

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL TROFOBİASTİK HASTALIK TANISI ALAN
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ALEMDAR

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2021

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL TROFOBİASTİK HASTALIK TANISI ALAN
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ALEMDAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Selim GÜLÜCÜ

TOKAT
2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar	2
2.1.1 Hastalığın Tarihçesi	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Risk Faktörleri	3
2.1.4 Histopatoloji ve Genetik	4
2.1.4.1 Egzajere Plasental Site	5
2.1.4.2 Plasental Site Nodül	5
2.1.4.3 Komplet Mol Hidatiform (KMH)	5
2.1.4.4 Parsiyel Mol hidatiform (PMH)	6
2.1.4.5 İnvaziv Mol	7
2.1.4.6 Koryokarsinom	7
2.1.4.7 Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT)	8
2.1.4.8 Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT)	9
2.1.5 Tanı, klinik bulgular ve semptomlar	9
2.1.6 GTH’de Sınıflama ve Evreleme	13
2.1.7 Tedavi ve İzlem	15
2.1.7.1 Molar gebeliklerde tedavi	15
2.1.7.2 Molar Gebelik Sonrası İzlem	16
2.1.7.3 Molar Gebeliklerde Proflaktik Kemoterapi	17
2.1.7.4 GTN’de Cerrahi Tedavi	18
2.1.7.5 Düşük Riskli GTN’de Kemoterapi	18

2.1.7.5.1 Metotreksat	19
2.1.7.5.2 Aktinomisin-D	20
2.1.7.6 Yüksek Riskli GTN de Kemoterapi	20
2.1.7.7 Ultra Yüksek Riskli GTN’de Kemoterapi	21
2.1.7.8 Nüks veya Kemoterapiye Dirençli Yüksek Riskli GTN	22
2.1.7.9 Beyin Metastazı Durumunda Yönetim	22
2.1.7.10 Diğer Tedavi Yöntemleri	22
2.1.7.11 Tedavi Sonrası İzlem	23
2.1.8 Fizyolojik Sonuçlar	23
2.1.9 Takip Eden Gebelik Sonuçları	23
2.1.10 Sekonder Tümörler	23
2.1.11 Fantom β -hCG	23
2.1.12 Sessiz Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım değerli hocalarım başta bölüm başkanımız Doç. Dr. İlhan Bahri DELİBAŞI olmak üzere, Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK, Doç. Dr. Asker Zeki ÖZSOY, Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Alp ÖZTÜRK'e, bilgi ve birikimlerini paylaştan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Selim GÜLÜCÜ'ye katkılarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. 4 yıl süreyle beraber vakit geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde ve polikliniklerde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım aileme canı gönülden teşekkür ederim. Ayrıca sonsuz sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Koray ALEMDAR'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Tuğba ALEMDAR

ÖZET

Gestasyonel Trofoblastik Hastalık (GTH) trofoblastların anormal proliferasyon gösterdiği hem klinik hem de genetik olarak geniş spektrum gösteren bir hastalık grubu olarak bilinmektedir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde GTH tanısı alan hastaların insidansını, demografik özelliklerini ve olası komplikasyonlarının değerlendirilmesidir. Diğer bir amaç ise hastaların takip ve tedavi yaklaşımlarını literatür bilgileri doğrultusunda sunmaktır. Ocak 2005-Aralık 2020 arasında kliniğimize başvuran ve patolojik tanısı GTH lehine yorumlanan 134 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan sayısı gibi demografik veriler, kan grubu, β -hCG, mol gebelik sonrası term gebelik sayısı, gebelik haftası, yapılan işlem öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri, tiroid fonksiyon testleri incelendi. Hastaların hiperemesis, hipertiroidi ve preeklampsi gibi durumları tespit edildi. Daha önceki molar gebelik öyküsü, transfüzyon ve kemoterapi gereklilikleri kaydedildi. Hastaların verileri hastane arşiv taramaları ve elektronik veri tabanından incelenerek kaydedildi. Çalışma süresi boyunca 11.498 doğum olmuş ve 134 vakada Gestasyonel Trofoblastik Hastalık (GTH) teşhisi konmuştur. Hesaplanan GTH insidansı 11,65 / 1000 idi.

GTH gelişen hastaların yaş ortalaması $29,9 \pm 7,49$ olarak bulundu. Hastalar ortalama 8. haftada tanı almışlardır. Hastaların patoloji sonuçlarına göre parsiyel mol tanısı alanların sayısı 91 (%67,9), komplet mol tanısı alan 37 hasta (%27,6) idi. Tanısı mol hidatiform olarak bulunan ve alt tipi belirlenemeyen hasta sayısı üç idi (%2,2). İnvaziv mol bir hastada (%0,7), koryokarsinom bir hastada (%0,7), plasental yerleşimli trofoblastik tümör (PSTT) bir hastada (%0,7) tespit edildi. Patoloji sonuçları dikkate alınarak parsiyel mol ile komplet mol hidatiform tanısı alanlar arasında iki grup oluşturuldu ve karşılaştırıldı. TFT, hemoglobin değerleri ve β -hCG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi. İki hastaya histerektomi uygulanırken (%1,49) 132 hastaya D&C/vakum küretaj/terapötik küretaj uygulanmıştır (%98,5). Hastaların belli periyotlarla β -hCG takibi yapılmıştır. β -hCG persistansı gösteren hastalara tek ajan kemoterapi uygulanmıştır (metotreksat). GTH en çok A Rh(+) kan grubunda görülmüş, en az olarak da B Rh(-) ve AB Rh(-) grubunda görülmüştür (her biri için oran %0,7'dir). Bu bilgiler ışığında hastaların ayrıntılı anamnezinin alınması ve uygun takip-tedavinin yapılması gerekmektedir. Erken teşhis, tedavi ve takip hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Yeterli tedavi ve takip ile iyileşme oranı yüksek olan GTH insidansı değişken olup bölgesel ve toplum bazlı araştırmalarla belirlenebilir. Hastaların deneyimli ve belirli merkezlerce takip edilmesi hastalığın takibini ve tedavisini kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, β -hCG, mol hidatiform, parsiyel mol, komplet mol

ABSTRACT

Gestational Trophoblastic Disease (GTD) is a clinically and genetically broad spectrum disease in which trophoblasts proliferate abnormally. The aim of our study is to evaluate the incidence, demographic characteristics and possible complications of patients diagnosed with GTD in our clinic. Another aim is to present the follow-up and treatment approach of the patients in line with the information in the literature. 134 patients who applied to our clinic between January 2005 and December 2020 and whose pathological diagnosis was interpreted in favor of GTD were included in the study. Demographic data of patients such as age, gravida, parity, abortion and number of living, blood group, β -hCG, the number of term pregnancies after molar pregnancy, gestational week, hemoglobin values before and after the procedure, and thyroid function tests were examined. Conditions such as hyperemesis, hyperthyroidism and preeclampsia were determined. History of previous molar pregnancy, transfusion and chemotherapy requirements were recorded. The data of the patients were recorded by examining the hospital archive scans and electronic database. There were 11,498 births during the study period and Gestational Trophoblastic Disease (GTD) was diagnosed in 134 cases. The calculated incidence of GTD was 11,65/1000.

The mean age of the patients who developed GTD was found to be $29,9 \pm 7,49$. Patients were diagnosed in the eighth week on average. According to the pathology results of the patients, the number of patients diagnosed with partial mole was 91 (67.9%), and 37 patients (27.6%) diagnosed with complete mole. The number of patients whose diagnosis was hydatiform mole and whose subtype could not be determined was three (2.2%). Invasive mole was detected in one patient (0.7%), choriocarcinoma in one patient (0.7%), and placental site trophoblastic tumor (PSTT) in one patient (0.7%). Considering the pathology results, two groups were formed and compared between those diagnosed with partial mole and complete hydatiform mole. No statistically significant difference was observed between TFT, hemoglobin values and β -hCG values. While hysterectomy was performed in two patients (1.49%), D&C/vacuum curettage/therapeutic curettage was performed in 132 patients (98.5%). β -hCG follow-up of the patients was performed at certain periods. Patients with persistence of β -hCG received single-agent chemotherapy (methotrexate). GTD was mostly seen in the A Rh(+) blood group, and the least in the B Rh(-) and AB Rh(-) groups (the rate was 0.7% for each). In the light of this information, detailed anamnesis of the patients and appropriate follow-up-treatment should be performed. Early diagnosis, treatment and follow-up are critical in preventing disease-related morbidity and mortality. The incidence of GTD, which has a high recovery rate with adequate treatment and follow-up, is variable and can be determined by regional and population-based studies. Follow-up of patients by experienced and specific centers may facilitate the follow-up and treatment of the disease.

Keywords: Gestational trophoblastic disease, β -hCG, hydatiform mole, partial mole, complete mole

KISALTMALAR

GTH: Gestasyonel trofoblastik hastalık

GTN: Gestasyonel trofoblastik neoplazi

HM: Hidatiform mol

KMH: Komplet mol hidatiform

PMH: Parsiyel mol hidatiform

PSTT: Plasental yerleşimli trofoblastik tümör

ETT: Epitelioid trofoblastik tümör

PLAP: Plasental alkalen fosfataz

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

TSH: Tiroid stimülan hormonu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NIH: National Institute of Health

Act-D: Aktinomisin-D

FA: Folinik asit

EMA-CO: Etoposid, MTX, Act-D, siklofosfamid ve vinkristin

EP/EMA: Etoposid, Sisplatin/Etoposid, Metotreksat, Aktinomisin-D

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SS: Standart Sapma

USG: Ultrasonografi

D&C: Dilatasyon-küretaj

MTX: Metotraksat

MAC: MTX, Act-D, siklofosfamid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Hastaların başvuru tanılarının sayı ve yüzdelerinin dağılımları	32
2. Hastaların mol gebelik geçirmiş olma durumu sayı ve yüzdelik dağılımları	33
3. Hastaların patolojik tanılarının sayı ve yüzdelerinin dağılımları	36



TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların sınıflandırılması	13
2. FIGO anatomik evrelemesi	14
3. Modifiye WHO GTN Risk Skorlama Sistemi	14
4. Tek ajan kemoterapi de tedavi protokolleri	19
5. Yüksek Riskli GTN de EMA/CO rejimi	21
6. Hastalara ait demografik veriler	26
7. Parsiyel ve komplet mol tanısı alan hastalarda demografik veriler	27
8. Hastaların term gebelik sayıları ve gebelik hafta sayıları	27
9. Parsiyel ve komplet mol tanısı alan hastaların tanı aldığı gebelik hafta sayıları	27
10. Hastaların kan gruplarının sayı ve yüzdeleri	28
11. Parsiyel mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının dağılımı	29
12. Komplet mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının dağılımı	30
13. Hastaların başvuru tanılarının sayı ve yüzdeleri	31
14. Hastaların mol gebelik geçirmiş olma durumunun sayı ve yüzdeleri	32
15. Hastaların genel olarak β -hCG değerleri	33
16. Parsiyel ve komplet mol tanısı alan hastaların β -hCG değerleri	33
17. Hastaların genel olarak TFT değerleri	34
18. Parsiyel ve komplet mol tanılı hastalarda TFT değerleri	35
19. Hastaların Hb değerleri	35
20. Parsiyel ve komplet mol tanılı hastalarda Hb değerleri	35
21. Hastaların patolojik tanılarının sayı ve yüzdeleri	36
22. Hastaların hiperemesis gravidarum durumlarının dağılımı	37
23. Hastaların hipertiroidi durumlarının dağılımı	37
24. Hastaların pre/eklempsi durumlarının dağılımı	37
25. Hastaların transfüzyon durumlarının dağılımı	38
26. Hastaların kemoterapi durumlarının dağılımı	38

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Hastaların kan gruplarının sayı ve yüzdelerinin dağılımı	28
2. Parsiyel mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımları	29
3. Komplet mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımları	30
4. Parsiyel ve komplet mol tanılı hastaların ortalama β -hCG değerleri	34



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan köken alan, trofoblastik dokunun anormal proliferasyonu ile karakterize bir dizi hastalık grubudur (1). Premalign/benign ve malign olarak sınıflandırılırlar. Bu hastalıklar güvenilir bir tümör belirtici olan β -hCG ile karakterizedir, farklı lokal invazyon ve yayılım gösterirler (2). Gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN), genel olarak hastalığın malignite gelişmiş alt grubunu oluşturur. Genellikle kemoterapiye iyi yanıt verdiği gözlemlenir. Sık olarak molar gebelikten sonra gelişirler ancak herhangi bir gebeliği takiben de gelişebilirler (2).Vakalarda yaygın metastaz gözlenirse bile her zaman tam iyileşme olduğu gözlenir. Prognoz oldukça iyidir. Sonrasında doğurganlığın korunduğu ve gebelik sonuçlarının iyi olduğu gözlenmiştir (3).

Premalign veya benign olarak bilinen hastalıklar içerisinde plasental site nodül, egzajere plasental site, komplet ve inkomplet mol bilinir. Malign olanlarında ise invaziv mol, koryokarsinoma, plasental yerleşimli trofoblastik tümör ve epitelioid trofoblastik tümör incelenir. Bu hastalıklar literatürde persistan GTH ya da GTN olarak da geçer (4). Gestasyonel trofoblastik hastalıkların etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın anormal gametogenez, fertilizasyon ve trofoblastik dokunun malign transformasyonu sonucunda oluştuğu bilinmektedir (5). Hastalığın insidansı coğrafik bölgeye göre farklılıklar içerir. Her 1000 gebelikte izlenen insidanslar; Türkiye’de 0,3-16; Avrupa ve Kuzey Amerika’da 0,6-1,2; Latin Amerika’da 0,2-4,6 ve Orta Doğu ülkelerinde ise 3,2-5,8 olarak rapor edilmiştir (6).

GTH’de birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında; geçirilmiş mol gebelik öyküsü, erken menarş, ilk gebelik yaşı, malnütrisyon: özellikle protein ve karotenden fakir olan diyet, önceki gebelikler arasında geçen süre, genetik faktörler, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik düzey ve Asya kökenli olmak bulunur (7). GTH’ler (PSTT ve ETT hariç) villöz trofoblastların sito ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Oldukça yüksek β -hCG üretirler. Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT) ve Epitelyal Trofoblastik Tümör (ETT)’ler ekstrasitotrofoblastların intermediate hücrelerinden köken alırlar ve düşük düzeyde β -hCG ürettiklerinden tümör markerı olarak β -hCG’nin güvenilirliği düşüktür (8).

Çalışmamızda amacımız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne 2005-2020 yılları arasında başvurmuş GTH tanısı olan olguları takip ve tedavi açısından retrospektif olarak incelenmesi ve değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

2.1.1. Hastalığın Tarihçesi

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar antik çağlardan bu yana bilinmektedirler. İlk olarak Hipokrat M.Ö. 400’lerde mol hidaformu “uterusun su toplayıp şişmesi/damlaması yapısı” olarak tarif etmiştir (9). Tanımlama yapılırken “mol” ve “hidatid” kelimeleri ilk kez 1700 yılında Smellie tarafından kullanılmıştır. Hidatidler, koryonik villusların kistik dilatasyonudur ve 1827 yılında Velpeau ve Boivin tarafından keşfedilmiştir. GTH ‘nin histopatolojisi 19’uncu ve 20’nci yüzyıllarda, Ewing, Marchand, Elston, Hertig&Edmonds, Park, Hertz ve Chiari’nin katkıları ile araştırılmış olup klinik-patolojik sınıflamalar yapılabilmektedir (10).

2.1.2.Epidemiyoloji

Hastalıkların insidansı coğrafik bölgeye göre farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika ve Avrupa’da oran düşük olarak izlenirken; Asya, Orta Doğu ülkeleri, Latin Amerika’da insidans yüksek izlenir. Komplet molün insidansı 1000 gebelikte 1-3 iken parsiyel molde bu oran 1000 gebelikte 1’dir (11). GTN’nin yaklaşık %50 si mol gebeliklerden %25 i düşükler veya tubal gebeliklerden, %25 i term ya da preterm gebeliklerden sonra oluşmaktadır (12,13).

GTN mol gebelikten sonra oluştuğunda histolojik olarak molar doku ve koryokarsinom olabileceği gibi nadir olarak PSTT ve ETT olarak da karşımıza çıkabilir. Komplet molün akabinde %15 civarında vaka lokal invazyona ve % 5 vaka da metastatik hastalığa ilerleyebilir. Parsiyel molden sonra görülen GTN genellikle metastaz yapmaz fakat %1-5 i metastatik hastalık olarak karşımıza çıkabilir (1,12).

Non-molar gebelikten sonra olan GTN’de yüksek olasılıkla koryokarsinom düşük olasılıkla da PSTT veya ETT olur. Koryokarsinom insidansı her 40000 gebelikte sırasıyla Avrupa ve Kuzey Amerika’da 1, Japonya’da 3,3 ve Güneydoğu Asya ‘da 9,2 olarak görülür (1,14).

Hastaların; parsiyel mol sonrası %0,5-5 ‘inde, komplet mol sonrasında ise %15-20’sinde GTN gelişir (11,14,15). GTN insidansı spontan düşüktür sonra 1500 gebelikte 1 iken, term gebelik sonrası 1500 gebelikte 0,01’dir (13,16).

Türkiye’de yapılan birçok çalışmada GTN’nin insidansı her bölgede farklılıklar göstermiştir. Bunlar 1000 doğumda olarak belirtilecek olursa Şanlıurfa’da 12,1; Van’da 8,1; İstanbul’da 5,9; Konya’da 3,35 ve Ankara’da 1,78 olarak belirlenmiştir (5).

2.1.3 Risk Faktörleri

a)Yaş: Hidatiform mol ile ilişkilendirilebilecek en doğru gösterilmiş risk faktörü maternal yaştır. Baba yaşı ile ilişkisi ya azdır ya da yoktur. La Vecchia ve ark. (17)’lerinin yaptığı 132 vakadan oluşan bir çalışmada yaşı 40’ın üstünde eşi olan kadınlarda riskin arttığı belirlenmiştir. 45 yaş altında rölatif risk 1.6 iken 45 yaş üstünde rölatif risk 4.9 olarak tespit edilmiştir. Mol hidatiformun bazen menopozdan sonra görüldüğü tespit edilmiş ve malign potansiyelinin arttığı gözlenmiştir (8).

b) Geçirilmiş mol gebelik öyküsü: Molar gebelik öyküsü olanlarda bir sonraki gebeliğinde mol gelişme olasılığı %1’dir. Geçirilen molar gebelik sayısı arttıkça bununla orantılı olarak risk de artmaktadır. Molar gebeliğin tekrarlama riski; bir molar gebelikten sonra %1-1.8 oranında artar iken, iki molar gebelikten sonra %20 oranında artmaktadır (18). Bu oranlar partner değişimi sonucu azalmamaktadır. Tekrarlayan mol gebeliği olan hastaların malignite gelişme riski de artmaktadır (8,18).

c) Beslenme Özellikleri: Mol hidatiformun düşük sosyoekonomik düzeyine sahip toplumlarda daha sık görüldüğü saptanmış, bunun sebebinin protein tüketiminin az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Karoten tüketiminin artışıyla birlikte komplet molün insidansının azalma gösterdiği tespit edilmiştir (8). Parazzini ve ark. (19)’ları, düşük beta karoten alımının GTH ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Hayvansal gıda ve karoten tüketiminin fazla olması GTH insidansının düşmesinde önemli bir etken olduğu görülmüştür (20).

d) Genetik Faktörler: Oksidatif hasarın hem fonksiyonel hem de patolojik bozukluklara neden olduğu, serbest radikallerin lipidler, proteinler ve DNA’da hasara neden olduğu belirlenmiştir. Protein ve DNA hasarının lipidlerdeki hasara oranla daha önemli olduğu belirtilmektedir (8). İn vivo olarak ortaya çıkan proteinlerdeki oksidatif değişiklikler, proteinlerin etkili olduğu hücresel fonksiyonları etkiler. Enzimlerin, transport sistemlerinin, yapısal proteinlerinin, sinyal iletim mekanizmalarının ve reseptörlerin etkin olduğu hücresel olaylar oksidatif protein hasarından etkilenir. Trofoblastlar da oksidatif stresten oldukça etkilenirler (11,18).

