

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hast. ve Doğum
Anabilim Dalı
Başkanı
Doçent Dr. Orhan ERMAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TROFOBlastİK Hastalıkların Kliniğimizdeki İnsidansı ve Etiolojik Etkenleri

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0018269
Tasnif No.	618.11
	AKK
	1985

Dr. A. Aziz AKKAYA
Diyarbakır — 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. Önsöz.....	1
2. Giriş ve Amaç.....	2
3. Genel Bilgiler.....	4
4. Materyal ve Metod.....	51
5. Bulgular.....	53
6. Tartışma.....	62
7. Sonuç.....	66
8. Özet.....	68
9. Literatür.....	69

Ö N S Ö Z

Trofoblastik hastalıklar, anne sağlığını, doğrudan doğruya etkileyen, morbidite ve mortalite oranlarını yükselten, önemli bir hastalık grubunu meydana getirirler.

Hipokrat'dan beri bilinen ve defalarca tarif edilen trofoblastik hastalıklar, ülkemizde ve özellikle bölgemizde, insidansı açısından, önemli bir yer tutmaktadır. Klinik izlenimi, kesin rakamlarla belirlemek, merkezi bir durumda bulunan fakülte hastanesi kliniğimizdeki insidansı ve etiyolojik etkenleri ortaya koymak ve neticeleri, literatür verileri ile kıyaslamak için, bu çalışmayı yaptık.

Bana, çalışmalarım sırasında, değerli bilgi ve tecrübeleriyle ışık tutan, destek olan, yardımlarını tüm ihtisasım boyunca, benden esirgemeyen, doğru yolu gösteren Sayın Hocam Doçent Dr.Orhan ERMAN'a minnettarım.

Ayrıca, tezimin hazırlanmasında yol gösteren Sayın Yardımcı Doçent Dr.Hakkı Uyar'a, Sayın Doçent Dr.Turgut Uçak'a, Sayın Doçent Abdullah Turfanda'ya, Sayın Doçent Dr.Ergin Bengisu'ya, ~~Dr.Ömer~~ ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr.A.Aziz Akkaya

G İ R İ Ő V E A M A Ć

Gebelikle ilgili trofoblastik hastalıklar; mole hidatidosa, invaziv mole ve koriokarsinoma olmak üzere, başlıca üç klinikopatolojik tabloyla ortaya çıkar. Bunlardan selim bir tümör olan mole hidatidosa, ilerde koriokarsinomaya dönüşme olasılığı ve bazen neden olduğu klinik komplikasyonlar yönlerinden, doğum hekimliğinin en ağır tablolarından birini oluşturabilir.

Mikroskopik olarak selim yapılı, fakat karakter olarak malign tümör özelliğı gösteren invaziv mole ile, tamamen malign karakterli olan koriokarsinoma; tedavi edilmediğı taktirde, anne hayatını tehdit eden ağır patolojik olaylardır.

Bu hastalıklar, doğurganlık yaşındaki genç kadınlarda ortaya çıkmakta, insidansı coğrafi bölgeler bakımından büyük farklılıklar göstermektedir (1,4,5,9,10,11,12).

Batı ülkelerinden, Uzak Doğı ülkelerine gidildikçe, daha sık görölmektedir. Aynı zamanda mole hidatiform ile koriokarsinoma arasın-

da, büyük insidans farkı vardır. Mole hidatiform 1/2000 oranında görülürken, koriokarsinoma 1/40000 oranında görülmektedir (13).

Trofoblastik hastalıkların etiolojisi ve patogenezi, tam açıklığa kavuşmuş değildir. Beslenme bozukluğu olan ve kötü sosyo-ekonomik şartlarda yaşayanlarda, daha sık görülmektedir (12,20).

Annenin immunolojik savunma sistemini bozan faktörler, etiolojide rol oynamaktadır. Batı ülkelerinde, çoğunlukla primigravidlere hastalığı olan trofoblast tümörleri, ülkemizde ve Uzak Doğu ülkelerinde çok doğum yapmış kadınların hastalığı olarak görülmektedir (17, 18, 20).

1981-1985 yılları arasında, araştırma görevlisi olarak bulunduğum, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniklerine müracaat ederek; mole hidatiform, invaziv mole ve koriokarsinoma tanıları ile tedaviye alınan, hastaneye yatırılan ve sonra da takipleri yapılan hastaların etiolojisi ve insidans özelliklerinin, bölgemize göre incelenmesi, tezimin amacını oluşturdu.

GENEL BİLGİLER

Tarif:

Mole hidatiform; korion villuslarının üzüm salkımı şeklinde kistik dejenerasyonu, trofoblastların ileri derecede proliferasyonu, hidropisi ve hiperaktivitesi ile karakterli, selim bir plasenta hastalığıdır.

