ledger WJ: Gestational trophoblastic neoplaz-ma. In obstetrics and Gynecology. Seventh ed p 217. The CV Mosby Com-pany St. Lovis-Toronto-London 1983.
78. Wong L.C. M.B., B.S. Choo Y.C., M.B., B.S., and Ma H.K., M.B., B.S., Methotrexate with cintrovorum factor rescue in gestational trophob-lastic disease (Am.J.Obstet Gynecol 1985 152. 59-92)
79. Wong L.C. M.B, B.S., Choo Y?C., M.B., B.S. SING, FACOG., and H.K.MA. MB. BS, FRCOG. Primary Oral Etoposide Therapy in gestational Trophob-lastic Dizease Cancer 58, 14-17, 1986.
80. Wong L.C., M.B., B.S. FRCOG. G., Choo Y.C, M.B., FACOG., and H.K. MA. MB. BS. FRCOG. Use of oral VP 16-213 as primary chemotherapeutic agent in teratment of gestaional trophoblastic disease (Am.J.Obstet Gynecol 1984, 150, 924-7)
81. Wynn RM and Davies J: Ultrastructure of transplanted and its endocrine implications (Am. J.Obstet Gynecol 88: 618, 1964).

82. VEjerslev Lars O., M.D., Fisher Rosemary A., M.Phil., Surti Urvashi Ph.D., and Walke Norio, M.D. Glestrup/Copenhagen, Denmark, London England, Pittsburgh, Pennsylvania, and Sappore, Japon Hydatidiform mole: Cytogenetically unusual cases and their implications for the present classification (Am.J.Obstet Gynecol 1987, 157:180-4)
83. Vejerslev Lars O., M.D., Duelholm M., M.D., and Nielsen F. Hassing M.D., Glustrup, Denmark. Hydatiform mole: Cytogenetic marker analysis in twin gestation (Am.J.Obstet Gynecol 1985, 155:614-7).
84. Vujic Ivan, M.D., Lutz Myron H., M.D., Curry Nancy, M.D. and Weinstein Victor J., M.D., Department of Radiology, Medical University of South Caroline, Charleaton, South Carolina. Angiographic management of bleeding in gestational trophoblastic malignancy (Am. J. Obstet Gynecol May 1, 1984 Vol 149, No.1 90-92).
85. Yamashita Kohki, M.D., Nakamura Takafurni, M.D., Shimizu Tetsuya M.D. Absence of major histocompatibility complex antigens in choriocarcinoma. (Am. j.Obstet Gynecol Vol 150, No 7 December 1984 896-897)
86. Yazaki Katsumi, M.D., Armstrong Gleen, Ph.D., Koide Samuel S., M.D., PH.D., Unique variants of HCG in sera of choriocarcinoma Patients cancer 59, 795-797, 1987.
87. Yee Billy, M.D., Tu Betty, M.D., Platt Lawrence D., M.D., Coexisting hydatidiform mole with a live fetus presenting as a placenta previa on ultrasound. (Am. J.Obstet Gynecol November 15, 1982 726-729).
88. Yuen Basil l Ho, M.B., Ch. B., Differing concentrations of human chorionic gonadotropin and prolactin in the cyst fluid of hydatidiform mole and in amniotic fluid (Am. J. Obstet Gynecol 1987, 156: 400-2)
89. Yuen Basil Ho, M.B., CH.B. FR.C.S., (C) Burch Patti, R.N. Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy (Am. J.Obstet Gynecol 145: 214, 1983).