Türkiye’de Ülker ve ark.(21)’ları tarafından ortaya koyulan çalışmada 19q13 kromozomunda NLRP7 mutasyonu ve nadiren 6. kromozomda bulunan KHDC3L, familial nükseden mol hidatiformla ilişkilendirilmiştir.

Komplet mol paternal DNA’dan oluşur ve sitotrofoblastlar ve stromal hücrelerin nükleer boyanmasında maternal eksprese edilen ve paternal baskılanmış bir gen olan p57’nin yokluğu gözlenir. Diğer bir yandan maternal DNA içermekte olan parsiyel molde p57 pozitifdir (1,20)

e) Etnik Faktörler: Birden fazla etnik köken ve kültürün beraber değerlendirilen bazı çalışmalarda mol hidatiformların beyaz ırka göre Asya kökenlilerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (18,22).

f) Spontan Düşük Öyküsü: Öncesinde düşük geçmişi olan kadınlar, düşük geçmişi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında 2-3 kat daha fazla molar gebeliğe yakalanma riski altındadır (17,20).

g) Kan Grubu: Koryokarsinom oluşumu ile AB0 kan grupları mevcut bulunan ebeveynler arasında bir ilişki mevcuttur. Bilhassa 0 kan grubu mevcut erkekler ile evli A kan grubu bulunan kadınlarda risk daha fazladır. Fakat human lenfosit antijen çalışmalarında GTH ile AB0 kan grupları arasında bağlantılı bir ilişki bulunamamıştır (8).

h) OKS kullanımı: Kullanım süresi ile bağlantılı olarak risk artmaktadır. Uzun süre OKS kullanımının parsiyel mol riskini arttırdığını Parazzini ve ark. (23)’ları tespit etmişlerdir. Postmolar trofoblastik hastalıklardan sonra kullanılan OKS’lerde artmış risk yoktur(1).

i) Parite: Hastalarda paritenin önemi olmadığı belirlenmiştir (11,20).

j) Sigara: Tütün ürünlerinin kullanımı ile GTH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (11,17).

2.1.4 Histopatoloji ve Genetik

Patolojide genetik sessizleşme rol oynar (24). Genetik sessizleşme gametogenez sırasında görülür. Bu zamana kadar 80 gende tespit edilmiştir. Maternal genetik sessizleşme görüldüğünde paternal genler eksprese olur (25). Bu da paternal genlerin plasental gelişim üzerine etkili iken maternal genlerin fetal gelişim üzerine etkili olduğunu gösterir (4).

Yoğun paternal gen yoğun trofoblastik proliferasyon demektir. Molar gebeliklerin malignite potansiyeli heterozigotluk ve homozigotluk durumuna göre değişkenlik gösterir. Y

kromatini arttıkça malignite potansiyeli de artar. Y kromatini mol gebeliklerde %9, invaziv mollerde %50 ve koryokarsinomda %74 oranında tespit edilmiştir (24,25).

GTH blastokistin en dış tabakasındaki trofoektodermden gelişen plasental trofoblastlardan gelişmektedir. Trofoblastlar; sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve intermediate trofoblastlardan oluşur. Sinsityotrofoblastlar endometrial stromayı invaze ederler ve hCG salgılanmasından sorumludurlar. Sitotrofoblastlar ise intermediate trofoblastlara farklılaşır ve spiral arter duvarını invaze ederler. Çoğu hastalık (parsiyel mol hariç) fetüsten kaynaklanmaktadır ve sadece paternal genetik materyal içermektedir (androgenetiktir) (4,26).

GTH üç çeşit trofoblastın çoğalması ile de oluşabilir (27). GTH ayırıcı tanı ve patogenezinin anlaşılmasında trofoblastların içerdiği farklı tipteki antijenlerin immünohistokimyasal incelemeyle tespit edilmesi mümkündür (28).

2.1.4.1 Egzajere Plasental Site

Endometrium ve myometriumun invaziv intermediate trofoblast ile yoğun infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla uterin küretaj ve histerektomi materyallerinde insidental olarak saptanır (4,29). Glandlarda ve endometrial stromalar destrüksiyon izlenmez. 1. trimester düşüklerinden veya normal gebelikten sonra görülebilir. Abartılı bir fizyolojik yanıtı vardır. Trofoblastlarda mitotik aktivitenin olmayışı PSTT ile ayırımında ipucudur ve plasenta normal olarak izlenir. PSTT benzer şekilde PLAP (plasental alkale fosfataz) için fokal pozitiflik gösterirken hPL ve Mel-CAM için diffüz boyanma gösterir (30).

2.1.4.2 Plasental Site Nodül

Plasental site nodül, Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT) gibi migratuar ara trofoblastlardan kaynaklanır ve onun benign formu olarak kabul edilir. Reprodüktif çağda olan kadınların histerektomi küretaj ve servikal biyopsi materyallerinde insidental olarak saptanır. (4,30). hPL ve Mel-CAM için fokal pozitiflik gösterirken PLAP için diffüz boyanma gösterir (29).

2.1.4.3 Komplet Mol Hidatiform (KMH)

KMH bir villöz damarlanmanın veya fetüs-embriyonun izlenmediği, villuslarda diffüz şişme ile karakterizedir (4). KMH çoğunlukla diploiddir. %90 46,XX , %10 46,XY yapıda genetik materyal içerir. Komplet mol boş bir yumurtanın; iki sperm ile döllenmesi (46,XX veya 46,XY) (heterozigot) veya haploid sayıda kromozom içeren tek bir sperm ile duplikasyona

uğraması (46,XX) (homozigot) sonucu oluşur (31). Mitokondrial DNA anneden kalıtılırken KMH sadece paternal kromozom içerir (32).

KMH'nin erken evresinde anormal villus yapısı minimal olabilir. Anormal villöz stromal değişikliklerle belirgin polipoid görüntü ve hafif-orta trofoblastik hiperplazi izlenebilir. KMH'de fetal doku izlenmezken belirgin sitolojik atipi ve mitotik figürler yaygındır (33).

Son zamanlarda teknoloji ve tıbbın ilerlemesi ile mol gebeliklerin tanı zamanı ortalama 4 ila 12 hafta arasına kadar gerilemiştir. Hastalar ortalama 9. haftada tanı almaktadır (34). Önceleri tanı ikinci ve üçüncü trimesterde konulurdu ve belli karakteristik özellikler mevcuttu. Bunlar; koryonik villusların veziküle dönüşmesi ve makroskopik olarak bu villusların büyük uterusu neden olması, kavite içinde üzüm salkımı görüntüsü ve molar doku ile ilişkili fetal elemanların izlenmemesi idi (35). Şimdilerde erken tanı konması sebebiyle makroskopik olarak tanı konulamayabilir, o yüzden mikroskopik olarak inceleme yapılmalıdır (34).

Komplet molde 4 klasik bulgu mikroskopik olarak incelenir. Bunlar;

- 1) Villusları saran proliferatif sitotrofoblastik veya sinsisyotrofoblastik elemanlar,
- 2) Villöz stromal ödem,
- 3) Avasküler villuslar,

4) Villöz olmayan gestasyonel dokuların (bu dokular koryonik membran, amniyon, yolk kesesi ve çekirdekli eritrositleri de içeren tüm fetal yapılar) yokluğu (36).

Komplet molde fetal elemanların yokluğu karakteristik olarak izlense de nadir olarak özellikle ilk trimesterde diploid olan komplet mollerde fetal orijinli elemanlar izlenebilir. Bu sebeple embriyo kaynaklı hücrelerin molar dokuda tespit edilmiş olması parsiyel mol gebelik tanısını kesin koydurmamaktadır (37).

2.1.4.4. Parsiyel Mol hidatiform (PMH)

Parsiyel mol, iki paternal ve bir maternal haploid kromozom çiftinden oluşan triploid genetik yapısına sahiptir. 69,XXX veya 69,XXY daha nadir olarak da 69,XYY şeklinde görülebilir (38).

Çoğalmış trofoblastik dokunun altından stromaya inklüzyonlar yaparak yapışması parsiyel mole özgü olarak izlenir. Bu inklüzyonları dairesel olarak izlenmesi parsiyel mole özgü

olmasına rağmen patognomonik olmamaktadır. Nadir olarak bazı trizomiler, monozomiler ve translokasyonlarla da birlikte de izlenebilir (39).

Parsiyel mol mevcudiyeti olan, ikinci trimesterde sonlanan gebelik ürünlerinde hidropik farklılaşma gözlenmektedir ve bazı veziküller 20-30 mm çapa ulaşabilmektedir. Fakat bu veziküllerde bulunan hidrops görünümü fokaldır. Bazen fetüs gelişimi ikinci trimestera kadar gözlenebilir. Fetal yapının olağan görünümde olabileceği gibi anormal şekilli, anormal vaskülarite mevcut olan aşırı trofoblastik yapılar da içerebilir. Bu sebeple sadece hidropik olan villüsleri değil, parsiyel mol tüm plasentayı etkilemektedir (40).

Gebelik süresine ve fetal ölüm arasında geçen zamana bağlı olarak hidropik ve hidropik olmayan villüslara ait damarlarda fetal eritrositler izlenebilmektedir. Parsiyel mol küçük haftalarda sonlandırıldığında hidrops azdır ve fibröz ile sisternalar mevcut olmayabilir (41).

Gebeliğin 8-12 haftaları genel olarak fazla sayıda vasküler yapı içerir ve irregüler villüsler izlenebilir. Fakat invajinasyonlar henüz belirsizdir. Bulguların belirli olmaması nedeniyle kromozomal anomaliler ile ayırıcı tanı yapılamayabilir. Birçok fetal malformasyon parsiyel molde gözlemlenebilir. Mevcut malformasyonlardan en sık gözlenenler; ayaklarda sindaktili, elin 3.ve 4. parmakları arasında sindaktili, geniş alın, belirgin gelişme geriliği, mikroftalmi, mikrogati, hipertelorizm, hipogonadizm ve ambigus genitalyadır (42).

2.1.4.5 İnvaziv Mol

İnvaziv mol GTN'nin koryonik villüslerin hepsinde görülebilen aşırı trofoblastik büyüme ve dokular bazen de periton komşuluğunda olan parametrium veya vajen kubbesini kapsayabilir. Lokal olarak invazyon gösterirler. Çoğunlukla koryokarsinomda gelişen yaygın metastaz oluşma eğilimi belirgin olmamaktadır. İnvaziv mol çoğunlukla parsiyel veya komplet molar gebelikten sonra gelişir (43). Derin invazyon serozaya ulaşır ve tedavi edilmezse uterin rüptür ve ciddi kanamalara neden olabilir. İnvaziv mol hematojen yol ile yayılır. En sık akciğer ve vajinaya metastaz yapar. Küretaj materyalinde myometrium olmadığı için tanı koyması zordur. Bu sebeple histolojik tanısı genellikle histerektomi sonrası konulur (44).

2.1.4.6. Koryokarsinom

Koryokarsinomlar aşırı derecede maligndir. Belirgin nekroz, kanama ve damar invazyonu mevcuttur. Anaplastik sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Fakat molar gebeliklerden farkı tipik olarak koryonik villüsün mevcut olmamasıdır. Koryokarsinomlar

başlangıçta endometrium ve myometriuma invaze olur ancak erken dönemde kan yoluyla sistemik metastaz yapma eğilimindedir (14).

İmmüno histokimyasal olarak bütün trofoblastlar hücreler hCG, inhibin ve sitokeratinle güçlü boyanır. Hücrelerin yaklaşık olarak yarısında ise Ki-67 yaygın olarak eksprese olmaktadır (45).

Olguların çoğu molar gebeliğin tahliyesi sonrasında gelişir. Daha az olarak molar olmayan bir gebelik sonrasında ortaya çıkabilir. Ayrıca overin germ hücreli tümörlerinden primer nongestasyonel koryokarsinoma benzer bir histolojiye sahiptir ve kısmen öncesinde herhangi bir gebeliğin olmaması ile ayrılmaktadır (14).

Term gebeliğin devamında tanı koyulan koryokarsinomlarda genel olarak beklenmedik şekilde doğumda normal izlenen plasentada koryokarsinom saptanmaktadır. Nadir olarak doğum sırasında normal olan plasentadan öngörülemeyen koryokarsinom saptanması mümkündür. Fakat koryokarsinom tanısı sık olarak belirgin olmayan belirti ve bulgular sebebiyle aylarca konulamayabilir (46).

Hastaların birçoğu yüksek β -hCG ve metroraji ile başvururlar (47). Tanıdaki tipik gecikme sebebiyle term gebelikleri takip eden koryokarsinomlar molar olmayan düşükleri takip eden GTN'den daha çok mortaliteye sahiptir (48).

Plasental yerleşimli trofoblastik tümör veya beyin metastazı olan olguların çoğunluğunda önceden mevcut olan term gebelik vardır (49,50).

2.1.4.7. Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör (PSTT)

PSTT, mononükleer intermediyer trofoblastik hücrelerden köken alan GTH'nin ender bir çeşididir. Beyaz-sarı renkte ortalama 5 cm olan boyutları 1-10 cm arasında değişen nodüler kitlelerdir. Vakaların yarısında myometriyumun derinlerine invaze olur. İmmünohistokimyasal boyamada hCG ile fokal boyanırken, sitokeratin ve human plasental laktojenle diffüz olarak boyanır. Ki-67, hücrelerin %10-30 'unda eksprese edilir (11,14).

Bu tümörler herhangi bir gebeliği izleyebilir. Ancak çoğunlukla anormal olmayan bir gebelik sonrası gelişir (51). Hastalar geçirilmiş gebeliğin devamında aylarca/yıllarca düzensiz kanama olduğunu söylerler. Endometrial örnekleme yapılmadan tanı konulamaz (49).

PSTT sadece uterin kavite içini infiltre etme eğilimindedirler. Geç yayılırlar. Kitlelerine kıyasla göreceli olarak düşük düzeylerde β -hCG üretirler. hCG'nin serbest β alt biriminin artmış

oranları (total hCG'nin %30'undan fazlası) endometrial biyopsi şüpheli ise GTN'nin öteki formlarından ayrımında yararlı olabilir (52,53).Tümörün yayılma paterni akciğer, karaciğer ve vajen metastazı gibi koryokorsinoma benzer paten gösterir (54).

Bağıntılı olarak kemoterapiye duyarlı olmaması nedeniyle non-metastatik PSTT'nin en birincil tedavi yöntemi histerektomidir (49,51). Seçenek olarak, özellikle motive hastalarda kemoterapinin akabinde operatif histeroskopik rezeksiyon yapılması fertilitiyi korumak için bir alternatif olabilir (49,51,55,56).

Metastatik PSTT sık görülen metastatik GTN'lerde daha kötü bir prognoza sahiptir ve agresif kombine kemoterapi (KT) gerekmektedir. Etopozid ve sisplatin ile değişimli etopozid, metotreksat ve daktinomisin rejimi (EMA/EP) etkili tedavi yöntemidir (57).

10 senelik yaşam beklentisi %70 olmakla önceki gebelikten 4 sene sonra gelişen veya metastatik hastalığı olan hastalarda hastalığın prognozu daha kötüdür (58,59).

2.1.4.8 Epiteloid Trofoblastik Tümör (ETT)

GTN'nin nadir bir formudur. ETT koryonik tip intermediate trofoblastın neoplastik farklılaşmasından meydana gelir. Mikroskopik olarak PSTT'ye benzer ancak daha az nükleer pleomorfizm göstererek daha küçük hücrelerden oluşur. Makroskopik olarak ETT, PSTT'nin infiltratif paterninden çok nodüler bir şekilde gelişir (60).

Ayrıca ETT'ler p63 ekspresyonu ile HPL ekspresyon yokluğu göstererek diğer PSTT'lerden ayrılır (61).

Endometrial biyopsi ile tanı ortaya konduktan sonra, olası kemorezistans nedeniyle histerektomi, en önemli tedavi yöntemidir. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde metastatik hastalık görülecektir. Günümüzde kemoterapinin etkinliğini değerlendiren çok az sayıda vaka bildirilmiştir (62).

2.1.5 Tanı, klinik bulgular ve semptomlar

1960 ve 70'li yıllarda komplet mol tanısı alan hastaların yarısında anemi ve mevcut gebelik yaşına göre aşırı büyük uterus boyutları vardı. Ayrıca, kadınların yaklaşık dörtte birinde hiperemesis gravidarum, preeklampsi ve teka lutein kistleri görülüyordu (63,64). Bilateral teka lutein kistleri sıktır (65). Teka lutein kistleri uzamış β -hCG ve luteinizan hormonun (LH) salınımı sonucu gelişir. Boyutları 3-20 cm arasında görülür. Çoğu molar gebeliğin tahliyesi

sonrasında β -hCG düşüşü ile geriler. Görülmesi halinde özellikle bilateralse molar gebelik sonrası GTN riski artmış izlenir (66).

Günümüzde β -hCG testi ve ultrasonografinin (USG) sonucu olarak tahliye sonrasında ortalama gebelik yaşı 12 hafta olarak görülmektedir (67). Olguların %80-90'ı 6-16 hafta arasında görülür.

Komplet molde en sık semptom vaginal kanama olarak izlenir (64). β -hCG seviyeleri beklenenden yüksektir. Dörtte bir kadında uterus büyüklüğü gebelik yaşına göre büyüktür. Anemi sıklığı ise %10'dan az izlenecektir. Ayrıca teka lutein kistleri, preeklampsi ve hiperemezis gravidarum nadir olarak izlenir (63,68,69). Bu sekeller en sık erken prenatal bakım almayan ileri gebelik haftalarında olan hastalarda ortaya çıkar ve β -hCG seviyeleri belirgin şekilde artmıştır (66).

Plazma tiroksin seviyeleri komplet mol gebeliği olan hastalarda sıklıkla yüksektir. Ancak klinik hipertiroidi nadirdir. Bu şartlarda serum serbest tiroksin düzeyleri β -hCG'nin tirotropin- benzeri etkisinin bir sonucu olarak yükselmiştir (70).