Mole hidatiform; Latince Mollus = Üzüm, Hidatis = Sulu kelimelerinden türeyerek, sulu üzüm anlamına gelmektedir.

Tarihçe:

Mole hidatiform, ilk defa Hipokrat tarafından tarif edilmiş fakat 1827 yılına kadar, uzun bir müddet, halk arasında "üzüm gebeliği" şeklinde adlandırılarak kalmıştır. Bu tarihte Velpeau tarafından

ele alınmış ve tanımlanmıştır

Wirchov; 1863 yılında, hastalığı plasentanın ödematöz bir gelişmesi olarak tarif etmiş ve tümörler sınıfına sokmuştur.

Nihayet Marchand geniş çapta çalışmaları ile hastalığa gerçek anlamını kazandırmış, plasentanın miksomatöz bir gelişmesi olmayıp, villuslarının hidropik bir dejenerasyonu olduğunu ortaya koymuştur

1893'de Schmorl, ilk olarak yaptığı çalışmalarla mole hidatiformda, akciğerlerde trofoblastların mevcudiyetini gösterdi.

1921'de Meyer; mole hidatiformda, damarlanma olmadığını, değişikliklerin esasının stroma ve damar değişiklikleri olduğunu, epitel proliferasyonunun şart olmadığını ileri sürdü.

Bugünkü mole hidatiform anlayışına, otörlerin geniş çalışmaları sayesinde gelinmiştir.

Molar gebelik ve koriokarsinomanın epidemiyolojisi:

Mole hidatiform ve koriokarsinoma arasındaki yakın ilişki, bu grup hastalıkların epidemiyolojisinde yansımaktadır. Koriokarsinoma, herhangi bir gebeliğin ardından gelişebilmekle beraber; bu risk, mole oluşumunu takiben son derece artmaktadır. Tam anlamıyla olmasa bile, kısmen bu direkt yakınlık nedeniyle, mole hidatiform ve koriokarsinomanın husulündeki coğrafi yapılar birbiriyle benzerlik göstermektedir. Bu iki hastalık tablosu, aynı kadında daha sık olarak da

husule gelebilmektedir.

Belirli popülasyonlardaki trofoblastik hastalığın epidemiyolojisi konusunda güvenilebilecek birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu kadar az sayıda çalışmanın bulunmasındaki bir neden; bir popülasyondaki tüm yeni olguların sayılmasındaki zorluktur. Benign trofoblastik hastalıkların, merkezi bir şekilde kaydedildiği çok az ülke vardır. Koriokarsinoma insidansı hakkında veri temin eden kanser kayıt enstitülerinde, malignitenin, histolojik olarak kanıtlanması mümkün olmayan olgulardaki diagnostik belirsizlikler, verilerin değerini sınırlamakta ve karşılıklı kıyaslamaları zorlaştırmaktadır.

Nihayet, epidemiyolojik çalışmalar, cevaplandırabildiklerinden çok daha fazla sayıda yeni soruların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu sorular; yerleşimdeki çeşitliliğin önemi, ırk, sosyo-ekonomik pozisyon veya beslenme durumu ve yaş gibi faktörlerle ilgilidir. Diğer jinekolojik hastalıklarla olan ilişkisi ve bazı spesifik şimik maddelere veya enfeksiyöz ajanlara maruz kalmanın önemi, dikkati çeken keşfedilmemiş yönlerini meydana getirmektedir.

Mole Hidatiform İnsidansı

Mole hidatiform insidansı, genel olarak, toplam nüfustan ziyade, bir toplumdaki toplam gebelik sayısı ile ilgili olarak ifade edilmektedir. Bu sayede, oranlar, doğum hızları belirgin olarak değişebilen

toplumlar arasında, daha dolaysız bir şekilde kıyaslanabilmektedir. Yayınlanmış olan birçok insidans değerleri, tek bir hastanenin toplanmış deneyimlerine dayanmaktadır. Mole hidatiform tedavisi için hastanenin hizmet verdiği popülasyonun, rutin obstetrik bakım için hastaneye gelen nüfusla aynı olduğu varsayılmaktadır. Komplikasyonsuz gebelik geçiren kadınların sıklıkla evde doğum yaptıkları veya hastanenin, geniş bir sahadan gelen trofoblastik hastalık olgularını kabul ettiği, az gelişmiş ülkelerde, tek hastane istatistikleri, mole hidatiform insidansının yüksek bulunmasına yol açabilmektedir. Oranlar belirli bir popülasyonda hesaplanırsa dahi, hem pay (hidatiform mole) ve hem de payda (gebelikler) yönünden müphem noktalar bulunur: mole hidatiform olgularının doğru bir şekilde sayılmasını sağlayabilecek kayıt ve benzeri sistemler, çok az ülkede bulunur ve spontan, provoke düşükler hakkındaki verilerin bulunmayışı, gebeliklerin sayılmasını zorlaştırır.

Tablo I'de dünyanın çeşitli bölgelerinde bildirilen insidans değerleri görülmektedir (7). Daha güvenilir olan popülasyona dayalı tahminlerde, tek hastane oranlarına kıyasla, çok daha az değişme olduğu açıkça bellidir. Popülasyona dayalı tahminler konusunda, Asya oranları (Japonya ve Singapur) Amerika değerlerinin ortalama 1.5-2.5 katıdır. Oysa, tek hastane oranları konusundaki tahminler, Endonezya'da 1/85 olan değer ile Birleşik Devletlerde 1/1700 olan değer arasında değişecek şekilde, 20 katlık bir fark göstermektedir. Sadece bir ülkeden alınan birçok değerın kıyaslanması ilginç olacaktır ;

ÜLKE ADI	MOLE HİDATİFORM GÖRÜLME ORANI	
Endonezya	B	1/85
Tayvan	B	1/120
Çin	B	1/150
Hindistan	B	1/160
Filipinler	B	1/200
Meksiko	B	1/200
Irak	B	1/221
Birleşik Devletler (Hawai)	B	1/238
Endonezya	B	1/373
Hindistan	B	1/400
İsrail	B	1/460
Japonya	A	1/522
Hong Kong	B	1/530
Meksiko	B	1/613
Avustralya	B	1/820
Singapur	A	1/823
Birleşik Devletler	A	1/923
Uganda	B	1/970
Birleşik Devletler (New York)	B	1/1000
Birleşik Devletler (Los Angeles)	B	1/1115
Belfast	B	1/1190
Çin	A	1/1290
Norveç	A	1/1300
İsrail	A	1/1300
Birleşik Devletler (Honolulu)	A	1/1326
Birleşik Devletler (New York)	B	1/1349
Birleşik Devletler (Rhode Is.)	A	1/1450
İsveç	A	1/1560
Birleşik Devletler (New York)	B	1/1700
Birleşik Devletler (Cook County)	B	1/1724

Tablo 1 : Çeşitli ülkelerdeki mole hidatiform insidans değerleri

A : Belirli populasyon çalışmalarının neticeleri

B : Bir veya daha fazla hastanenin kayıtlarından alınan değerler

örneğin, Çin'de 1/150 değerine karşın, 1/1250 değerinin de bulunması gibi. Son olarak zikredilen rakam, 7.5 milyon gebelikde 5863 mole hidatiform olgusu tespit edilmiş bulunan Çin'de, 2 milyon kadının, retrospektif olarak tetkiki sonucu ortaya çıkmıştır (33,43,46).

Maternal yaş (Anne yaşı)

Yazarların çoğu, molar gebelik riskinin, 40 yaş üzerinde bulunan kadınlarda belirgin olarak arttığı hususunda birleşmektedir. Fakat, mole'lerin genç kadınlardaki (20 yaşın altında) nisbi sıklığı hakkında, çelişkili bildiriler bulunmaktadır. Slocumb ve Lund (45), bir miktar olgu üzerindeki bulgulara dayanarak, genç kadınların, aslında artmış bir tehlike içinde bulunduklarını ileri sürmüşlerdir. Geniş kapsamlı sekiz çalışmada, mole hidatiform gebelikleri için bildirilen, ilgili risk değerleri (7,50), oranların gençlerde daha yüksek olduğu görüşünü desteklemektedir. Yaşlıca kadınlarda görülen artış, çok daha fazla etkileyicidir ve erken "yükselme" değerlerinin, mole hidatiform olgularının seçilerek ve fazlasıyla bildirilmesine veya bu yaş grubundaki gebeliklerin bildirilme noksanlığına bağlı olması mümkündür.

Anne yaşı ile ilgisi, Down Sendromu'ndaki gibidir; yine de Down Sendromu ile mole hidatiform arasında herhangi bir bağlantı bulunduğunu düşündürecek bir bildiri bulunmamaktadır.

Parite ve Baba Yaşı:

Mole hidatiform insidansı ile paritenin bir arada bildirilme sıklığı, muhtemelen, anne yaşının insidans üzerindeki etkisinin dolaylı bir sonucudur. Anne yaşı tetkik edilirken, paritenin araştırıldığı iki çalışmada, paritenin hiçbir etkisi bulunmamıştır (35, 53).