Parsiyel mol gebeliği olan hastalarda inkomplet ya da missed abortus bulgu ve semptomları görülür. Çoğu kadında vajinal kanama gözlenir fakat trofoblastik çoğalma hafif ve fokal olduğundan gebelik yaşından büyük uterus büyümesi nadirdir. Buna benzer olarak preeklampsi, teka lutein kistleri, hipertiroidi ve diğer dramatik klinik özellikler nadir gözlenir (71).

Boşaltma öncesi β -hCG seviyeleri komplet mole kıyasla daha düşüktür. Çoğunlukla 100000 mIU/ml'yi geçmez. Bu sebepten parsiyel moller genellikle küretaj örneğinin histolojik değerlendirmesi sonuçlanana kadar tanımlanamaz (66).

Mol gebeliğin tanısı sıklıkla koryonik villüslerdeki yaygın ödem ve oluşan büyüme nedeniyle sonografik olarak koyulur. Komplet mollerin çoğu ilk trimestrda kompleks çok sayıda kistik boşluklar içeren ekogenik uterus içi kitle şeklinde tipik bir sonografik görüntü sergiler. Fetal ekler ve amniyotik kese izlenmez (72). Molar gebeliklerde ayrıca USG'nin sensitivitesi %44 iken spesifitesi %74 'tür (44). Parsiyel molün sonografik görüntüsü bir fetusla birlikte mevcut olan kalınlaşmış hidropik bir plasenta şeklindedir (73).

Hastaların çoğunda vakum küretajı takiben β -hCG değerlerinde düşüş başlar ve takiplerde ortalama 9 haftada normal değerlerine geriler (74).

Lazarus ve ark. (69)' ları, ilk trimestrde erken molar gebeliklerde β -hCG seviyelerinin sürekli yükselmediğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar USG'nin koryonik villusun karakteristik veziküler yapıyı kazanmasından önce çok erken gebelik haftalarında uygulanırsa yalancı-negatif tanıya neden olabileceğini ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak erken gebelikte küretaj öncesi tanı zordur ve çoğunlukla materyalin histopatolojik değerlendirilmesine kadar konulmaz (66).

GTN olan hastaların çoğuna tanı persiste eden trofoblastik dokunun hormonal olarak kanıtlanmasıyla klinik olarak konur. Plasental yerleşimli veya non-gestasyonel tümör göz önünde bulundurulmazsa patolojik tanı için doku elde edilemez (66). PSTT ve ETT genellikle metastaz bulgusu verdikten sonra geç olarak tanı alırlar (44).

GTN için serolojik kriterler belirlendiğinde, özellikle β -hCG'nin seri takibinde uzun süren bir gecikme ya da kontrasepsiyona uyumsuzluk veya her ikisi de mevcut ise, yeni bir intrauterin gebelik, USG ile β -hCG kullanılarak dışlanmalıdır (66).

β -hCG takibinde; invaziv mol ve koryokarsinomda seviyeleri yüksek izlenirken, PSTT ve ETT'de düşük seviyelerde β -hCG izlenir (44).

GTN'de başlangıç olarak değerlendirme; pelvis muayenesi, göğüs grafisi, abdomen ve pelvik BT'yi içerir. Hastaların yaklaşık %40'ında akciğer grafisinde mikrometastazlar vardır. Fakat akciğer BT gerekmez çünkü bu lezyonlar sağ kalımı etkilemez (75,76). Ancak direkt grafide akciğerde lezyon görüldüğünde akciğer BT ile beyin ise MR ile taranmalıdır (66). Neyse ki nörolojik belirti ve bulgu olmadan merkezi sinir sistemi tutulumu nadirdir (77).

Pelvik USG, GTN tanısında kullanılabilecek non-invaziv ve ucuz tekniklerden biridir. İzlenen en sık bulgu fokal kitledir. Hemoraji ve doku nekrozuna bağlı olarak intramyometrial anekoik alanlar izlenebilir. Dopplerde ise yoğun vaskülarite artışı görülebilir (44).

Metastatik hastalıklar için bilinen görüntülemeler yetersiz kaldığında veya tedavi edilmiş GTN'nin nüks etmesi durumunda pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gizli koryokarsinomların değerlendirilmesinde faydalı olabilmektedir (78,79).

Molar gebeliklerden sonra gelişen GTN'de boşaltım sonrası düzensiz kanama gözlemlenebilir. İnvaziv mol veya koryokarsinomda da yüksek β -hCG'ye bağlı olarak hipertiroidizm, hiperemesis, teka lutein kistleri ve bunların neden olduğu taşikardi, bulantı-kusma ve pelvik bası gibi semptomlar görülebilir (44).

Komplet mol gebelikten sonra gelişen invaziv moller, metastatik olmayan GTN'lerin çoğunun oluşturmaktadır. Parsiyel mollerin sadece %4-6'sında oluşmasıyla kıyaslandığında boşaltma sonrası komplet mollerin yaklaşık %12'sinde lokal invaziv hastalık ortaya çıkar (66).

Lokal invaziv tümörler, myometriumu aşarak perforasyon yapabilir ve periton içine kanamaya sebebiyet verebilirler (80). Bir diğer husus, uterin damarların tümör ile erozyonu vajinal kanamaya neden olabilir ya da nekrotik tümör uterin duvara tutunarak enfeksiyon için uygun bir ortam oluşturabilir. Fakat prognoz tüm metastatik olmayan hastalık tiplerinde mükemmeldir (66).

Küretajdan sonra, komplet mollerin %3-4 'ünde metastatik koryokarsinom ortaya çıkar. Koryokarsinom uzak metastaz yapma eğilimindedir. Bu sebeple primeri bilinmeye metastatik hastalığı mevcut olan reproduktif çağıdaki kadınlarda koryokarsinomdan şüphelenilmelidir (48). Buna ek olarak metastazlar nedeniyle histolojik olarak tanı konulduğu anda kemoterapiye direkt başlanmalıdır.

Hastaların çoğunluğu büyük oranda asemptomatik olsa bile, metastatik GTN oldukça vaskülerdir. Spontan olarak veya biyopsi esnasında aşırı kanamaya neden olabilir. GTN'lerde de en sık semptom menorajidir. Yayılma yerleri en sık; akciğerler (%80), vajina (%30), pelvis (%20), karaciğer (%10) ve beyindir (%10) (66).

Vajina metastazında, forniks ve subüretral bölgede oldukça vasküler olan bir kitle ve pürülan vajinal akıntı gözlenebilir (44).

Akciğer metastazı mevcut olguların rutin grafilerinde tipik olarak asemptomatik lezyonlar saptanır. Nadir olarak öksürük, dispne, pulmoner hipertansiyon ya da hemoptizi görülebilir (81). Erken dönemde entübasyon gerektiren solunum yetmezliği olan olgularda yüksek olasılıkla sonuç kötüdür.

Beyin ve karaciğer tutulumuna hemen hemen öncesinde, mol gebeliği olmayıp tümör tanısının geç konulduğu hastalarda karşılaşılır (50). Beyin metastazında baş ağrısı, nöropati, kusma ve hemiparezi görülebilir. Karaciğer metastazına bağlı olarak da sarılık, epigastrik ağrı ve sırt ağrısı izlenebilir (44).

Karaciğer ve beyin metastazı olan hemen hemen tüm hastalarda yanında eşlik eden akciğer veya vajina tutulumu ya da her ikisi de mevcuttur. Yoğun kanama riski nedeniyle herhangi bir yerdeki metastatik lezyonun çıkartılması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bu sebeple, beyin sapı herniasyonu durumunda hafifletme veya kemoterapiye dirençli hastalık dışında bu uygulamadan daima kaçınılmalıdır (66).

Tanı için FIGO'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics) postmolar tanı kriterlerinden de bahsetmek gerekir. Bunlar;

- a) En az üç haftalık dönemde 4 ölçümde β -hCG platosu (0, 7, 14 ve 21. günlerde)
- b) En az 2 haftalık dönemde 3 ölçümde (0, 7, 14. günler) %10 ya da daha fazla β -hCG yükselmesi
- c) Mol gebeliğin boşaltılması sonrası 6 ay persiste olan β -hCG yüksekliği
- d) Koryokarsinom histolojik tanısının konulması (44).

2.1.6 GTH'de Sınıflama ve Evreleme

Daha önce de bahsedildiği gibi GTH'ler genel olarak benign ve malign olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Sınıflandırma aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Gestasyonel trofoblastik hastalıkların sınıflandırılması	
Benign GTH	Malign GTH
1) Egzajere Plasental Site	A) Persistan GTH (Non-metastatik): İnvaziv Mol ve Koryokarsinom
2) Plasental Site Nodül	B) Metastatik GTH
3) Komplet Mol Hidatiform	1) Koryokarsinom
4) Parsiyel Mol Hidatiform	2) Plasental Site Trofoblastik Tümör
	3) Eiteloid Trofoblastik Tümör

Tablo 1: Gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTN) sınıflandırılması (4).

GTN'ler de ilk olarak 1982'de anatomik olarak Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından evreleme yapılmıştır. 1992'de bazı risk faktörleri de eklenerek revizyona gidilmiştir (82). Bagshawe tarafından da 1976'da çeşitli prognostik faktörleri içeren skorlama sistemi önerilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) skorlama sistemi ve Charing Cross sisteminin temelini oluşturur (83).

2000 senesinde FIGO dünya kongresinde GTN evreleme sistemi revize edilmiştir. Committee of The International Society for the Study of Trophoblastic Diseases (ISSTD) ve International Society for Gynecological Cancer (IGCS) herkes tarafından daha fazla kabul edilebilecek bir evreleme sistemini geliştirmek için çalışmalar yapmışlardır. Bu sayede bugün GTN için kullanılan FIGO/WHO sınıflandırma sistemi şekillenmiştir.

Evre	Özellikleri
I	Uterusta sınırlı hastalık
II	Hastalık uterus dışına yayılmış fakat genital yapılarla sınırlı (vajen, adneksler, lig.latum)
III	GTN bilinen genital sistem tutulumu olsun veya olmasın akciğer metastazı gelişmiş
IV	Diğer uzak metastazlar

Tablo 2: FIGO anatomik evrelemesi

Bu yeni evreleme sistemi anatomik ve anatomik olmayan prognostik faktörleri birleştirerek yaygın kabul görmeyi amaçlamaktadır (84).

FIGO 2000 GTN Risk Skorlama Sistemi				
Risk faktörü	Skor			
	0	1	2	4
Yaş	<39	>39	-	-
Önceki gebelik öyküsü	Mol	Abortus	Term	-
Tedaviye kadar geçen süre(ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi β -hCG	>10 ³	10 ³ -10 ⁴	$\geq$ 10 ⁵	-
En büyük tümör kitlesi(cm)	<3	3-4	$\geq$ 5	-
Metastaz bölgeleri	-	Dalak,böbrek	GI trakt	Beyin, Karaciğer
Metastaz sayısı	-	1-4	5-8	$\geq$ 8
Başarısız kemoterapi	-	-	Tek ilaç	$\geq$ 2 ilaç

Tablo 3: Modifiye WHO Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN) Risk Skorlama Sistemi

Bu bahsedilen sınıflandırılmış sistem kullanılabilecek kadar dünya çapında bir sınıflama sistemi oluşturulamamıştır. Bu sınıflama sistemiyle daha fazla kabul görme hedeflense de Japonya gibi bazı ülkeler kendi sistemlerini geliştirmiş ve onları kullanmaktadırlar (85).

Evre; FIGO anatomik evresini belirten Roma rakamı ardından WHO risk skorunu gösteren rakam ile kaydedilir (ör: II:5) Farklı tümör karakteri ve davranışı sebebiyle ETT ve PSTT de bu sistem kullanılmaz (44).

Sınıflama sistemi tanı sırasında tek ajan kemoterapiye yanıt verecek hasta grubunu ayırt etmek için önemlidir (86). Evre 1 hastalar düşük, evre 4 olanlar ise yüksek risk grubundadır. Skoring sistemi en çok evre 2 ve 3 olgularda önemlidir. Risk skoru <7 olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilir ve tek ajan kemoterapisi alırlar. Risk skoru ≥ 7 olan hastalar yüksek risklidir ve çoklu ajan KT ile tedavi edilirler (84).

FIGO/WHO sınıflandırma sistemi tamamıyla eksiksiz bir sistem değildir. Düşük riskli olan hastaların %25-30'inde primer kemoterapiye direnç gelişmektedir. Bu hastaların %70-80'i WHO skoru 5-6 olan hastalardır (86).

Skoru 5-6 olan hastalarda MTX direncini tahmin etmek için Doppler USG ile uterin arter pulsate indeksi ölçümü önerilmektedir (87,88).

FIGO 2018 de yayımladığı raporda skoru 5-6 olan hastalarda tek ajan kemoterapiye direnç insidansının arttığını belirtmiştir ve bu hastalarda çoklu ajan kemoterapi kullanım eşiğinin düşürülmesini önermektedir (33).

Yüksek riskli hastalarda survey birbirinden farklıdır. Yapılan bir çalışmada FIGO skoru >13 olan hastaların 5 yıllık ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ve hastalardaki bu durumun kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (89).

Risk skoru ≥ 13 olan hastalar için ultra yüksek riskli alt grubu oluşturulmuş ve hasta grubunda standart kemoterapi rejimi başlamak yerine tedaviye düşük dozlu daha az yoğun kemoterapi ile başlanması önerilmiştir. Konsolidasyon tedavisine de ayrıca uzun süre devam edilmelidir (33).

2.1.7. Tedavi ve İzlem

2.1.7.1 Molar gebeliklerde tedavi

Molar gebeliklerde vakum küretaj fertilite devamını isteyen hastalar için uterus büyüklüğüne bakılmadan tercih edilen tedavi yöntemidir (90,91).

Nullipar hastalarda servikal olgunlaştırıcı prostaglandin verilmemelidir. Çünkü bu ilaçlar uterus kontraksiyonlarını indükler ve pulmoner damarlara trofoblastik emboli riskini arttırabilir (11).

Histerektomi hastada cerrahi sterilizasyon istemi veya menopoz durumu yoksa nadir tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (92).

Nadiren izlenen teka lutein kistleri vakum küretajdan sonra gerilemektedir. Fakat bazı olgularda aspire edilebilirler. Ooferektomi, gelişebilecek ovaryan torsiyonun yaygın ovaryan infarktüse neden olan nadir durumlar dışında önerilmez (93).

Hastalar tedavide tıbbi komplikasyonlar görülebileceği için preoperatif değerlendirmeye alınmalıdır. Molar gebeliklerdeki plasentaların damarlanmaları çok fazla olduğundan mol boşaltım öncesi kan ürünlerinin hazır olması gerekir. İnfüzyon için de yeterli sayıda damar yolu açılmış olmalıdır (66).

Küretajın başlangıcında serviks 10-12 mm. plastik karmen kanülü girmesi için dilate edilmelidir. Molar dokunun aspirasyonu esnasında intravenöz oksitosin verilir. 20 ünite sentetik oksitosin, 1 litre kristaloid ile karıştırılır ve uterin kontraksiyonları oluşturan infüzyon hızına kadar arttırılır. İntraoperatif USG, uterus perforasyonu riskini azaltmaya yardımcıdır. Boşaltmanın tamam olduğunu görüntülemeye yarar (66).

Vakum küretaj sonrası, parsiyel mol ve fetüs birlikteliği ihtimali nedeniyle Rh negatif hastalara Rh immünglobulin verilmelidir. Fakat komplet mol tanısı kesin ise Rh immünglobulin verilmeyebilir (94).

Maternal morbiditeyi ve postmolar gestasyonel trofoblastik neoplazi riskini arttırılması sebebiyle histerotomi ve doğumun medikal indüksiyonu mol gebelik boşaltımında tercih edilmez (44).

2.1.7.2 Molar Gebelik Sonrası İzlem

Hastalığın başlangıcında, sonrasında GTN gelişecek hastaları tamamıyla öngören patolojik ya da klinik özellik yoktur. Bu neoplazmların özelliği trofoblastik dokuda çoğalma olduğu için, boşaltım sonrası seri β -hCG düzeyleri GTN gelişimi açısından hasta takibinde kullanılabilir. Bu sebeple molar gebelik sonrası seri kantitatif serum β -hCG ile izlem standarttır. Titreleler, vakum küretajdan sonra negatif olana kadar en az haftada 1 veya 2 haftada 1 olacak şekilde takip edilmelidir (66).

β -hCG'nin negatif düzeylerine ulaşılan kadar 6 ay boyunca tüm hastalara aylık izlem önerilir. Mol gebeliğin boşaltımdan sonra β -hCG düzeyinin negatif olduğu tek bir serum örneğinin, GTN'ye ilerleme olasılığını dışlamak için yeterli olduğu görülmüştür. Bu sebeple özellikle parsiyel mol gebeliğe sahip olan hastalar bir kez negatif değere ulaştığında rutin

izlemiden güvenli bir şekilde çıkarılabilir (95-98).İzlem süresinin kısa olması hastaların daha kısa süre içerisinde gebe kalmalarına imkan sağlar.

Hastanın takibi boyunca gebelik oluştuğunda β -hCG'nin normal üretiminin sonucu olarak, GTN'de ilerleme var ise bu saptanamayabilir (99).

Yorumlamadaki zorlukları önlemek amacıyla negatif β -hCG değerleri sağlanana kadar hastalara etkili kontrasepsiyon kullanımı önerilmelidir. Oral kontraseptifler, daha az etkili olan bariyer yöntemlerle karşılaştırılacak olursa gebelik olasılığını azaltırlar ve GTN riskini arttırmazlar (100,101).

Özellikle hastalarda kötü uyum öngörüldüğünde enjektabl medroksi progesteron asetat yararlıdır (102).

Fakat invaziv mol gelişmişse uterus perforasyonu riski sebebiyle β -hCG negatif saptanana kadar rahim içi araç yerleştirilmemelidir.

2.1.7.3 Molar Gebeliklerde Proflaktik Kemoterapi

Molar gebeliğin boşaltımı sırasında kemoterapinin amacı, β -hCG takibini uyumlu olma olasılığı olmayan yüksek riskli hastalarda GTN gelişimini önlemektir.

Tipik hastalar komplet mol, 40 yaş üstü olma, mol gebelik öyküsü veya tahliye öncesi çok yüksek β -hCG gibi risk faktörüne sahiptir (66).

Yüksek riskli komplet mol ne şekilde tanımlanırsa tanımlansın sonuç olarak bu kadınların çok azı yüksek riskli grupta kabul edilecektir. Proflaktik kemoterapinin de ölümcül sonuçları tanımlanmıştır (90).

Bu sebeple potansiyel yarar görecekt kadınların tanı da belirlenmesinin klinik anlamda önemi çok azdır. Ayrıca Amerika ve Avrupa'da proflaktik kemoterapi rutin olarak önerilmemektedir (66).

Tek doz daktinomisinin belirli hasta grubunda molar gebelik sonrası GTN sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Limpongsanurak ve ark. (103)'ları yüksek riskli komplet mole sahip 60 olguluk randomize, prospektif, çift kör bir klinik çalışmada, küretaj esnasında Tayvanlı kadınlara daktinomisin veya plasebo uygulamıştır. Proflaksinin GTN sıklığını %50'den %14'e düşürdüğü görülmüştür.

Sonuç olarak profilaktik kemoterapi genellikle, molar gebeliğin tahliyesi sonrasında hastaların güvenilir izlem için sınırlı kaynağa sahip ülkelerde uygulanmaktadır (104).

2.1.7.4. GTN’de Cerrahi Tedavi

Postmolar GTN tanılı hastalarda, uterin kavitede yerleşen persistan bir tümör vardır. Başlıca kemoterapi ile tedavi edilir. Uterin perforasyon kanama uterus adezyonları enfeksiyon ve anestezi komplikasyonlarının sebep olduğu morbidite ve mortaliteyi önlemek için genel olarak D&C tekrarından kaçınılmalıdır (90).

Histerektomi, GTN tedavisinde oldukça önemli rol oynar. Başlıca PSTT de, ETT’de ya da hastalığın kemoterapiye dirençli diğer tiplerinde tedavi olarak uygulanabilir. Ayrıca kontrol edilemeyen ağır vajinal veya batin içi kanamalar da acil bir işlem olarak gerekebilir (105,106).

Adjuvan histerektomi, düşük riskli GTN de klinik remisyonu sağlamak için gerekli total kemoterapi dozunu azaltmaktadır. Fertilite isteği olmayan, hastalığı uterusla sınırlı olduğu hastalar bu tedavi şekli konusunda bilgilendirilmelidir (107). Fakat histerektomi sonrasında GTN persistansı %3-5 arasında kalır ve bu hastalar ameliyat sonrası izlenmelidir (90).

Kemoterapiden sonra remisyonun sağlandığı hastaların %10-20 sinde rezidü akciğer metastazları devam edebilir. Bu hastaların akciğer grafisi veya BT taramaları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir nüks riskine sahip olduğunu göstermez. Remisyon başka bir şekilde sağlanamadığı sürece torakotomi gerekli değildir (108).

Genel olarak torakotomi için uygun hastalar evre III, GTN’ye operasyon öncesi 1500 nİU/mL altında β -hCG seviyelerine ve kemoterapiye dirençli tek bir akciğer nodülüne sahip olmalıdır (109-111).

2.1.7.5 Düşük Riskli GTN’de Kemoterapi

Düşük riskli GTN’de genelde tek ajan kemoterapi tercih edilmelidir. Tek ajan kemoterapi ile iyi bir yanıt alınabiliyor fakat β -hCG seviyesi normalin üstünde plato çiziyor ise veya toksisiteye bağlı uygun doz ve sıklıkta tedavi verilemiyorsa kemoterapi alternatif başka bir seçenek ile değiştirilmelidir. Tek ajan tedavi ile β -hCG de belirgin artış izleniyorsa, metastaz gelişmişse veya ardışık tek ajanlı tedaviye direnç geliştiyse çoklu ajan kemoterapiye geçilmesi gerekir (11).

β -hCG seviyesi normale geldikten sonra 2-3 siklus daha konsolidasyon tedavisi verilmesi nüks riskini azaltır. Tam remisyon oranları %100'e yakın izlenir (112). Tek ajan kemoterapide önerilen tedavi protokolleri tablodaki gibidir (44) :

1) MTX-folinik asit (FA) 8 günlük rejim: 1, 3, 5, 7. Günlerde 50 mg MTX intramüsküler (im), 2, 4, 6, 8. Günlerde MTX'den 24 saat sonra oral 15 mg FA; 2 haftada bir tekrar
2) İki haftada bir 5 gün süreyle MTX 0,4 mg/kg (max. 25 mg) intravasküler (iv) veya im
3) İki haftada bir aktinomisin-D ile pulse 1.25 mg/m ² iv
4) İki haftada bir 5 gün süreyle aktinomisin-D 0.5 mg iv
5) Diğer: Haftalık MTX 30-50 mg/m ² im, 2 haftada bir 300 mg/m ² MTX infüzyon

Tablo 4: Tek ajan kemoterapi de tedavi protokolleri

2.1.7.5.1 Metotreksat

Mol gebelikten GTN gelişen hastaların yaklaşık olarak %95'i kemoterapi direnci açısından düşük riskli olarak değerlendirilir (11).

Metotreksatın tek ajan olarak kullanımı yaygın bir tedavi biçimidir. Tam remisyon oranları %67-81 arasında değişir. Hastaların kalan %19-33'ünde direnç gelişir. Bu durumda farklı ajanlara geçilmelidir.

Metotreksat, hücre içi folat koenziminin akut eksikliğine neden olur. DNA sentezini inhibe eden folik asit antagonistidir. Yan etki olarak hafif stomatit en yaygın görülenidir. Fakat diğer serozal lezyonlar özellikle plörezi düşük doz ile tedavi edilen hastaların ¼'ünde gelişmektedir. Nadir olarak perikardit, pnömoni ve peritonit gelişebilir (113). Toksikite normal mukoza ve seroza hücrelerinin folinik asitle tedavi edilmesine rağmen haftalık uygulamayla karşılaştırıldığı zaman çok yoğun günlük tedavilerde daha sık gelişmektedir.

İntramüsküler uygulama ile karşılaştırma yapıldığında intravenöz infüzyonun etkinliği daha azdır (114).

Örnek olarak 100 mg/m² bolus sonrası 12 saat boyunca 200 mg./ m² verilmesi % 65 oranında tam remisyon sağlar.

İnfüzyondan 24 saat sonra metotreksat toksik olmayan düzeylere ulaştığında folinik asitle kurtarma gerekli değildir (99,115).

Tek doz metotreksat rejimi genellikle başarılıdır. Özellikle bu rejim tedavi süresini kısaltması ve gerekli kontrol sayısını azaltması sebebiyle kötü uyumlu hastalarda etkilidir (116). GTN tedavisinde oral formun çok az endikasyonu bulunmaktadır (117).

2.1.7.5.2 Aktinomisın-D

Toksisite ilişkili olduğundan bu ajan düşük riskli GTN de primer tedavide daha az olarak kullanılır. Ancak tek ajan olarak kullanıldığında yüksek etkinliğe sahiptir (118).

Pulse aktinomisın-D ile yaygın kullanılan 8 günlük metotreksat rejimine doğrudan karşılaştıran araştırma bulunmamaktadır. Metotreksat sağ kalım oranı çok yüksek bildirildiğinden genellikle az kullanılır. Çünkü çoğu hekim tedavinin en az toksisiteye sahip olduğunu düşünmektedir.

Başlangıç tek ajanlı rejime yanıt vermeyen hastaların kandaki β -hCG düşüşü başarısızdır. Bu hastaların skorları, modifiye DSÜ skor sistemi ile tekrar hesaplanmalıdır. Hastaların çoğunun hala düşük riskli olduğu biliniyorsa, tek ajan ikinci bir seçenek ile değiştirilebilir. Hastalık metotreksata dirençliyse, aktinomisın-D'ye sıklıkla yanıt verir (119).

Başlangıçta pulse aktinomisın-D ile tedavi alırken direnç geliştiren hastalar hala 5 günlük kür ile başarılı olarak tedavi edilebilir (120). Seçenek olarak bu hastalarda olgularda tek ajan metotreksat veya etopozid tedavi için yeterli olabilmektedir (121).

2.1.7.6 Yüksek Riskli GTN de Kemoterapi

Bu hastalarda tek ajan tedaviye büyük ihtimalle direnç gelişeceği için çoklu ajan kemoterapi tedavide kullanılır. Bu hastaların çoğu tipine bakılmaksızın gebelikten aylar veya yıllar sonra çok sayıda metastaz ile gelirler (11).

Etopozid, metotreksat ve aktinomisın-D'nin siklofosfamid ve vinkristin ile değişmeli kullanımı (EMA/CO) çoğu yüksek riskli hastalarda iyi tolere edilen ve oldukça etkili olan bir rejimdir. Çoğunlukla tercih edilir. Bu rejim ile primer remisyon oranları %54-91 arasında değişir (122).

Tedavi her 2-3 haftada bir uygulanır. β -hCG negatif gelene kadar tedaviye devam edilir. Sonrasında hastaya en az 3 kür daha konsolidasyon tedavisi verilir (44). $\frac{1}{4}$ hastada tedaviye direnç gelişmesine ve hastalığın tedaviden sonra tekrarlamasına rağmen bu hastalarda toplam sağ kalım oranı %86-92 arasında değişir (66).

Yüksek Riskli GTN de EMA/CO rejimi		
Tedavi Günü	Protokol	Uygulama
1.	Etoposid Act D MTX	100 mg/m ² İV 30 dk 0.5 mg İVP 100 mg/m ² İVP, sonra 200 mg/m ² 500 ml D5W 12 saat
2.	Etoposid Act D Folinik Asit	100 mg/m ² İV 30 dk 0.5 mg İVP 15 mg İM veya PO, S:2x1 toplam 4 doz MTX(1.günde)
8.	Siklofosfamid Vinkristin	600 mg/m ² İV 1.0 mg/m ² İVP

Tablo 5: Yüksek Riskli GTN de EMA/CO rejimi (4)

2.1.7.7 Ultra Yüksek Riskli GTN’de Kemoterapi

Risk skoru ≥ 13 olan hastalar bu gruptadır. Tedaviye standart kemoterapi ile başlamak ani tümör yıkımı ile ciddi kanama, metabolik asidoz, kemik iliği süpresyonu, sepsisemi ve multipl organ yetmezliğine yol açabilir. Erken ölüm gerçekleşebilir. Bunu önlemek için tedaviye tam doz başlamak yerine yumuşak bir başlangıç daha uygun olur (112).

Seçili hastalarda EMA/CO ya başlamadan önce 1-2 siklus EP (etopozit 100 mg/m² ve sisplatin 20 mg/m²) ile indüksiyon tedavisine başlamak sağ kalımı arttırır (123). Bu hasta grubunda en çok tercih edilen tedavi rejimi EMA/CO da ki sekizinci günde siklofosfamid ve vinkristin ile etopozit ve sistilatinin yer değiştirdiği EMA/EP rejimidir. Bu hastalarda konsolidasyon tedavisine daha uzun süre yani 4 siklus olarak devam edilir (44).

2.1.7.8 Nüks veya Kemoterapiye Dirençli Yüksek Riskli GTN de Kemoterapi

Bu grupta hastaların yaklaşık %30-40'ı bulunur. Bu hastaların tedavi sonrası %75-80 'inin sonuçları mükemmeldir (124). Bu grubun risk faktörleri arasında akciğer ve vajina dışındaki alanlara çok sayıda metastaz varlığı ve yetersiz 1. basamak kemoterapi sayılabilir (125).

EMA/CO ile nüks eden veya bu tedaviye direnç geliştiren yüksek riskli hastalarda EMA/EP veya paklitaksel ve sisplatin ile haftalık değişen paklitaksel ve etopozit (TE-TP) tedavisi kullanılabilir (112).

Hastalığın nüksettiği durumlarda FDG-PET taraması aktif hastalık alanının tespit etmede yardımcı olur. Kür elde etme ve cerrahi rezeksiyon durumunu kolaylaştırabilir (79).

2.1.7.9 Beyin Metastazı Durumunda Yönetim

Hastalar nöbet, baş ağrısı ve hemiparezi ile başvurabilir (50). Tanıda gecikmeye bağlı olarak hastalar ilk başvuru sırasında ölmek üzere olabilir. Bu durumlarda acil kraniyotomi hastayı stabil hale getirmek için yapılabilir. Sonrasında tedavinin aktif fazında yoğun bakım desteği gereklidir (126). Deneyimli merkezlerin çoğunda GTN nedeniyle ölümlerin çoğu DSÖ risk skoru 12 veya daha fazla olan evre IV olan hastalarda meydana gelir (14).

Tanı konulduktan sonraki ilk birkaç hafta nörolojik bozukluk olmaz ise, metastaz olan hastalarda iyileşme oranı yüksek bildirilmiştir. Bu gruptaki hastalarda KT, cerrahi ve radyasyonla birlikte çok yönlü agresif tedavi iyileşmeyi artırır. Hem beyin metastazı hem de karaciğer metastazının birlikteliği kötü prognostik bir bulgudur (66).

Ayrıca bu gruptaki hastalarda MTX dozu 1 mg/ m²' ye arttırılırsa, ilaç kan beyin bariyerini geçebilir ve MTX intratekal 12,5 mg uygulanabilir (50).

2.1.7.10 Diğer Tedavi Yöntemleri

Radyoterapi tedavide sınırlı olarak kullanılmaktadır, fakat beyin metastazı olan hastalarda etkili olabilmektedir (44).

Uterin kanamalarda başka bir seçenek olarak arter embolizasyonu uygulanabilir. Karaciğer kanaması ve KT'ye dirençli hastalık varlığında selektif hepatik arter embolizasyonu başka bir tedavi şeklidir. Pembrolizumab gibi immünoterapötik ajanlar bazı hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir (44).

2.1.7.11 Tedavi Sonrası İzlem

Düşük riskli hastalar β -hCG düzeyi negatif oluncaya kadar haftalık sonrasında 12 ay boyunca aylık olarak takip edilir. Her ay kan düzeyleri kontrol edilir. Yüksek riskli hastalar ise geç dönem tekrarlama riski nedeniyle 24 ay boyunca takip edilmelidir. Ayrıca izlem süresi boyunca hastalara oral kontrasepsiyon önerilmelidir (66).

2.1.8 Fizyolojik Sonuçlar

Artan anksiyete, sinirlilik, tükenmişlik ve konfüzyon sıktır. Prognozun iyi olmasına rağmen hasta ve eşinin uzun süre gebelik ile ilgili kaygıları olur (127). Cinsel işlev bozukluğu da bir diğer sık, fakat eksik bildirilen bir komplikasyondur (128).

2.1.9 Takip Eden Gebelik Sonuçları

Remisyon elde edildikten sonra, hastalarda normal gebelik beklenmesine rağmen, bazı kanıtlar, KT den sonraki 6 ay içinde olan gebeliklerde istenmeyen maternal sonuçlar ve spontan düşüklerin sık görüldüğünü bildirmiştir (129). Daha önceden mol gebeliği olan kadınların %1'inde mol gebeliğin tekrarlama riski vardır ve hastalar bilgilendirilmelidir (3). Çoğu hastada mol gebelik öncekine benzer şekilde olacaktır (66). EMA/CO kombine kemoterapisinden sonra bir gebeliğin meydana gelmesi ve bunun başarılı sonuçlanma olasılığı oldukça yüksektir (130).

2.1.10 Sekonder Tümörler

Uygulanan tedaviden 25 yıl sonra etopozid-merkezli kombine kemoterapi; kolon kanseri, malign melanom, meme kanseri ve lösemi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Risk artışı bu hastalıkların tümünde %50 olarak bulunmuştur (131). Bu sebeple etopozid; tek ajan tedaviye direnç olasılığı olan hastalar hatta yüksek riskli metastatik hastalığı olanların tedavisinde kullanılmalıdır (66).

2.1.11 Fantom β -hCG

Bazen hastalık bulunmadığı halde hekimler tarafından hatalı olarak tedavi almalarına sebep olan serum β -hCG düzeylerinde persiste olan hafif yükselişler belirlenir. Bu fantom β -hCG yorumu β -hCG'nin immün analizini engelleyen heterofilik antikorların serumda oluşundan kaynaklanır ve yanlış pozitif sonuca sebep olur. Tanıyı doğrulamak için ilk olarak gebelik testi yapılır. Fantom β -hCG ile heterofilik antikorlar filtre edilemez ve böbrekten atılamaz. Bu sebeple idrar testi negatif olarak sonuçlanır.

Bu yöntem ile hastalığı dışlamak için indeks serum β -hCG seviyesi anlamlı olarak idrardaki saptama eşiğinden yüksek olması gerekmektedir. Bir başka yöntem ise; alınan serum örneklerine seri dilüsyon uygulanmasıdır. Gerçek β -hCG düzeyinde orantılı azalma görülürken, fantom β -hCG değişmeden kalır (66).

2.1.12 Sessiz Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Gerçek β -hCG'nin hafif yükselmeyle persistans gösterdiği hastalarda fizik muayene ya da görüntüleme ile tümör belirlenememişse keşfedilmeyen premalign durum olabilir. Eğer olanaklıysa fantom β -hCG kesinlikle dışlanmalıdır. Düşük β -hCG kaybolmadan önce aylar veya yıllar boyu persiste izlenebilir. Cerrahi ya da kemoterapi genellikle etkili olmaz. Belirlenemeyen düzeyler için düşük dozda hormonal kontrasepsiyon kullanılabilir. Ancak sonuç olarak metastatik hastalık gelişebileceği için hastalar yakından takip edilmelidir (66).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2005-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve GTH tanısı konulan hastalar incelendi. Çalışma öncesinde üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (20-KAEK-245).

Belirtilen tarih aralığında patolojik tanısı GTH olan 134 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan sayısı, kan grubu, uygulanan tedaviler, GTH'den sonraki term gebelik sayısı, tanı konulduğu gebelik haftası gibi veriler incelendi. Hastaların daha önceki molar gebelik öyküsü, hiperemezis, hipertiroidi, preeklampsi-eklampsi varlığı, transfüzyon ve kemoterapi ihtiyacı değerlendirildi. Hastaların başvuru şikâyetleri, GTH histolojik alt tipi, hastanenin arşiv dosyaları ve elektronik veri tabanına ulaşılarak kaydedildi. Hastaların yapılan müdahale öncesi ve sonrası rutin kontrol amaçlı değerlendirilen hemoglobin değeri, β -hCG değerleri, TSH, T4 ve T3 değerleri kaydedildi ve değerlendirildi. Hastaların müdahale sonrası hemoglobin değerleri kaydedildi ve değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) tanısı alarak takip/tedavisi yapılan hastalar, çalışmadan dışlanma kriterleri; Histopatolojik tanısı gestasyonel trofoblastik hastalık olarak sonuçlanmayan hastalar olarak belirlendi.

Demografik ve sayısal veriler "IBM SPSS Statistics Version 26.0" (IBM SPSS ,New York, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve n (%) olarak verildi. Verilerden tanısı parsiyel ve komplet mol olanlar birbiri ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmada normal dağılıma işaret eden parametrik değerler için Students T testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Kliniğimizde 2005-2020 arasında toplamda 11498 canlı doğum gerçekleşmiştir. Çalışmaya histopatolojik tanıları GTH ile uyumlu olan 134 hasta dahil edildi. GTH insidansı ise 1000 canlı doğumda 11,65 olarak bulundu. GTH hastalarına ameliyathane şartlarında, genel anestezi altında, vakum küretaj uygulandığı tıbbi kayıtlardan tespit edildi. Hastaların yaş, parite, fertilité arzusu göz önüne bulundurularak uygun hastalara histerektomi yapıldığı görüldü. Bazı hastaların tanıların beklenti dışında, küretaj sonrası patolojik olarak konulduğu tespit edildi. Yapılan cerrahi işlem sonrası hastaların β -hCG takibine alındığı; post-operatif dönemde β -hCG değerleri üç kez ard arda negatif oluncaya kadar haftalık takipler, sonraki bir yıllık dönemde ise aylık takipler yapıldığı tespit edildi. Yapılan takiplerde vakum küretaj sonrası üzerinden 12 hafta geçmesine rağmen β -hCG değerleri yükselen veya plato çizen ve remisyona girmeyen hastalarda persiste gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) olduğu kabul edilmiştir.