Buna benzer bir şekilde, anne yaşının kontrolü sırasında, baba yaşının da tetkiki, hiçbir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

İrk:

İnsidans konusundaki coğrafi farklılıklar; çevresel, kültürel, sosyo-ekonomik veya ırk (genetik) faktörlerine bağlı olabilmektedir. Buna ilaveten, görülen farklılığın çoğundan, metoddaki değişiklikler sorumlu tutulabilmektedir. En iyi tetkik edilen çok-ırklı populasyon Hawai'dir; McCorriston, Japon, Çinli ve Filipinli kadınlar arasında ortalamanın üzerinde ve Kafkasyalı ve Hawai'li kadınlar arasında ise düşük değerler bulmuştur. Jacobs ve ark'nın (30) Hawai'deki çalışmalarında, bir dizi spontan düşük; komplet mole, parsiyel mole ve non-molar olarak tasnif edilmiştir. En son göçeden Filipinlilerde, sadece komplet mole yönünden bir fazlalık olduğu görülmüştür. Yazarlar, diğer Asya ırklarının, Hawaii'lilerin yaşam şekline uyum sağlayabilecek kadar vakitleri bulunduğunu ve bu duruma geldikleri zaman da, yüksek mole

hidatiform rizikolarını kaybettiklerini ifade etmektedirler. Kafkas-yalıllarda komplet mole sıklığı ortalamamanın altında idi ve Filipinli-lerde görülen oranın beşte biri idi. Parsiyel mole'un ırkla yakından ilgili olmadığı görüldü (30).

Singapur'da, Çinliler, Hintliler ve Malayalılar arasındaki insidans oranları karşılaştırılmıştır (50). Birleşik Devletlerde zenci kadınlar arasında, mole hidatiform'un, beyaz kadınlara nazaran, hem daha yüksek (53) ve hem de daha düşük (26) değerler gösterdiğini ortaya koyan bildiriler bulunmaktadır.

Sosyoekonomik faktörler:

Yetersiz beslenmenin ve sosyoekonomik durumun, Asya'da, mole hidatiform'un yüksek insidans göstermesine katkısı bulunduğu ileri sürülmüştür (3). Bu görüşü destekleyen çok az delil bulunmaktadır. İngiltere'de (7) veya Hawai'de (36), sosyoekonomik durumla ilgisini gösteren bir bulgu tespit edilmemiştir.

Kişisel ve Ailevi Hassasiyet:

Aynı kadında birçok kez molar gebelik husule gelmesi nadirdir, fakat beklenenden daha büyük bir sıklıkla karşılaşılar. Klinikler,

mole hidatiform tespit edilen kadınların % 0.5-2'sinin, daha önceden de molar gebelik geçirdiklerini, genellikle bildirmektedirler. 5 veya daha fazla mole geçiren birkaç kadın bildirilmiştir (24). İki kez evlenmiş olan bir olguda, 10 defa mole bulunmuştur; bu olay, erkekten ziyade, maternal bir hassasiyetin sorumlu olduğunu göstermektedir. Mole hidatiform husulünü takiben, her gebelikteki rekürrens rizikosunu, yukarıdaki istatistiklerden hesap edilemez, çünkü mole'den sonraki fertilitite durumu genellikle bilinmemektedir.

Özellikle rekürren olarak, mole geçiren kadınlarda, spontan düşük sık görülür. Mole hidatiform rizikosunu, ikiz gebeliklerle de ilgili olabilmektedir: De George (21), ikiz anneleri arasında 898 gebelikte 4 mole hidatiform olgusu bildirmiştir.

Familiyal trofoblastik hastalık konusunda iki bildiri bulunmaktadır. Ambani (6), üç aile tarif etmektedir: birinde; iki kez mole geçiren bir kadının, bir kez mole ve üç düşük geçiren bir kız kardeşi ve bir mole geçiren kuzeni, ikincisinde; üç kez mole geçiren bir kadının, bir kez mole geçiren ve daha sonra amenore ve sterilitate tespit edilen bir kız kardeşi bulunmaktaydı. Üçüncüsünde; üç kez mole geçiren bir kadının, birinde, iki kez mole ve koriokarsinoma ve diğerinde bir mole geçmiş olan iki kız kardeşi bulunuyordu. La Vecchia (32), homozigot ikizlerde, bir mole ve mole'den sonra da koriokarsinoma tespit edildiğini bildirmiştir.