Hastaların patolojik sonuçlarına göre tanısı parsiyel mol tanısı alan 91, komplet mol tanısı alan 37 hasta bulundu. Tanısı mol hidatiform olarak bulunan ve alt tipi belirlenemeyen hasta sayısı 3 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde GTN geliştiği görüldü. 2 hastaya histerektomi uygulanmış, kalan 132 hastaya D&C/ terapötik küretaj /vakum küretaj uygulanmış ve hastalar takibe alınmıştır. Vakum küretaj veya histerektomi yapılan hastaların başlangıçta veya takibinde metastaz saptanmışsa, izlemde serum β -hCG değerleri yükselmisse hastaların kemoterapi rejimlerinin planlanması açısından Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na yönlendirildiği tespit edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $29,9 \pm 7,49$ idi. Hastalığın görüldüğü minimum yaş 17, maksimum yaş 54 olarak belirlendi. GTN gelişen hastalarda ortalama yaşı ise $33,66 \pm 14,42$ olarak görüldü. Gravida sayısı ortalama $3,0 \pm 1,9$ idi. Sırasıyla parite ortalaması $1,29 \pm 1,1$; yaşayan ortalaması $1,23 \pm 1,1$ ve abortus ortalaması $0,66 \pm 1,49$ idi. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayıları, ortalama $\pm$ standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerleri şeklinde Tablo 6'da gösterilmiştir.

	Ort$\pm$SS	Min	Max
Yaş	29,9 $\pm$ 7,49	17,00	54,00
Gravida	3,00 $\pm$ 1,9	1	15,00
Parite	1,00 $\pm$ 1,1	0	4,00
Yaşayan	1,23 $\pm$ 1,1	0	4,00
Abortus	0,66 $\pm$ 1,49	0	13,00

Tablo 6: Hastalara ait demografik veriler

Parsiyel mol tanısı alan hastalarda ortalama yaş $29,5\pm6,17$ iken komplet molde ortalama $31,4\pm8,54$ olarak bulundu. Ayrıca parsiyel mol ve komplet mol olgularının gravida sayıları sırasıyla ortalama $2,92\pm1,87$ ve $3,29\pm2,14$ olarak bulundu. Parite sayıları ortalamaları sırasıyla $1,24\pm1,07$ ve $1,40\pm1,32$, yaşayan sayıları $1,19\pm1,07$ ve $1,29\pm1,22$, abort sayıları da $0,63\pm1,53$ ve $0,83\pm1,50$ olarak tarandı. Bulunan bu değerlerin hepsi birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Demografik veriler ile ilgili sonuçlar aşağıdaki gibidir:

	Parsiyel Mol	Komplet Mol	P değerleri
Yaş	$29,5\pm6,17$	$31,4\pm8,54$	0,22
Gravida	$2,92\pm1,87$	$3,29\pm2,14$	0,32
Parite	$1,24\pm1,07$	$1,40\pm1,32$	0,50
Yaşayan	$1,19\pm1,07$	$1,29\pm1,22$	0,65
Abort	$0,63\pm1,53$	$0,83\pm1,50$	0,50

Tablo 7: Parsiyel ve komplet mol tanısı alan hastalarda demografik veriler

Hastaların tanı aldığı gebelik haftası ortalama $8,47\pm2,25$ idi. Hastaların en erken 5.haftada en geç 17.haftada tanı aldıkları görüldü. Term gebelik sonuçları ortalama $1,72\pm1,08$ idi. Hastaların tanı aldığı gebelik haftası ve term gebelik sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

	Ort$\pm$SS	Min	Max
Term Gebelik	$1,72\pm1,08$	0	4,00
Gebelik Haftası	$8,47\pm2,25$	5,00	17,00

Tablo 8: Hastaların term gebelik sayıları ve gebelik hafta sayıları

Parsiyel ve komplet molde hastaların tanı aldığı haftaların ortalaması sırasıyla $8,65\pm2,29$ ve $8,40\pm2,03$ olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,53$). Gebelik haftası ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

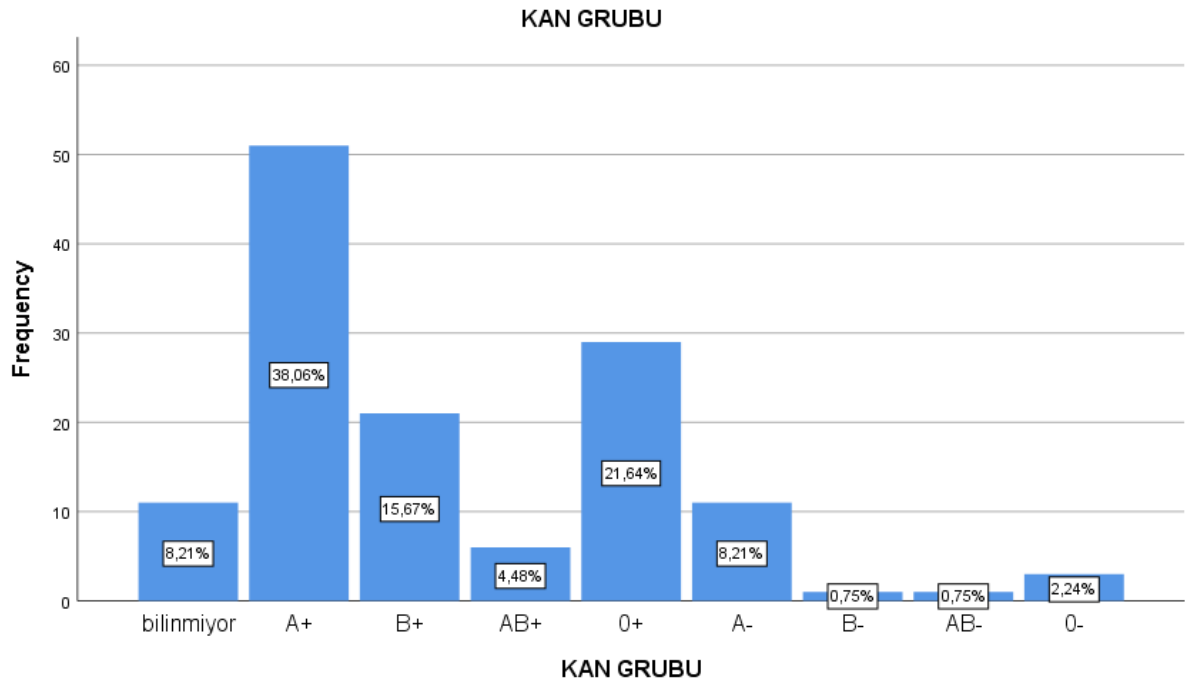
	Parsiyel Mol	Komplet Mol	P değeri
Gebelik Haftası	$8,65\pm2,29$	$8,40\pm2,03$	0,55

Tablo 9: Parsiyel ve komplet mol tanısı alan hastaların tanı aldığı gebelik hafta sayıları

Hastaların kan grupları incelendiğinde ise; 134 hastanın 11'inde (%8,2) arşiv taramalarında kan grubunun olmadığı izlendi. 51 hasta (%38,1) A Rh+ kan grubuna sahipti. 21 hasta (% 15,7) B Rh+, 6 hasta (%4,5) AB Rh+, 29 hasta (%21,6) 0 Rh-, 11 hasta (%8,2) A Rh, 1 hasta (%0,7) B Rh- , 1 hasta (%0,7) AB Rh- ve 3 hasta (% 2,2) 0 Rh- kan gruplarına sahip olduğu görüldü. Kan gruplarına ait tablo ve grafik aşağıda sırasıyla gösterilmiştir.

Kan Grubu	Kan Grubu	n	%
	Bilinmiyor	11	8,2
	A+	51	38,1
	B+	21	15,7
	AB+	6	4,5
	0+	29	21,6
	A-	11	8,2
	B-	1	0,7
	AB-	1	0,7
	0-	3	2,2

Tablo 10: Hastaların kan gruplarının sayı ve yüzdeleri

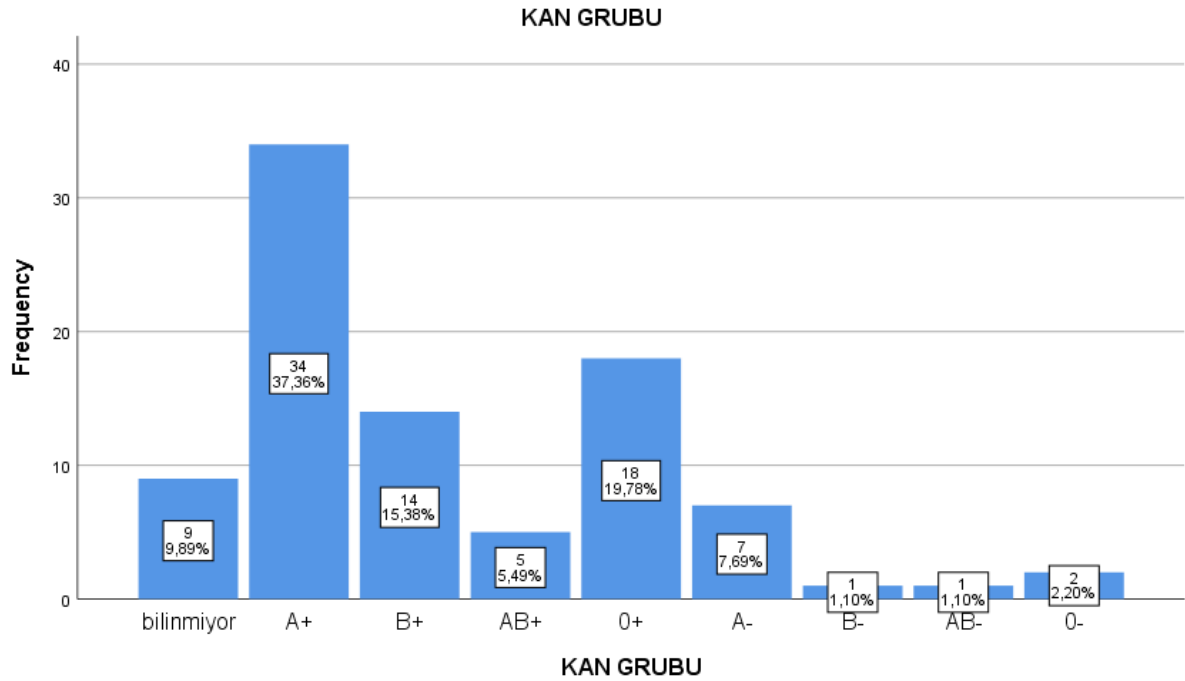


Grafik 1: Hastaların kan gruplarının sayı ve yüzdelerinin dağılımları

Parsiyel molde kan gruplarının yüzdeleri A+ grubunda %37,4, B+ grubunda 15,4, AB+ grubunda %5,5 ,0+ grubunda % 19,7 , A- grubunda %7,7, B+ grubunda %1,1, AB- grubunda %1,1 iken 0- grubunda ise %2,2 olmuştur. Bu gruptaki hastaların %9,9’unda kan grubuyla ilgili arşiv taramalarında ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Kan Grubu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilinmiyor	9	9,9
A+	34	37,4
B+	14	15,4
AB+	5	5,5
0+	18	19,7
A-	7	7,7
B-	1	1,1
AB-	1	1,1
0-	2	2,2
Toplam	91	100

Tablo 11: Parsiyel mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımı

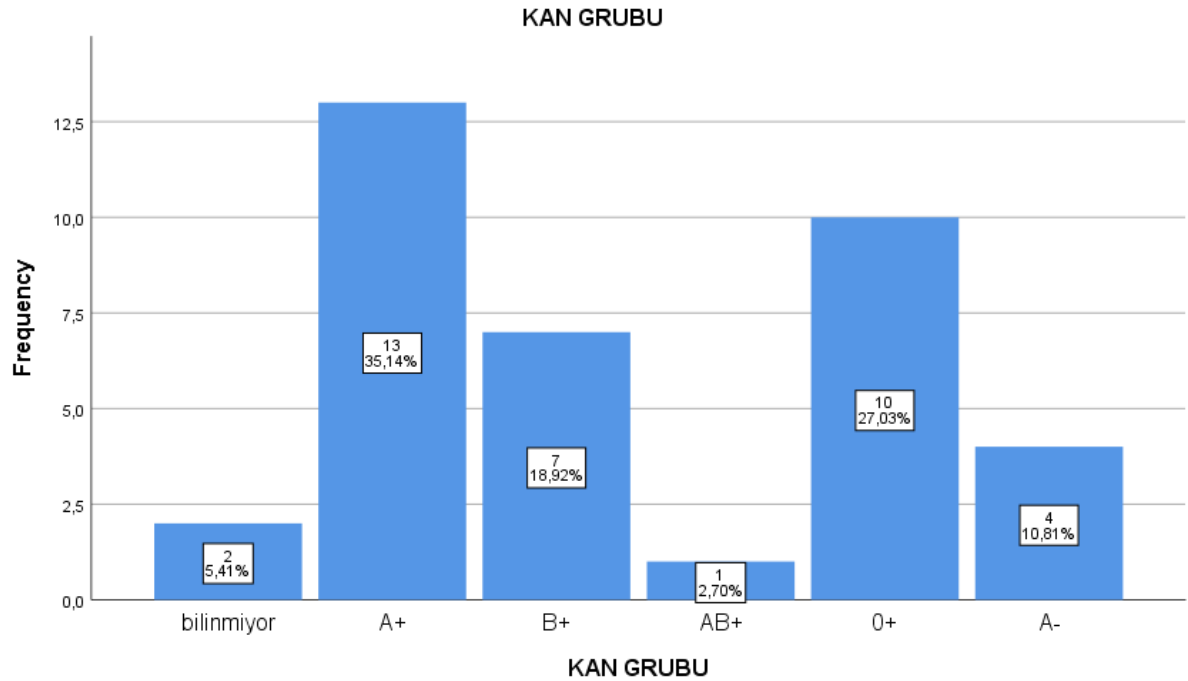


Grafik 2: Parsiyel mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımları

Komplet molde kan gruplarının yüzdeleri A+ grubunda %35,1, B+ grubunda 19, AB+ grubunda %2,7 ,0+ grubunda % 27 , A- grubunda ise %10,8 olmuştur. Bu gruptaki hastaların da %5,4 'ünde kan grubuyla ilgili arşiv taramalarında ilgili veriye ulaşılammıştır.

Kan Grubu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilinmiyor	2	5,4
A+	13	35,1
B+	7	19,0
AB+	1	2,7
0+	10	27,0
A-	4	10,8
B-	0	0,0
AB-	0	0,0
0-	0	0,0
Toplam	37	100

Tablo 12: Komplet mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımları

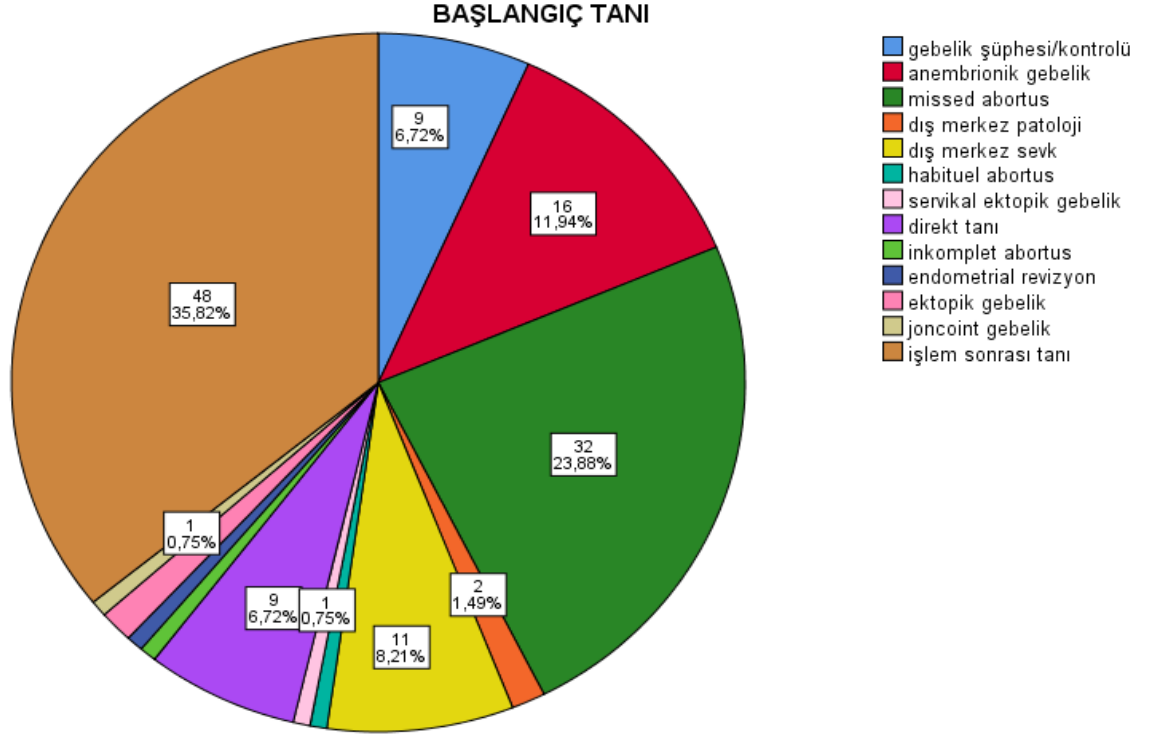


Grafik 3: Komplet mol tanısı alan hastalarda kan gruplarının sayı ve yüzde dağılımları

Arşiv ve veri tabanı tarandığında hastaların ilk başvuru nedenlerinin sayısı ve yüzdeleri aşağıdaki tablo, şekil ve grafikte gösterilmiştir. 134 hastanın; 9'u (%6,7) gebelik şüphesi/kontrolü için başvurmuştur. 16 hasta da (%11,9) kliniğimize kanama şikayetiyle başvurmuş ve anembriyonik gebelik tanısı almıştır. 32 hastaya (%23,9) missed abortus tanısı ile işlem yapılmıştır. 2 hasta (%1,5) ise dış merkez patoloji sonucuna göre takibe alınmıştır. 11 hasta (%8,2) dış merkezden GTH şüphesi ile sevkli olup takip ve tedavileri kliniğimizde yapılmıştır. 1 hasta (%0,7) habitüel abortus tanısı ile işleme alınmış ve GTH tanısı patoloji sonucuna göre konmuştur. 1 hastaya (%0,7) servikal ektopik gebelik tanısı başta konulmuş sonrasında işlem uygulanmıştır. 9 hastaya (%6,7) yapılan klinik değerlendirme sonucu direkt tanı konmuştur. 1 hasta (%0,7) inkomplet abort tanısı ile başvurmuş, 1 hastaya (%0,7) endometrial revizyon sonrası patoloji sonucu bakılmış ve tanı konmuştur. 2 hasta (%1,5) başta ektopik gebelik nedeniyle takip edilmiş ve işlem uygulanmıştır. 1 hasta (%0,7) joncoint gebelik (yapışık ikiz) nedeniyle işlem görmüştür. 48 hasta (%35,8) ise klinik şüphe doğrultusunda takip edilmiş ve işlem görmüştür. Sonrasında patoloji sonucuna göre tanı konmuştur.

Başlangıç Tanı		n	%
	Gebelik Şüphesi/Kontrolü	9	6,7
	Anembriyonik Gebelik	16	11,9
	Missed Abortus	32	23,9
	Dış Merkez Patoloji	2	1,5
	Dış Merkez Sevk	11	8,2
	Habituel Abortus	1	0,7
	Servikal Ektopik Gebelik	1	0,7
	Direkt Tanı	9	6,7
	İnkomplet Abortus	1	0,7
	Endometrial Revizyon	1	0,7
	Ektopik Gebelik	2	1,5
	Joncoint Gebelik (Yapışık İkiz)	1	0,7
	İşlem Sonrası Tanı	48	35,8
	Toplam	134	100

Tablo 13: Hastaların başvuru tanılarının sayı ve yüzdeleri

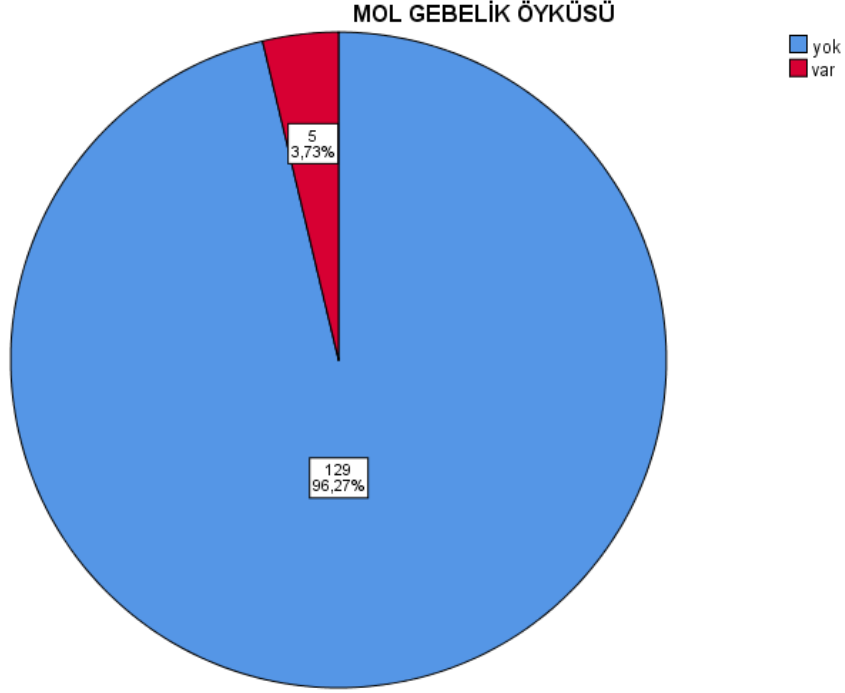


Şekil 1: Hastaların başvuru tanılarının sayı ve yüzdelerinin dağılımları

Hastaların daha önceki mol gebelik öyküsü sorgulandığında; 129 hastanın (%96,3) mol gebelik öyküsü olmadığı, 5 hastanın (%3,7) önceden mol gebelik geçirdiği bilgisine ulaşılmıştır. Mol gebelik öyküsü ile ilgili tablo ve şekil aşağıda gösterilmiştir:

Mol Gebelik Öyküsü		n	%
	Yok	129	96,3
	Var	5	3,7
	Toplam	134	100

Tablo 14: Hastaların mol gebelik geçirmiş olma durumunun sayı ve yüzdeleri



Şekil 2: Hastaların mol gebelik geçirmiş olma durumunun sayı ve yüzdelерinin dağılımları

Hastalara işlem öncesi rutin bakılan β -hCG değеrleri tarandı. Ortalama β -hCG değeri 51264,14 $\pm$ 104970,5 olarak belirlendi. Minimum değеr 1387 ve maksimum değеr 702719 olarak izlendi. Hastalara ait vakum küretaj öncesi belirlenen β -hCG değеrleri ortalama $\pm$ SS, minimum ve maksimum değеrleri şeklinde Tablo 15’te gösterilmiştir.

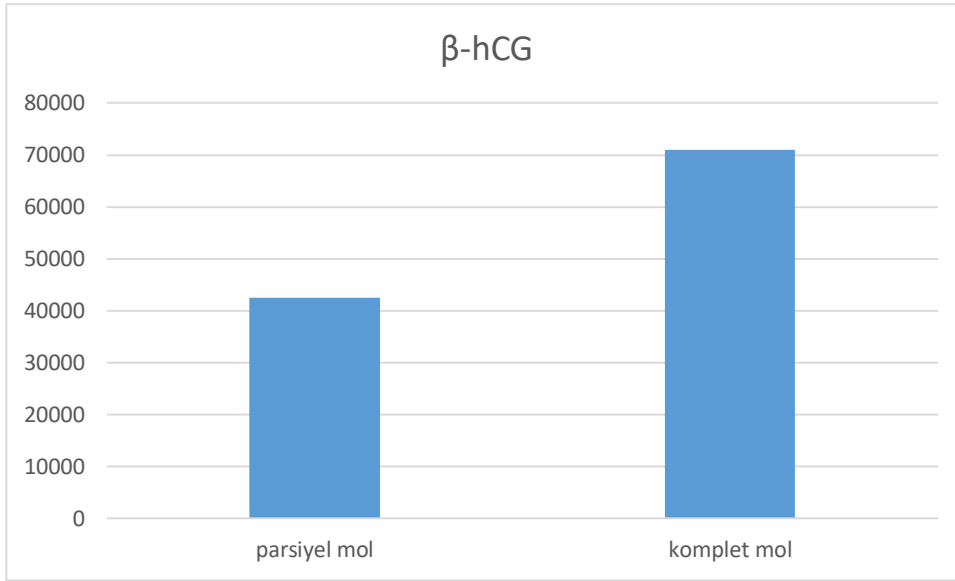
	Ort $\pm$ SS	Min	Max
β-hCG	51264,14 $\pm$ 104970,5	1387,00	702719,00

Tablo 15: Hastaların genel olarak β -hCG değеrleri

Parsiyel mol tanısı olan olguların β -hCG ortalaması 42548,69 $\pm$ 97379,70 iken komplet mol grubunda ortalama 71001,05 $\pm$ 124984,20 olarak izlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir(p=0,22).

	Parsiyel Mol	Komplet Mol	P değeri
β-hCG	42548,69 $\pm$ 97379,70	71001,05 $\pm$ 124984,20	0,22

Tablo 16: Parsiyel ve Komplet mol tanısı alan hastaların β -hCG değеrleri



Grafik 4: Parsiyel ve komplet mol tanılı hastaların ortalama β-hCG değerleri

Hastaların TFT değerleri de tarandı. Ortalama TSH değeri $1,53 \pm 1,32$ olarak belirlendi. Minimum değer 0,005 ve maksimum değer 9,14 idi. Sırasıyla ortalama T4 değeri $1,40 \pm 0,56$ minimum değer 0,66 ve maksimum değer 3,31, son olarak ortalama T3 değeri $2,88 \pm 1,87$ Minimum değer 1,00 ve maksimum değer 19,15 idi . Hastalara ait müdahale öncesi bakılan TFT değerleri ortalama± standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerleri şeklinde Tablo 17’de gösterilmiştir.

	Ort±SS	Min	Max
TSH	1,53±1,32	0,005	9,14
T4	1,40±0,56	0,66	3,31
T3	2,88±1,87	1,00	19,15

Tablo 17: Hastaların genel olarak TFT değerleri

Parsiyel molde ortalama TSH değeri $1,49 \pm 1,09$ olurken komplet molde ise $1,69 \pm 1,83$ olarak bulundu ($p=0,54$).Serbest T4 değerleri ortalama parsiyel molde $1,4 \pm 0,51$ ng/dl iken komplet molde ise $1,45 \pm 0,71$ ng/dl olarak izlendi ($p=0,60$).T3 değerleri de parsiyel molde ortalama değeri $2,87 \pm 1,26$ olarak izlenirken komplet molde bu değer $3,02 \pm 2,98$ tespit edildi ($p=0,77$). Gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

	Parsiyel Mol	Komplet Mol	P değeri
TSH	1,49±1,09	1,69±1,83	0,54
T4	1,4±0,51	1,45±0,71	0,60
T3	2,87±1,26	3,02±2,98	0,77

Tablo 18: Parsiyel ve komplet mol tanılı hastalarda TFT değerleri

Hastalara uygulanan girişim öncesi ve sonrası hemoglobin (Hb) değerlerinin bakılmış olduğu görüldü. İşlem öncesi Hb değeri ortalama 12,26±1,28 idi. Hb en düşük değerinin 7,5 en yüksek değerinin 15,07 ölçülmüş olduğu görüldü. İşlem sonrasında hastaların kontrol Hb değerleri incelendiğinde ortalamanın 11,64±1,27 olduğu görüldü. En yüksek değer 14,4 iken en düşük değer 6,6 olarak izlendi. Yapılan girişimler öncesi ve sonrası hemoglobin (Hb) değerleri tablo 19’da gösterilmiştir:

	Ort±SS	Min	Max
Preop Hemoglobin	12,26±1,28	7,5	15,07
Postop Hemoglobin	11,64±1,27	6,6	14,40

Tablo 19: Hastaların Hb değerleri

Parsiyel ve komplet mol tanısı olan hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında parsiyel mol tanısı alanların işlem öncesi ortalama Hb değeri 12,38±1,2 olurken, komplet molde ise bu ortalama değer 12,08±1,26 olarak izlendi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,24). İşlem sonrası Hb değerleri içinse parsiyel molde ortalama 11,75±1,19 olurken komplet molde ise bu ortalama 11,50±1,19 olarak tespit edildi. Fakat yine iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,30).

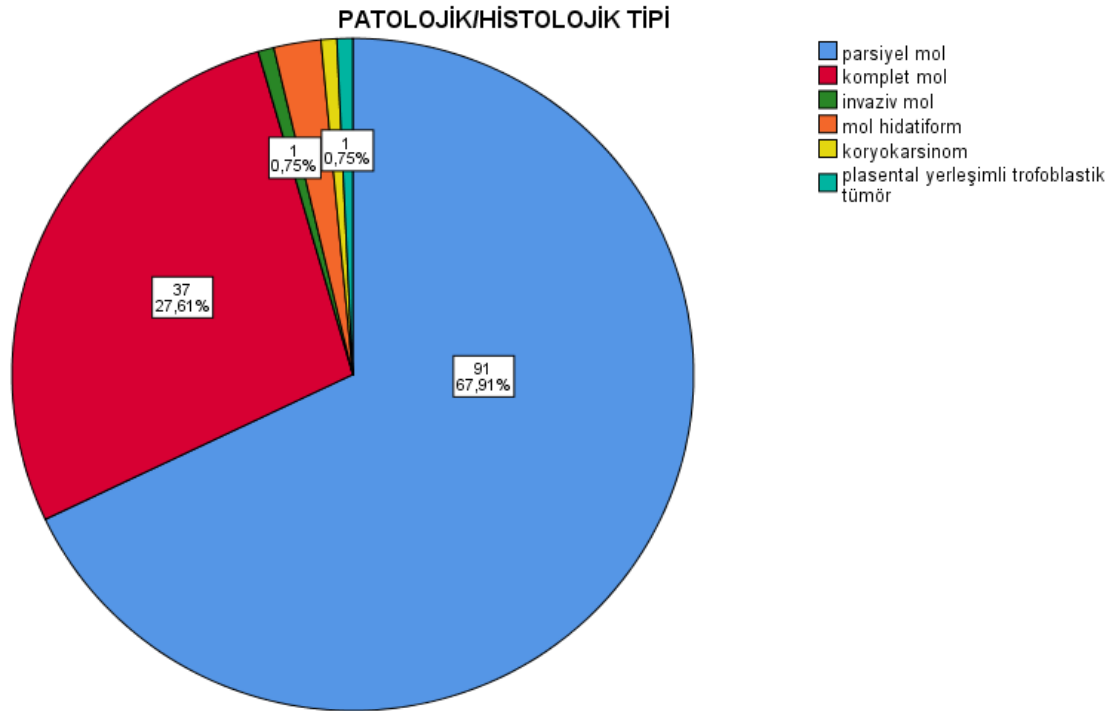
	Parsiyel Mol	Komplet Mol	P değeri
Preop Hemoglobin	12,38±1,2	12,08±1,26	0,24
Postop Hemoglobin	11,75±1,19	11,50±1,19	0,30

Tablo 20: Parsiyel ve komplet mol tanılı hastalarda Hb değerleri

Hastaların arşiv taramalarından patoloji raporları incelendi ve şu sonuçlar elde edildi: Tanısı parsiyel mol olanların sayısı 91 idi (%67,9). Komplet mol tanısı alan 37 hasta (%27,6) bulundu. İnvaziv mol tanısı alan 1 hasta (%0,7) bulundu. Tanısı mol hidatiform olarak bulunan ve alt tipi belirlenemeyen hasta sayısı 3 idi (%2,2). 1 hasta (%0,7) koryokarsinom, 1 hasta (%0,7) PSTT tanısı aldı. Patolojik tanılara ait tablo ve şekil aşağıda gösterilmiştir:

Patolojik/Histolojik Tipi		n	%
	Parsiyel Mol	91	67,9
	Komplet Mol	37	27,6
	İnvaziv Mol	1	0,7
	Mol Hidatiform (Alt Tipi Belirlenemeyen)	3	2,2
	Koryokarsinom	1	0,7
	Plasental Yerleşimli Trofoblastik Tümör	1	0,7

Tablo 21 : Hastaların patolojik tanılarının sayısı ve yüzdeleri



Şekil 3 : Hastaların patolojik tanılarının sayısı ve yüzdelerinin dağılımları

Arşiv taramasında hastaların epikrizlerinden GTH ile görülebilen ilişkili durumlar tarandı. Hastalarda hiperemezis gravidarumun gelişme durumu incelendi. 130 hastada (%97,01) hiperemezis gravidarum gelişmediği görüldü. 4 hastada (%2,99) ise hiperemezis gravidarum geliştiği görüldü. Hiperemezis gravidarum durumları ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

		n	%
Hiperemezis Gravidarum	Yok	130	97,01
	Var	4	2,99
	Toplam	134	100

Tablo 22 : Hastaların hiperemezis gravidarum durumlarının dağılımı

Hastaların hipertiroidi durumları tarandı. 13 hastada (%9,7) hipertiroidi izlendi. 121 hastada (%90,3) hipertiroidi gözlenmedi. Hipertiroidi durumu ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

		n	%
Hipertiroidi	Yok	121	90,3
	Var	13	9,7
	Toplam	134	100

Tablo 23 : Hastaların hipertiroidi durumlarının dağılımı

Hastaların pre/eklempsi gelişme durumları da tarandı. 134 hastanın hiçbirinde (%100) ise pre/eklempsi görülmediği bilgisine ulaşıldı. Pre/eklempsi durumu ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

		n	%
Pre/Eklempsi	Yok	134	100
	Var	0	0
	Toplam	134	100

Tablo 24 : Hastaların pre/eklempsi durumlarının dağılımı

Hastalara işlem sonrası kan transfüzyonu gerekliliği epikrizlerden tarandı. 3 hastada (%2,2) transfüzyon gerekli oldu. 131 hastada (%97,8) transfüzyona gerek duyulmadı. Kan transfüzyonu durumu ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

Transfüzyon		n	%
	Yok	131	97,8
	Var	3	2,2
	Toplam	134	100

Tablo 25 : Hastaların transfüzyon durumlarının dağılımı

GTH takibinde hastaların kemoterapi gereklilikleri tarandığında 7 hastada (%5,2) kemoterapötik ajan olarak metotreksat uygulanmış olduğu tespit edildi. 127 hastada (%94,8) kemoterapiye ihtiyaç duyulmamıştır. Hastaların kemoterapi durumu ile ilgili tablo aşağıdaki gibidir:

Kemoterapi		n	%
	Yok	127	94,8
	Metotreksat	7	5,2
	Toplam	134	100

Tablo 26: Hastaların kemoterapi durumlarının dağılımı

5. TARTIŞMA

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH); spontan rezolüsyon ile sonuçlanabilen benign mol hidatiformdan, hayatı tehdit edebilen metastatik GTN'ye kadar değişken bir spektruma sahiptir ve trofoblastların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur.

Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu farklı insidanslar raporlanmıştır. Çalışmalardaki oran farklılıklarının toplum bazlı/hastane bazlı olmalarına göre değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Toplum bazlı çalışmalarda Güney Doğu Asya ülkelerinde HM insidansı Avrupa ve Amerika'ya göre 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (132). Mol hidatiform insidansı Endonezya'da 1000 doğumda 11.5 iken, Japonya'daki insidansı 1000 doğumda 1.65, Amerika'da ise 1000 doğumda 1'den daha azdır (133,134). Zakaria ve ark.(135)'ların Mısır'da yaptığı çalışmada molar gebelik ve GTH insidansları 1000 canlı doğumda sırasıyla 13,1 ve 3,2 olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde hastane bazlı yapılan çalışmalarda oranlar farklılık göstermektedir. 2014 yılında ülkemizde Özalp ve ark.(136)'larının yaptığı 28 merkezi içeren çalışmada GTH insidansı 0,38/1000'dir. Gül ve ark. (137)'lerinin yaptıkları çalışmada GTH insidansı 12.9/1000 doğum olarak raporlanmıştır. Çetin ve ark. (136)'lerinin yaptıkları bir çalışmada insidans 6.6/1000, Barut ve ark.(138)'lerinin yaptığı bir çalışmada ise GTH insidansı 22.6/1000 doğum olarak raporlanmıştır. Karateke ve ark. (7)'lerinin yaptığı çalışmada ise molar gebelik hızı 5/1000 olarak hesaplanmıştır. Özalp ve ark. (6)'ları tarafından ülkemizde yapılan hastane bazlı çalışmalarda ise 68 senelik süre zarfında 1000 gebelik için insidans 0.3-16.0, 1000 doğum için insidans ise 1.0-24.5 olarak raporlanmıştır. Budak ve ark. (139)'ların yaptığı çalışmada insidans iki yıllık dönem olarak hesaplanmış ve 1000 doğumda 2,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise GTH insidansı 11.65/1000 doğum olarak belirlenmiştir. Anlaşılacağı üzere çalışmalar arasındaki farklılıkların farklı coğrafik bölgelerin durumunu yansıtması, sosyoekonomik durumdaki değişiklikler veya erken gebelik kayıplarıyla alakalı veri kaydındaki duyarlılıktan kaynaklandığı tahmin edilebilir. Çalışmamızın toplum kökenli değil klinik kökenli bir çalışma olması bu insidansı ortaya çıkarmış olabilir. Tokat ilindeki tek tersiyer merkez olması sebebiyle hastalar çoğunlukla kliniğimize refere edilmektedir. İnsidansın görece olarak yüksek olması bu nedene bağlanabilir.