Bu gözlemler, bazı kadınlarda genetik bir hassasiyetin bulun-

duğunu, fakat yakın aile fertleriyle paylaşılan bir faktörün etkisinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Mole Hidatiform Genetiği:

Parsiyel mole'ler (bu olgularda bir miktar embryonal veya fetal doku bulunur) ve komplet mole'ler (fetal doku bulunmaz) arasındaki morfolojik ayırımın, önemli bir genetik farklılığı yansıttığı, yakın bir zamanda ortaya çıkarılmıştır. Parsiyel mole'ler genellikle triploid veya trisomik'dir, oysa komplet mole'ler genellikle 46 XX olup; babaya ait iki eş haplotip bulunur ve maternal kromozomlar yoktur. Bazı komplet mole'ler, dispermik fertilizasyondan (46 XX veya 46 XY) ve nadiren de, hem anne ve hem de babadan gelen kromozomlarla beraber, kesinlikle normal bir zigottan meydana gelirler. Parsiyel mole'lerde görülen triploidi sıklıkla dispermik fertilizasyondan kaynaklanır. Parsiyel mole'lerin komplet mole'lere oranı hemen hemen 2/1'dir (30).

Her ne kadar, elde mevcut deliller, komplet bir mole'ün, koriokarsinoma prekürsörü olduğunu düşündürürse de; parsiyel ve komplet mole'lerin, ortaya çıkma şekilleri, davranışları ve malignite potansiyelleri bakımından nasıl ayrılacakları konusunda fikir yürütmek için vakit henüz çok erkendir. Yaşlı kadınlarda veya Asya'nın bazı kesimlerinde, yüksek olan mole hidatiform insidansının, parsiyel mole'lerdeki veya komplet mole'lerdeki ya da her ikisindeki

artışı gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir. Homolog (tek sperm) ve dispermik komplet mole'ler arasında ayırım yapılması da, her iki antite için farklı olan sebepler yönünden, önemli olabilmektedir. Eğer parsiyel ve komplet mole'lerin farklı sebepleri varsa; birikmiş analizler, sadece bir olayla ilgisi bulunan bir faktörün bulunması şansını zayıflatacak ve beraber bulunma özelliğinin önemini azaltacaktır.

Mole hidatiformun patolojik anatomisi

Makroskopik görünüm: Klasik bir sınıflandırma ile, mole hidatiformu makroskopik olarak;

1. Parsiyel mole,
 2. Total veya komplet mole,
- olmak üzere, iki grupta toplayabiliriz.

1. Parsiyel mole'de değişik büyüklüklerde olmak üzere, villus dejenerasyonu, plasentanın belirli kısımlarında sınırlı kalır. Burada, fetusun yaşama şansı, mole'ün genişliği ile ters orantılıdır. Geniş bir sahayı kaplayan mole'lerde, beslenme bozulduğu için, fetus ölür. Placenta, normal doğumlardan sonra, mikroskopik olarak incelenirse; çoğu zaman, küçük mikroskopik bölgelerde hidropik dejenerasyon halinde villus değişiklikleri görülür. Fakat, bu hidropik dejenerasyonun,

mole hidatiform ile ilgisi yoktur. Bu olayın insidansı % 25 olduğu halde; mole gebeliği, birçok yerlerde olduğu gibi, 2000 gebelikte 1 görölmektedir. Bir diğer enteresan gelişme, ikiz gebeliklerde görölür; burada, ovumun birinde molar değışiklik meydana gelmesine rağmen, diğer ovum miada kadar gelişebilmektedir (40).

2. Total veya komplet mole: Bu tip olgularda, kavum uteri üzüm salkımı şeklinde veziküllerle doludur. Komplet mole, genellikle en sık görölen tipini meydana getirmektedir. Bütün villuslarda molar dejenerasyon gelişmiştir. Villuslar, dejenerasyonun derecesine göre, mercimek büyüklüğünden, üzüm tanesi büyüklüğüne kadar, çeşitli boyutlarda olabilmektedir. Bu veziküller, ince birer sapla, birbirlerine bağlıdırlar. Komplet mole hidatiform olgularında, fetus ile anne arasındaki metabolizma yolları ortadan kalktığı için, fetusun yaşama şansı yoktur. Birbirlerine ince saplarla bağlı olan veziküller, zaman zaman, uzun diziler halinde vaginaya uzanır ve koparak vaginadan dışarı atılabilirler. Bu durumda, kesin teşhis koyabilmek mümkün olabilmektedir.

Mikroskopik görünüm:

Benign mole'ün histolojik yapısı: Trofoblastik proliferasyon, stromanın hidropik dejenerasyonu ve kan damarlarının bulunmaması ile karakterlidir. Villöz yapı korunmuştur ve anaplastik değışiklikler

bulunmadığı gibi, stroma veya myometrium içine de epitelyal invazyon yoktur.

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

Overler, yükselmiş olan korionik gonadotropin hormon düzeylerine tepki gösterirler ve theka lutein kistleri gelişir. Theka lutein kistleri, hidatidiform mole'lerin % 30-50'sinde meydana gelir, genellikle iki taraflıdır, çeşitli büyüklükte olabilirler ve overi 20 cm veya daha fazla büyütebilirler (54).