Literatürde GTH'ların gerek planlanmış gerek planlanmamış bütün gebeliklerde ortaya çıkabildiği ve en sık reproduktif çağın erken dönemlerinde görüldüğü bildirilmiştir (1,140,141). Hastalık ileri yaşta gebe kalanlarda daha az görülür, fakat 3. dekattan sonra meydana gelen gebeliklerde postmolar GTN oluşumunun daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (142,143). Uberti ve ark. (144)'ları bu hastalığın oluşumu açısından yaşın anlamlı fark meydana getirmediğini; metastatik GTN grubunda yaşın, diğer hasta grubuna kıyasla biraz daha yüksek olmakla beraber yaş ile hastalığın prognozu arasında ilişkilendirilebilen bir farkın olmadığını bildirmişlerdir.

Gül ve ark. (145)'lerinin Van'da yaptığı bir çalışmada mol hidatiform vakaları ele alınmış ve bu çalışmada yaş ortalaması 28,5 olarak bulunmuştur. Adalı ve ark.(146)'larının Kars'ta bir üniversite hastanesinde yaptığı bir çalışmada komplet mol gebeliklerde ortalama yaş $34 \pm 10,5$, parsiyel mol gebeliklerde ise $32,6 \pm 7,1$ olarak bulunmuştur. Zakaria ve ark.(135) çalışmasında ise hastaların ortalama yaşı $26,22 \pm 9,3$ 'tür. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşı $29,9 \pm 7,49$ olurken GTN gelişen hastaların ortalama yaşı ise $33,66 \pm 14,42$ olmuştur. Parsiyel mol tanısı alan hastalarda ortalama yaş $29,5 \pm 6,17$ iken komplet molde ortalama $31,4 \pm 8,54$ olarak bulunmuştur.

Çetin ve ark.(147)'lerinin çalışmasında ortalama yaş aralığının en yüksek 20-25 yaş aralığında olduğu görülmüş ve oran %37,03 olarak belirlenmiştir. Kurdoğlu ve ark. (148)'ların çalışmasında 20 yaş altı hastaların oranı %10,88 , 20-39 yaş aralığında oran %59,86 ve 40 yaş üstünde olan hastaların oranı %29,25 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda oranlar 17-24 yaş aralığında %22,4 , 25-30 yaş aralığında %39,6 , 31-39 yaş aralığında % 27,6 ve 40 yaş üstünde ise %10,4 olarak bulunmuştur. Literatürdeki bu çalışmalar ile karşılaştırma yapıldığında oranların birbirine benzer olduğu görülebilir(147,148).

Kurdoğlu ve ark. (148)'ları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmalarında gebelik sayılarını karşılaştırdıkları hastalarda; gravida sayısı 5 ve üzerinde olan hastaların GTH görülme oranını primigravidlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Paritesi ≥ 5 olan hastalarda nulliparlara göre daha fazla GTH geliştiği de raporlanmıştır.

Gül ve ark.(137)'lerinin çalışmasında molar gebelik tanısı olan hastaların %26,3'ü iki ile dört arasında %34,5'i beş ve daha fazla pariteye sahip olduğu tespit edilmiş, ayrıca koryokarsinom olgularının %50'sinde beş veya daha fazla parite olduğu görülmüştür. Kars ve ark.(149)'larının çalışmasında ele alınan olguların yaklaşık olarak %25'inde gebelik sayılarının en az 5 olduğu görülmüştür. Budak ve ark.(139)'larının çalışmasında bu sayı 4'tür. Barut ve ark.(138) çalışmalarında primipar gebelik sayısını %20,2 olarak tespit etmiş iken %51,7 olgunun da gravida sayısını 4 ve üzeri olarak tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda GTH gelişmiş hastalarda gravida ve parite değerleri sırasıyla $3,0\pm1,9$ ve $1,0\pm1,1$ olmuştur. GTN gelişen hastalarda ise gravida ve parite değerlerinin sırasıyla $3,6\pm1,24$ ve $2,6\pm1,24$ olduğu görülmüştür. Primipar gebe sayısı 25 (%18,6) ,nullipar gebe sayısı 42 (%31,3) ve gravida ≥ 5 olan hasta sayısı 19 (%14.1) idi. Parite sayısı ≥ 5 olan hasta yoktu.

Literatürde yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip hastalarda GTH gelişiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde Kurdoğlu ve ark. (141)' ları tarafından yapılan çalışmada GTH olan hastaların % 46.9'unun A kan grubuna sahip olduklarını belirlemişlerdir (8,148,150). Çalışmamızda ise GTH gelişen hastaların % 38.1'sinin A Rh (+) kan grubuna sahip olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber Rh (+)'li hastaların %79,8'ini oluştururken Rh (-) 'li hastaların %11.9'unda gözlenmiş ve %8.2'sinin de kan grubu ile ilgili arşiv taramalarında ilgili veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda parsiyel molde A+ kan grubunun yüzdesi %37,4 iken , komplet molde ise bu sayı %35,1 olarak bulunmuştur. Rh+ kan gruplarının yüzdesi parsiyel molde %78 iken, komplet molde ise %83,8'dir. Her iki grupta A ve Rh+ kan gruplarının yüzde olarak fazla olduğu görülmektedir ve sonuçlar literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyusmaktadır.

Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte GTH genellikle ilk trimesterde tanı almaktadır (151). Karateke ve ark.(7)'lerinin yaptığı çalışmada hastaların tanı konulduğu anda ortalama gebelik haftası 10 hafta olarak raporlanmıştır. Neelakanthi ve ark. (141)'lerinin çalışmasında hastaların ortalama gebelik yaşı ise $12,4\pm4,1$ haftadır. Çalışmamızda da hastaların en erken 5. en geç 17. haftada tanı aldıkları ve hastaların tanı aldıkları gebelik haftasının ortalama $8,47\pm2,25$ hafta olduğu görülmüştür. Parsiyel ve komplet molde hastaların tanı aldığı haftaların ortalaması sırasıyla $8,65\pm2,29$ ve $8,40\pm2,03$ olarak bulunmuştur.

Karateke ve ark. (7)'lerinin yaptığı çalışmada kliğine başvuran olguların çoğunun vajinal kanama sebebiyle başvurduğu raporlanmış ayrıca sekonder amenore ve karın ağrısıyla başvuran vakalar da görülmüştür. Hastaların büyük yüzdesi ilk trimesterde tanı almıştır. Neelakanthi ve ark. (141)'lerinin yaptığı çalışmada 34 hasta (%65.4) karın ağrısı ile birlikte veya karın ağrısı olmaksızın başlangıçta vajinal kanama ile başvurmuşlardır. Hastaların birisi dışında hemen hemen hepsinin (%98) amenore ile başvurduğu tespit edilmiştir. 12 hastaya (%23.1) rutin ultrasonografi değerlendirmesi esnasında tanı koyulmuş ve bu hastaların ek bir şikayeti olmamıştır. Çoğu hasta (%61,5) ilk trimesterde başvurmuştur. Bizim çalışmamızda da 134 hastanın yaklaşık % 83'ü ilk trimesterde başvurmuştur.

Sand ve ark. (152)'lerinin yaptığı çalışmada bir kez mol gebelik geçiren kadınlarda hastalığın tekrarlama oranı diğer kadınlara göre 10 kat arttığı gözlenmiştir. Fakat İngiltere de yapılan başka bir çalışmada da sekonder molar gebelik insidansı %1'den az olarak raporlanmıştır (153). Bir çok araştırmada molar gebelik geçirmiş kadınlarda sonradan molar gebelik gelişme riskinin diğer kadınlara göre 20-40 kat arasında arttığı gösterilmektedir. Kars ve ark. (149)'larının yaptığı bir çalışmada daha önce mol gebelik geçirmiş hastaların oranı %3.3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların daha önceki mol gebelik öyküsü sorgulandığında; 129 hastanın (%96,3) mol gebelik öyküsü olmadığı 5 hastanın (%3,7) önceden mol gebelik geçirdiği bilgisine ulaşılmıştır. Kars ve ark.'larının yapmış olduğu çalışma ile karşılaştırıldığında oran benzer şekilde bulunmuştur (149).

Matsui ve ark.(154)'lerinin yaptığı çalışmada mol gebelik sonrası spontan rezolüsyon görülen 891 olgudan 438'inde (%49,2) 650 gebelik gelişmiştir. Bu seride komplet ve parsiyel mollerde gebelik sonuçları farklı izlenmemiş ve genel popülasyona benzer olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların molar gebelik sonrası ortalama term gebelik sayısı $1,72 \pm 1,08$ olarak görülmüştür.

Kars ve ark. (149)'larının yaptığı çalışmada tedavi öncesi β -hCG ortalaması 58635,66 mIU/ml bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama β -hCG değeri $51264,14 \pm 104970,5$ olarak belirlenmiştir. Karşılaştırma yapıldığında oranlar benzerdir. Özgen ve ark. (155)'lerinin yaptığı çalışmada maksimum β -hCG düzeyi 345836 mIU/ml olarak bulunmuş ve bu komplet molde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda β -hCG'nin en yüksek değeri 702719 mIU/ml olarak saptanmış olup bu değer parsiyel molde en yüksek değer olarak belirlenmiştir. Barut ve ark. (138)'lerinin yaptığı çalışmada parsiyel mol tanısı alan hastaların ortalama β -hCG değerleri $229082 \pm 354929,69$ mIU/ml, komplet mol tanısı alanlarda ortalama $258017,47 \pm 379942$ mIU/ml olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise parsiyel mol tanısı olan olguların ortalaması $42548,69 \pm 97379,70$ iken komplet mol grubunda ortalama $71001,05 \pm 124984,20$ olarak izlenmiştir. Barut ve ark.'larının çalışmasının Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapıldığı göz önüne alınırsa değerler arasındaki farklılığın bölgeler arası farklılıktan kaynaklandığı tahmin edilebilir.

GTH hastalarının %5-10'un da taşikardi,yüksek vücut ısı ve tremor ile kendini gösteren hipertiroidi gözlemlenebilir. Bu durumda tanı serumda yüksek tespit edilen serbest T4 ve T3 ile konur. Bu durumun nedeni β -hCG'nin yüksek konsantrasyonlarda tirotropik etkisinin olmasıyla doza bağımlı olarak TSH'ı baskılamasıdır. Buna bağılı olarak bu hastalarda serbest T4 ve T3 değerleri yüksek olarak izlenir ve hastalar hipertiroidinin klinik semptomları ile başvurabilirler (156). Barut ve ark. (138)' larının yaptığı çalışmada olguların tiroid fonksiyon testleri incelenmiş ve hastaların %13,4'ünün (12 hastanın) hipertiroidi olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda 13 hastada (%9,7) hipertiroidi tespit edilmiş olup 121 hastada ise (%90,3) hipertiroidi gözlenmemiştir. Hipertiroidi tanısının hem bizim çalışmamızda hem de Barut ve ark.'larının çalışmasında az sayıda tespit edilmesi hastaların çoğunun ilk trimestrda başvurmasının ve her iki çalışmanın retrospektif olmasının sonucu olarak kabul edilebilir.

Karaman ve ark. (156)' larının yaptığı çalışmada komplet mol olgularında ki TSH değeri $0,5\pm0,9$ mIU/ml olurken parsiyel mol gebelikte ise $1,0\pm1,2$ olarak gözlenmiştir. Parsiyel mol gebelik olgularında daha düşük TSH seviyeleri tespit edilmiştir. Barut ve ark. (138)' larının yaptığı çalışmada parsiyel mol tanısı koyulan hastaların TSH ortalaması $0,99\pm0,90$ mIU/ml olurken komplet molde ortalama değer $1,02\pm1,00$ olmuştur. Bizim çalışmamızda ise parsiyel molde ortalama TSH değeri $1,49\pm1,09$ olurken komplet molde ise $1,69\pm1,83$ olarak tespit edilmiştir.

Karaman ve ark. (156)' larının yaptığı çalışmada parsiyel ve komplet mol grubundaki serbest T4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Barut ve ark. (138)' larının yaptığı çalışmada da parsiyel mol tanılı olguların serbest T4 ortalaması $2,02\pm1,34$ ng/dl olurken komplet mol tanılı olgularda $1,66\pm0,93$ ng/dl olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ki serbest T4 değerleri ortalama parsiyel molde $1,4\pm0,51$ ng/dl iken komplet molde ise $1,45\pm0,71$ ng/dl olarak izlenmiştir.

Barut ve ark. (138)' larının yaptığı çalışmada parsiyel mol tanılı olgularda serbest T3 ortalama değeri $3,80\pm1,25$ ng/dl iken komplet molde bu değer $3,94\pm2,46$ ng/dl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise parsiyel molde T3 ortalama değeri $2,87\pm1,26$ olarak izlenirken komplet molde bu değer $3,02\pm2,98$ tespit edilmiştir.

Tüm hastalarda işlem öncesi Hb değeri ortalama $12,26\pm1,28$ idi. En düşük değer 7,5 en yüksek değer 15,07 olarak görülmüştür. İşlem sonrasında hastaların kontrol Hb değerleri incelendiğinde ortalamanın $11,64\pm1,27$ olduğu tespit edilmiştir. En yüksek Hb değeri 14,4 iken en düşük Hb değeri 6,6 olarak izlenmiştir.

Hastaların yapılan girişim sonrası 3 hastada (%2,2) transfüzyon gerekli olduğu tespit edilmiştir. 131 hastada (%97,8) transfüzyona gerek duyulmamıştır. Transfüzyon verilen hastaların işlem öncesi hemoglobinleri de göz önüne alındığında, Hb değerlerinin oldukça düşük olduğu görülecektir. Bu durumda zeminde kronik bir aneminin de var olduğu düşünülebilir.

Parsiyel ve komplet mol tanısı olan hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında parsiyel mol tanısı alanların işlem öncesi ortalama Hb değeri $12,38 \pm 1,2$ olurken, komplet molde ise bu ortalama değer $12,08 \pm 1,26$ olarak izlenmiştir. İşlem sonrası Hb değerleri içinse parsiyel molde ortalama $11,75 \pm 1,19$ olurken komplet molde ise bu ortalama $11,50 \pm 1,19$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında fark izlenmemesinin nedeni hastaların erken dönemde başvurması, erken teşhis ya da gereken müdahalenin erken dönemde yapılması olarak düşünülebilir.

Patoloji sonuçları tartışılacak olursa; Karateke ve ark. (7)' larının çalışmasında 45 hastada (%75) parsiyel mol 12 hastada (%20) komplet mol ve 3 hastada (%5) koryokarsinom gelişmiştir. Neelaknathi ve ark. (141)' larının çalışmasında da patoloji sonuçları %53,8 parsiyel mol, %44,2'si komplet mol ve %1,9'u invaziv mol göstermiştir.

Çakmak ve ark. (5)' larının yapmış olduğu bir çalışmada da %74 parsiyel mol, %26 komplet mol tespit edilmiştir. Çalışmada koryokarsinom ,invaziv mol ya da PSTT tanısı alan hasta olmamıştır. Bu çalışma Tokat'ta 2014 yılında yapılmış olup Ocak 2005 ve Aralık 2012 yılları arasında tanı alan olguları incelemiştir. Bizim çalışmamızda da günümüzdeki sonuçlar şöyledir: Tanısı parsiyel mol olanların sayısı 91 hasta (%67,9), komplet mol tanısı alan 37 hasta (%27,6), invaziv mol tanısı alan 1 hasta (%0,7) tespit edilmiştir. 1 hasta (%0,7) koryokarsinom, 1 hasta (%0,7) PSTT tanısı almıştır. Ayrıca çalışmamız Tokat'ta Ocak 2005 ve Aralık 2020 arasında tanı alan olguları incelemiştir. Çakmak ve ark. çalışmasıyla kıyaslandığında, patolojik tanı olarak çoğunlukla karşımıza komplet ve parsiyel mol çıkmaktadır.

Özgen ve ark. (155)' larının yapmış olduğu çalışmada; parsiyel mol sonrası koryokarsinom gelişen 1 hastaya histerektomi uygulanmıştır. Bu hastanın takiplerinde metastaz gelişmesi nedeniyle hastaya EMA-CO protokolü uygulanmış ve hastanın medikal onkoloji tarafından tedavisi düzenlenerek takipleri yapılmıştır. Çakmak ve ark. (5)' larının yaptığı çalışmada da 2014 yılında hastaların hiç birine histerektomi yapılmadığı görülmüştür. Nonmetastatik hastalık tanısı alan 2 hastaya tek ajan kemoterapi (metotreksat) uygulanarak kür elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da şimdiye kadar tanısı invaziv mol ve koryokarsinom olan 2 hastaya histerektomi uygulanmış ve hastaların medikal onkoloji tarafından tedavisi düzenlenerek takipleri yapılmıştır. GTH takibinde hastaların kemoterapi gereklilikleri incelendiğinde 7 hastada (%5,2) kemoterapötik ilaç olarak metotreksat uygulandığı tespit edilmiştir. 127 hastada ise (%94,8) kemoterapiye ihtiyaç duyulmamıştır. 2 hastaya histerektomi yapıldığı göz önünde bulundurulursa bu hastalar dışında kemoterapi alan hastaların takiplerinde β -hCG persistansının olduğu tahmin edilebilir.

Çalışmamızın güçlü tarafı Tokat ilindeki tek tersiyer merkez deneyimini yansıtır olmasıdır. Ancak çalışmamızın eksik yönleri; çalışmamızın retrospektif olması, hastaların başvuru şikayetlerinin arşivde tam olarak yer almaması, bazı hastaların epikriz bilgilerine ulaşılamaması ve değerlendirmemizin sadece bu arşiv taramasından elde edilen verilerle yapılması sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar birbirinden farklı derecelerde malign potansiyel barındıran trofoblastik hastalıkları kapsamaktadır. Günümüzde en çok kürün sağlandığı jinekolojik malignitedir. Hastalığın yönetiminde programlanmış takip önemlidir ve hayati bir öneme sahiptir. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların tedavisinde ilk tercih vakum küretaj olmalıdır. Buna rağmen boşaltımı takiben hastalarda GTN gelişebileceği unutulmamalıdır ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Tanı alan tüm hastalar belirli aralıklarla β -hCG düzeyleri, akciğer grafisi, pelvik muayene ve genel fizik muayenesi ile takip edilmelidir. Çalışmamızda rutin tam kan ve biyokimya değerlerinin birbiri ile istatistiksel açıdan anlamlı çıkmaması, bu değerlerin bakılmaması ve değerlendirilmemesi anlamına gelmemektedir. Hastalarda işlem öncesi ve sonrası gerekli CBC, biyokimya tahlilleri mutlaka incelenmelidir. Bu hastaların β -hCG takibinin sağlıklı yapılabilmesi için gebe kalmamaları anlatılmalıdır. Birinci tercih olarak kombine oral kontraseptif (KOK) ile kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Etkili olabilecek aile planlaması yöntemi ile toplumun her kesimine ulaşabilen gebe takip protokolü hastalığın yönetilmesine oldukça katkı sağlayabilir. GTN gelişen hastalarda tedaviler bireyselleştirilmelidir ve prognozun belirlenebilmesi için mutlaka evrelendirme yapılmalıdır. Non-metastatik ya da düşük riskli metastatik hastalık tedavisinde tek ajan kemoterapi, hasta değerlendirildikten sonra belirlenmeli ve uygulanmalıdır.