İnvaziv mole'ün histolojik yapısı, hidatidiform mole'e benzer. Villus yapısı korunmuştur. Metastatik dokularda dahi, villöz yapılar görülür. Aralarındaki en önemli fark, aşırı trofoblastik proliferasyon ve invaziv oluşudur. Anaplazi, çeşitli düzeylerde olabilir. Villöz yapının korunmuş olması, invaziv mole'ün koriokarsinomadan ayırt edilmesine yardımcı olur.

Koriokarsinoma, uterus duvarında, düzensiz olarak gelişmiş hemorajik bir kitle olarak görülür. Anaplastik trofoblastik hücreler, uterus duvarını kitleler halinde istila etmiştir. Kan damarları ve adale dokusu haraboldür. Histolojik görünümüne, nekroz ve kanama hakimdir. Hücreler kitleler halinde proliferer olur ve villus yapıları tanınmaz bir duruma gelir. Aynı yapı, metastazlarda da tespit edilir (54).

Molar ve postmolar küretajların ayrı ayrı alınmasına dikkat edilmelidir. Bu küretajlar, trofoblastik dokuların tetkiki ve belki de trofoblastik hastalığın prognozu bakımından büyük önem taşımaktadır (27). Mole hidatiform'un değerlendirilmesi sırasında, en az 8-10 parafin kesiti alınması gerekmektedir. Kesitler, değişik alanlardan ve muhtelif seviyelerden alınmalıdır. Teorik olarak, bütün postmolar küretaj materyalinin mikroskopik olarak incelenmesi gerekir. Bu durum, pratikte mümkün olmayabilir. Eğer alınan materyal azsa, tümünden preparat hazırlanır. Fazla miktarda materyal bulunuyorsa, patoloğunun bir kısmını kullanır ve gerisini daha ileri bir tarihte kullanması gerekiyorsa, saklar. Mole hidatiform, ilk incelemede teşhis edilirse, trofoblastik proliferasyon ve internal doku ile olan ilişkisi tayin edilebilir. Hertig ve Sheldon, 1949'da mole hidatiform tespit edilen geniş bir hasta serisini tetkik ederek, hastalığın ortaya çıkışı ve molar villuslarla birlikte bulunan trofoblastın mikroskopik görünüşü arasında bağlantı kurmaya çalışmışlardır (29).

Bu çalışmadan anlaşıldığına göre, villusları çevreleyen trofoblastlar ne kadar bol, değişik ve komplike olursa, hastanın prognozu da o derece kötü olmaktadır (29). Fakat prognoz her hasta için bu şekilde kesin olarak tayin edilememektedir. Söylenebilecek tek şey, mole hidatiformu bulunan hastalardan, komplikasyonları bulunanlarda, mole ile ilgili olan husus, bol miktarda trofoblast görülmesidir.

Mikroskopik inceleme ve teşhiste, söz konusu bir diğer problem de, molar villusların tespit edildiği durumlarda, trofoblastların

aşırı şekilde gelişmesinin önemini belirlemenin imkansızlığı veya güçlüğüdür (27). Mole hidatiform ve çevresindeki dokularla ilgili küretaj materyaline ait preparat incelendiğinde; pleomorfik sinsitiotrofoblast ve sitotrofoblastlardan ibaret büyük parçalar halinde saf trofoblast tespit edilirse, bunun mole ile birlikte oluşan korionepiteliomayı temsil edebileceği düşünülmüşse de, böyle olmadığı, patologlar tarafından ifade edilmiştir (29).

Bir diğer problem, korioadenoma destruens kararına varılması sırasında karşılaşılan güçlülüdür. Korioadenoma destruens'i, küretaj materyali ile teşhis edebilmek, genellikle imkansızdır.

Bazı ender durumlarda, trofoblastik dokuların myometriumdaki görülmesi, korioadenomayı düşündüren histolojik bulguların tespit edilmesini sağlayabilir. Villusların, myometriuma yayıldığı, kesin olarak görülünce, daha başka villusların da bulunup bulunmadığı akla gelebilir. Hertig, yaptığı çalışmalarda, mole teşhisi koyulan şahıslarda, hemen histerektomi yapıldığı taktirde; myometriumdaki invazyonun tespit edilebileceğini görmüştür (28). Belki de, bütün mole'ler hiç değilse bir miktar yayılma gösterip, sonradan gerileyebilmektedirler (27,29). Bu nedenle, bir tek yaygın odağın tespit edilmesi, hastaya uygulanacak işlemi değiştirmemelidir. Bu tip hastalar, olağan postmolar hastalara kıyasla, daha yakından takip edilmelidirler (27,29,39).

Özellik gösteren bir diğer olay, vasküler kanallardaki trofoblast infiltrasyonunun değerlendirilmesidir. Bazı yazarlara göre, trofoblastların vasküler kanallara girmesi ve hatta akciğerlere taşınması

dahi fizyolojiktir (9,10). Bu nedenle, damarlar içinde tespit edilen trofoblastlar, malign bir hastalığın belirtisi değildirler (27).

Bir başka problem de, histerektomi operasyonu ile çıkartılmış bir uterusun myometrium tabakasında tespit edilen trofoblast odaklarının açıklanabilmesidir. Böyle durumlarda, daha fazla sayıda kesit alınması ve parçaların daha derine kadar kesilmesi suretiyle villusların stroması ayırt edilmeye çalışılmaktadır (27,29,38).

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

Mole hidatiform'u, mikroskopik görünüm yönünden karakteristize eden üç özellik bulunmaktadır:

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

Marchand'ın devir açan çalışmalarına kadar, stromal dejeneratif değişikliklere, büyük önem verilmiştir. Fakat, o günlerde, stromal değişimler yanında, vasküler değişikliklere de önem verenler olmuştur. Çeşitli otörlere göre, bu durum, mole'ün malign değişim özelliği hakkında fikir vermektedir. Bu yazarlar, stromada, kistik dejeneresans hakim ve epitel proliferasyonu hafif ise, bu olguları benign; aksini ise malign potansiyelli olarak değerlendirmişlerdir (54) .

Erken devredeki mole hidatiform olguları, dejenerasyona paralel olarak trofoblastik değişimler görülmediğinden, genellikle teşhis edilemezler. Bu görüşte olan araştırmacılar, erken devredeki molar dejenerasyonun, belirli bir nedene bağlanamayan erken dönem düşüklerine yol açtıklarına inanmaktadırlar (39).

Mole hidatiformu meydana getiren hücrelerin mikroskopik görünüm ve karakterleri:

Trofoblast

Novak'a göre; daha erken ve şimdi henüz tespit edilememiş fazların, ileride tanımlanabilmesi mümkünse de, mole hidatiformdaki en önemli faktörün; gerek Langhans tabakası ve gerekse sinsitiumu kapsayan trofoblastik proliferasyon olduğu şeklindeki görüş, günümüzde hakimdir (39).

Wynn ve Davies, elektron mikroskopu kullanarak yaptıkları çalışmalarında, sinsitiotrofoblastın, sitotrofoblasttan (Langhans tabakasından) türediği fikrini, daha önce de ileri sürüldüğü gibi, desteklemişlerdir (55). Bu yazarlar, muhtelif geçiş hücreleri bulunduğunu göstermişlerdir. Bu tabakaların orta derecede ve lokalize proliferasyonları, normal gebeliklerde bile görülür, fakat mole'de daha belirgindir. Benign mole hidatiform'da, trofoblastik aktivite tamamen

veya tamama yakın derecede kaybolur (39). Bunun sebebi, genellikle, uterus duvarındaki kan yatağından uzak bir yerde geliştiği için, degeneratif değişmeye uğrayan villuslardan ileri gelmesidir. Örneğin, uterusdan dışarı atılmış bulunan mole hidatiform veziküllerinde, trofoblastik aktivite görülmez (39). Aynı şekilde, operasyon sırasında uterus boşluğundan dışarı atılmış olan veziküllerde de, bu aktivite görülmez (39). Fakat, henüz uterus duvarına bağlı bulunan villuslardaki aynı mole hidatiform, çok değişik bir manzara gösterebilmektedir. Çünkü burada trofoblastik proliferasyon o kadar belirgindir ki, malignite şüphesine dahi yol açabilmektedir. Epitel proliferasyonu, gebeliğin ilk dönemlerinde gelişen mole hidatiform olgularında çok daha azdır (31,39,41,42,44,48,49,51,52,55).

Hertig ve Sheldon'a göre, operasyon ile alınmış veya kendiliğinden dışarı atılmış molar dokunun trofoblastik büyüme derecesinde görülen büyük değişmeler nedeniyle, lezyonun benign mi yoksa malign mi olduğuna karar verilirken, bu mikroskopik bilgelere güvenmek veya bu görüşle hareket etmek hatalıdır; çünkü, aynı mole hidatiform olgularının, uterus duvarında bulunduğu sırada tespit edilmiş olan histolojik bulguları tamamen farklıdır (39). Hertig ve Sheldon, bu düşünce ile hareket ederek, trofoblastik proliferasyonun derecesi ve anaplastik değişimin mevcut olup olmaması esasına dayanan 6 grup tespit etmişlerse de; bu kadar ince nüans farklarına göre yapılan ayrımların pratik değeri olabileceğine inanmak zordur. Nitekim, aynı yazarlar, bu sınıflandırmadaki grupları, bir müddet sonra, 3'e indir-

mişlerdir (28).