Tedaviye yanıt vermediği görülen ya da yüksek riskli metastatik GTN'lerde multi-ajan kombine kemoterapiler kullanılabilir. Gerekmesi halinde yeniden cerrahi müdahale planlanabilir. Tedavi başarı oranı düşük riskli hastalarda %100'e kadar varmaktayken, yüksek riskli hastalarda %90'lara ulaşabilmektedir. Bu sebeple hastalara gerek elverişli tedavilerin uygulanabilmesi gerekse yüksek dozda kemoterapi verilmesinden oluşabilecek toksisiteyi nedeniyle bu hususta deneyimli Jinekolojik Onkoloji merkezlerince hasta takip edilmelidir.

Ayrıca hastalığın etiyojisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için hastalığın insidansının yüksek olduğu bölgelerde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki çalışmalar ile literatüre daha çok katkı sağlanabilir ve hastalık hakkında daha fazla bilgi kazandırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Bayraktar DI, Yılmaz B. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular 2019; 12: 85-89.
2. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Cancer 1995; 76: 2079-2085.
3. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM ve ark. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. Obstetrical & Gynecological Survey 2008; 63: 704-705.
4. Afşar ODS, Topuz S. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Yönetim (05-05-2017).
5. Çakmak B, Toprak M, Nacar MC ve ark. Incidence of gestational trophoblastic disease in Tokat province, Turkey. Journal of the Turkish German Gynecological Association 2014; 15: 22.
6. Ozalp S, Yalcin O, Tanır H. Hydatidiform mole in Turkey from 1932 to 2000. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2001; 73: 257-258.
7. Karateke A, Kurt R, Dede M ve ark. Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularinin Retrospektif İncelenmesi: 5 Yıllık Klinik Deneyim. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2014; 5: 18-23.
8. Güngördük K, Kocahakimoğlu C, Sancı M ve ark. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklara Güncel Yaklaşım Contemporary. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2016; 19: 129-138.
9. Özgen G. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar 2020;20: 40-56.
10. Ober WB, Fass RO. The early history of choriocarcinoma. Journal of the history of medicine and allied sciences 1961; 49-73.
11. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. The Lancet 2010; 376: 717-729.
12. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematology/Oncology Clinics 2012; 26: 111-131.
13. Hertig A, Gore H. Hydatiform mole and choriocarcinoma. Tumors of Female Sex Organs, Part I AFIP, Washington, DC 1960.
14. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of

- hydatidiform mole. American journal of obstetrics and gynecology 2010; 203: 531-539.
15. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2019; 17: 1396-1401.
 16. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. Clinical obstetrics and gynecology 2003; 46: 541-556.
 17. Parazzini F, Vecchia CL, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 1986; 93: 582-585.
 18. Tse KY, Chan KK, Tam KF ve ark. Current management of gestational trophoblastic disease. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine 2015; 25: 12-21.
 19. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G ve ark. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. American journal of obstetrics and gynecology 1988; 158: 93-99.
 20. Mangili G, Lorusso D, Brown J ve ark. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. International Journal of Gynecologic Cancer 2014; 24.
 21. Ulker V, Gurkan H, Tozkar H ve ark. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2013; 170: 188-192.
 22. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. Radiology research and practice 2014; 2014.
 23. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G ve ark. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. Contraception 2002; 65: 425-427.
 24. Li H, Tsao S, Cheung A. Current understandings of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. Placenta 2002; 23: 20-31.
 25. Fisher R, Hodges M. Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease—a review. Placenta 2003; 24: 111-118.

26. Berkowitz RS, Goldstein DP. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1998; 10: 61-64.
27. Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clinical obstetrics and gynecology* 2003; 46: 513-522.
28. Shih I-M. Trophogram, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Annals of diagnostic pathology* 2007; 11: 228-234.
29. Shih I-m, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Human pathology* 1999; 30: 687-694.
30. Shih I-M, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *International journal of gynecological pathology* 2001; 20: 31-47.
31. Fisher R, Newlands E. Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies. *The Journal of reproductive medicine* 1998; 43: 87-97.
32. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y ve ark. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecologic oncology* 1991; 40: 29-33.
33. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS ve ark. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; 131: 123-126.
34. Paradinas F, Elston C. Gestational trophoblastic diseases. Haines and Taylor: obstetrical and gynaecological pathology Edinburgh: Churchill Livingstone 2003: 1359-1430.
35. Lewis Jr JL. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1993; 71: 1639-1647.
36. O'Quinn AG, Barnard DE. Gestational trophoblastic diseases. Current obstetric and gynaecologic diagnosis and treatment, 8th edn Norwalk, CT: Appleton & Lange 1994: 967-976.
37. Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP ve ark. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatidiform moles. *Cancer genetics and cytogenetics* 1993; 66: 16-22.
38. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *American journal of obstetrics and gynecology* 1991; 164: 1270-1277.

39. Van Oven M, Schoots C, Oosterhuis J ve ark. The use of DNA flow cytometry in the diagnosis of triploidy in human abortions. *Human pathology* 1989; 20: 238-242.
40. Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N. Numerous vessels detected by CD34 in the villous stroma of complete hydatidiform moles. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 1997; 16: 233-238.
41. Klausen S, Larsen LG. Partial moles with maze-like vascular anomaly. *APMIS* 1994; 102: 638-640.
42. Elvin J, Crum C, Genest D. Complications of early pregnancy, including trophoblastic neoplasia. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology Elsevier Saunders* 2006: 1015-1037.
43. Sebire N, Foscett M, Fisher R ve ark. Persistent gestational trophoblastic disease is rarely, if ever, derived from non-molar first-trimester miscarriage. *Medical hypotheses* 2005; 64: 689-693.
44. Çakır AT, Harma M. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Ankara: Akademisyen Yayınevi, 2020: 582
45. Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Human pathology* 1998; 29: 27-33.
46. Rodabaugh KJ, Bernstein MR, Goldstein DP ve ark. Natural history of postterm choriocarcinoma. *The Journal of reproductive medicine* 1998; 43: 75-80.
47. Lok CA, Ansink AC, Grootfaam D ve ark. Treatment and prognosis of post term choriocarcinoma in The Netherlands. *Gynecologic oncology* 2006; 103: 698-702.
48. Tidy JA, Rustin GJ, Newlands ES ve ark. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995; 102: 715-719.
49. Feltmate CM, Genest DR, Wise L ve ark. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecologic oncology* 2001; 82: 415-419.
50. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ ve ark. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 465-471.

51. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ ve ark. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 460-464.
52. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY. Blood test for placental site trophoblastic tumor and nontrophoblastic malignancy for evaluating patients with low positive human chorionic gonadotropin results. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 457-464.
53. Harvey RA, Pursglove HD, Schmid P ve ark. Human chorionic gonadotropin free beta-subunit measurement as a marker of placental site trophoblastic tumors. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 643-648.
54. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH ve ark. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecologic oncology* 2006; 100: 511-520.
55. Machtinger R, Gotlieb WH, Korach J ve ark. Placental site trophoblastic tumor: outcome of five cases including fertility preserving management. *Gynecologic oncology* 2005; 96: 56-61.
56. Pfeffer PE, Sebire N, Lindsay I ve ark. Fertility-sparing partial hysterectomy for placental-site trophoblastic tumour. *The Lancet Oncology* 2007; 8: 744-746.
57. Newlands E, Mulholland P, Holden L ve ark. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *Journal of clinical oncology* 2000; 18: 854-854.
58. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J ve ark. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecologic oncology* 2005; 99: 603-607.
59. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R ve ark. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet* 2009; 374: 48-55.
60. Shih I-M, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 1998; 22: 1393-1403.
61. Yang A, Schweitzer R, Sun D ve ark. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999; 398: 714-718.

62. Palmer JE, Macdonald M, Wells M ve ark. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 465-475.
63. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP ve ark. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 86: 775-779.
64. Montz F, Schlaerth J, Morrow C. The natural history of theca lutein cysts. *Obstetrics and gynecology* 1988; 72: 247-251.
65. Harma M, Harma Mİ. Molar Gebeliklerde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Konular* 2015; 8: 31-34.
66. Schorge JO. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. In: Yıldırım G (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2016: 1398
67. Drake RD, Rao GG, McIntire DD ve ark. Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study. *Gynecologic oncology* 2006; 103: 81-86.
68. Mosher R, Goldstein D, Berkowitz R ve ark. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *The Journal of reproductive medicine* 1998; 43: 21-27.
69. Lazarus E, Hulka C, Siewert B ve ark. Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *Journal of ultrasound in medicine* 1999; 18: 589-594.
70. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2004; 18: 249-265.
71. Stefos T, Plachouras N, Mari G ve ark. A case of partial mole and atypical type I triploidy associated with severe HELLP syndrome at 18 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 20: 403-404.
72. Benson C, Genest D, Bernstein M ve ark. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000; 16: 188-191.
73. Zhou Q, Lei X-Y, Xie Q ve ark. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2005; 24: 15-24.
74. Barışçıl A. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar (Gth): 5 Yıllık Klinik Deneyimimiz. *Kadın Hastalıkları ve Doğum. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2013.*

75. Darby S, Jolley I, Pennington S ve ark. Does chest CT matter in the staging of GTN? *Gynecologic oncology* 2009; 112: 155-160.
76. Gamer E, Garrett A, Goldstein DP ve ark. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine* 2004; 49: 411-414.
77. Price JM, Hancock BW, Tidy J ve ark. Screening for central nervous system disease in metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 301-304.
78. Numnum TM, Leath III CA, Straughn Jr JM ve ark. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy. *Gynecologic oncology* 2005; 97: 713-715.
79. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ ve ark. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine* 2006; 51: 879-887.
80. Mackenzie F, Mathers A, Kennedy J. Invasive hydatidiform mole presenting as an acute primary haemoperitoneum. *British journal of obstetrics and gynaecology (Print)* 1993; 100: 953-954.
81. Seckl M, Rustin G, Newlands E ve ark. Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and choriocarcinoma. *The Lancet* 1991; 338: 1313-1315.
82. El-Helw L, Coleman R, Everard J ve ark. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology* 2009; 113: 306-311.
83. Bagshawe K. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976; 38: 1373-1385.
84. Committee FO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000: FIGO Oncology Committee. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002; 77: 285-287.
85. Sasaki S, Sasaki Y. Japanese trial for classification of gestational trophoblastic disease. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 583-588.
86. Parker V, Pacey A, Palmer J ve ark. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia-Sentiment or evidenced based? *Cancer treatment reviews* 2017; 56: 47-57.

87. Agarwal R, Harding V, Short D ve ark. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer* 2012; 106: 1089-1094.
88. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R ve ark. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5–6. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2013; 120: 1012-1015.
89. Bolze P-A, Riedl C, Massardier J ve ark. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 214: 390. e391-390. e398.
90. Soper JT, Mutch DG, Schink JC ve ark. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecologic oncology* 2004; 93: 575-585.
91. Tidy J, Gillespie A, Bright N ve ark. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecologic oncology* 2000; 78: 309-312.
92. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 208-212.
93. Mungan T, Kuşçu E, Dabakoğlu T ve ark. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996; 52: 233-236.
94. Eason E, Crane J, Armson A ve ark. Prevention of Rh alloimmunization. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC* 2003; 25: 765-773.
95. Batorfi J, Vegh G, Szepesi J ve ark. How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 112: 95-97.
96. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V ve ark. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101: 732-736.
97. Lavie I, Rao GG, Castrillon DH ve ark. Duration of human chorionic gonadotropin surveillance for partial hydatidiform moles. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 192: 1362-1364.

98. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP ve ark. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104: 551-554.
99. Allen JE, King MR, Farrar DF ve ark. Postmolar surveillance at a trophoblastic disease center that serves indigent women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003; 188: 1151-1153.
100. Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review. *Gynecologic oncology* 2006; 100: 579-585.
101. Gaffield ME, Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive and intrauterine device use among women with gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2009; 80: 363-371.
102. Massad LS, Abu-Rustum NR, Lee SS ve ark. Poor compliance with postmolar surveillance and treatment protocols by indigent women. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 96: 940-944.
103. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *The Journal of reproductive medicine* 2001; 46: 110-116.
104. Uberti EMH, do Carmo Fajardo M, da Cunha AGV ve ark. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecologic oncology* 2009; 114: 299-305.
105. Chao A, Lin C-T, Chang T-C ve ark. Choriocarcinoma with diffuse intraabdominal abscess and disseminated intravascular coagulation. A case report. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 689-692.
106. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S ve ark. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 194-198.
107. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y ve ark. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97: 431-434.
108. Powles T, Savage P, Short D ve ark. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *British journal of cancer* 2006; 94: 51-54.

109. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Journal Of Reproductive Medicine-Chicago*- 2006; 51: 773.
110. Cao Y, Xiang Y, Feng F ve ark. Surgical resection in the management of pulmonary metastatic disease of gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009; 19.
111. Fleming EL, Garrett L, Growdon WB ve ark. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 493-498.
112. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS ve ark. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018; 143: 79-85.
113. Sharma S, Jagdev S, Coleman R ve ark. Serosal complications of single-agent low-dose methotrexate used in gestational trophoblastic diseases: first reported case of methotrexate-induced peritonitis. *British journal of cancer* 1999; 81: 1037-1041.
114. Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP ve ark. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 355-362.
115. Wong L-C, Ngan HY, Cheng DK ve ark. Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 183: 1579-1582.
116. Schorge JO, Lea JS, Farrar DF ve ark. Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent women. *The Journal of reproductive medicine* 2003; 48: 780-784.
117. Farley JH, Heathcock RB, Branch W ve ark. Treatment of metastatic gestational choriocarcinoma with oral methotrexate in a combat environment. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105: 1250-1254.
118. Lawrie TA, Tidy J, Hancock BW ve ark. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
119. Chen L-m, Lengyel ER, Powell CB. Single-agent pulse dactinomycin has only modest activity for methotrexate-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology* 2004; 94: 204-207.

120. Kohorn EI. Persistent low-level “real” human chorionic gonadotropin: a clinical challenge and a therapeutic dilemma. *Gynecologic oncology* 2002; 85: 315-320.
121. Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K ve ark. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecologic oncology* 2005; 96: 616-620.
122. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2015; 37: 42-51.
123. Alifrangis C, Agarwal R, Short D ve ark. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of clinical oncology* 2013; 31: 280-286.
124. Seckl M, Sebire N, Fisher R ve ark. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2013; 24: 39- 50.
125. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; 204: 11-18.
126. Yang J, Xiang Y, Yang X ve ark. Emergency craniotomy in patients with intracranial metastatic gestational trophoblastic tumor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2005; 89: 35-38.
127. Wenzel L, Berkowitz R, Robinson S ve ark. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. *The Journal of reproductive medicine* 1994; 39: 163-167.
128. Cagayan M. Sexual dysfunction as a complication of treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 595-599.
129. Braga A, Maestá I, Michelin OC ve ark. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecologic oncology* 2009; 112: 568-571.
130. Lok C, van der Houwen C, ten Kate-Booij M ve ark. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003; 110: 560-566.
131. Rustin G, Newlands E, Lutz J ve ark. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *Journal of clinical oncology* 1996; 14: 2769-2773.

132. Hayashi K, Bracken MB, Freeman JR DH ve ark. Hydatidiform mole in the United States (1970–1977): a statistical and theoretical analysis. *American journal of epidemiology* 1982; 115: 67-77.
133. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiologic reviews* 1984; 6: 52-75.
134. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K ve ark. Changes in the incidence of molar pregnancies. A population-based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Human reproduction* 2003; 18: 172-175.
135. Zakaria A, Hemida R, Elrefaie W ve ark. Incidence and outcome of gestational trophoblastic disease in lower Egypt. *African Health Sciences* 2020; 20: 73-82.
136. Ozalp SS, Telli E, Oge T ve ark. Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15: 3625-3628.
137. Gül T, Yilmaztürk A, Erden AC. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; 74: 37-40.
138. Barut MU, Sak S, Sak ME. Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2018; 45: 431.
139. Budak MŞ, Kaya C, Şentürk MB ve Ark. Kliniğimizde Tani Alan Parsiyel Ve Komplet Mol Hidatiform Olgularının Retrospektif Analizi. *Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2016: 81.
140. Berkowitz R, Goldstein D. Epidemiology, genetics and molecular biology of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Cancer: Controversies in Management* 1st ed Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone 2004: 545-554.
141. Neelakanthi A, Lokeshchandra H. Gestational Trophoblastic Disease: A Hospital-Based Prospective Study to Characterize Incidence, Risk Factors, Management and Review of Literature. *Indian Journal of Gynecologic Oncology* 2020; 18: 1-8.
142. Ngan HY, Wong L, Ma H. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1988; 67: 11-14.
143. Kim JH, Park DC, Bae SN ve ark. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology* 1998; 71: 108-112.
144. Uberti EMH, do Carmo Fajardo M, Ferreira SVVR ve ark. Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one

- bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy. *Gynecologic oncology* 2009; 115: 476-481.
145. Gul A, Celebi H. A review of trophoblastic disease at the Department of Obstetrics and Gynecology medical school, Yuzuncu Yil University. *J Gynecol Obst (in english)* 2000; 10: 192-195.
146. Adali Y, Eroğlu HA, Güvendi GF ve ark. Frequency of hydatidiform mole in curettage material between 2014 and 2016 in a university hospital. *Medical Sciences* 2018; 13: 66-71.
147. Çetin M, Balta Ö, Duran B ve ark. Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26: 18-22.
148. Kurdoglu M, Kurdoglu Z, Kucukaydin Z ve ark. Gestational trophoblastic diseases: Fourteen year experience of our clinic. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2011; 8: 134-139.
149. Kars B, Taşlıgedik G, Karşıdağ YK ve ark. 2005-2009 Yılları Arasında Molar Gebelik Nedeniyle Tedavi Olan Hastaların Takibi Ve Değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*; 14: 26-32.
150. Bagshawe K, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in the United Kingdom 1973–1983. *Lancet* 1986; 2: 673-677.
151. Hou J-L, Wan X-r, Xiang Y ve ark. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 629-633.
152. Sand PK, Lurain JR, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstetrics and gynecology* 1984; 63: 140-144.
153. Sebire N, Fisher R, Foskett M ve ark. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; 110: 22-26.
154. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K ve ark. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Human reproduction* 2002; 17: 469-472.
155. Özgen G, Aydın GA. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Kliniğimizde Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Orta Dönem Sonuçlarımız. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*; 51: 1-4.
156. Karaman E, Çetin O, Çim N ve ark. Molar gebelik olgularında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2017; 24: 35-39.