Trofoblastik büyümelerde, Langhans hücrelerini sinsitiumdan ayırt edebilmek kolay olmaktadır. Langhans hücreleri, küboid veya polihedral şekilli olup, büyük yuvarlak ve koyu boyanan nukleusları bulunmaktadır. Sinsitium, delikli amorf sitoplasma kitlelerinin meydana getirdiği tabakalar halindedir ve hematoksilin eosin boyası ile kırmızımsı bir renk alır. Diğer bir deyişle, bu iki element, normal trofoblastın iki tabakası ile, pratik olarak aynıdır. Her ikisi de, kolaylıkla korionik gonadotropin meydana getirmektedir. Sinsitiumda, birçok büyük ve koyu renkli nükleer kitleler bulunmaktadır. Sinsitiumun tomurcuk verme eğilimi, karakteristik olan ve villuslara yakın bir yerde bulunan, sinsitüel dev hücrelerinin meydana gelmesini sağlamaktadır. Bu hücrelerde, genellikle, bir veya birçok merkezi nukleus bulunmaktadır.

Stromada; bir miktar ödem ve miksomatöz dejenerasyon görülür, nukleuslar azdır ve kan damarları mevcut değildir. Stroma kalıntıları, çok defa villusların duvarı üzerinde sıkıştırılmış, yassılaştırmış, ince bir alan haline gelmiştir ve berrak sıvı ile dolu büyük bir merkezi boşluk ihtiva etmektedirler. Villusların, su tutmaları, dev boşluklara ulaşmalarına neden olur ve villuslar, büyük veya küçük, üzüm benzer veziküllere döner. Böylece, mole hidatiformun makroskopik özellikleri ortaya çıkar.

Mole hidatiform'un mikroskopik özellikleri, genellikle, şu şe-

kilde özetlenebilmektedir:

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

Mole hidatiform'un mikroskopik yapısı incelendikten sonra, akla şöyle bir soru gelmektedir; Birçok abortuslardan ve hatta normal doğumlardan sonra, plasenta incelenecek olursa, küçük mikroskopik bölgeler halinde hidropik dejenerasyon sahalarına rastlanmaktadır; acaba bu olgularda in situ mole hidatiform var mıdır? Moll ve Meyer'in 1921 yılında yapmış oldukları yayından beri bilinen bir gerçek; gebeliğin ilk üç ayında husule gelen abortuslarda, mikroskopik olarak mole hidatiform'u hatırlatan hidropik villusların bulunmasıdır. Otörler, bu benzerliğin, sadece morfolojik anlamda olmadığı görüşünü paylaşmaktadırlar (42).

Aynı yazarlar, bazı ara guruplar oluşturarak, bu guruplara giren değişik şekillerin, mole hidatiform gibi kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Botella, Benirschke ve Driscoll ise, villositler hidropsların çoğunu, fetal dolaşımın durmasından ileri gelen,

basit bir gerilemenin sonucu olarak görmek ve kabul etmek eğilimindedirler (42). Yazarlar, yapmış oldukları çalışmalarda, inceledikleri birçok plasentanın, aşağıda belirtilen sebeplerden dolayı, mole hidatiform ile ilgili olmadığı görüşündedirler:

1. Mikroskopik mole hidatiform olgularında, korionik gonadotropin değerlerini, gebeliğin tahmini yaşına göre, normal veya normalin altında bulmuşlardır.
2. Mikroskopik mole hidatiform olgularının klinik seyirleri, daima elverişlidir.
3. Mikroskopik mole hidatiform olgularının insidansı, Hertig ve Edmonds'un % 29 ve düşüklerde % 40 olarak verdikleri değerlerden de anlaşılabileceği gibi, mole hidatiform'a ait insidans değerlerinden çok yüksektir (42).

Mole Hidatiformun Ultrastrüktürü:

Mole hidatiformun iltrastrüktürü üzerinde yapılan çalışmaların neticeleri, aşağıdaki gibi, kısaca açıklanabilir:

Sitotrofoblastlar bir basal membran üzerine oturmaktadır. Birbirlerine desmosomlarla bağlıdır. Nüve kromatini; incelmış olup, nüve içinde homojen dağılışı göstermekte ve nüve zarına yakın olarak yoğunlaşmaktadır. Sitoplasma mitokondriumdan zengindir. Rozet sek-

linde dizilmiş ribozomlar ihtiva etmektedir. Bunlardan başka, bazıları granüler yağın halinde bulunmakta ve bazen de diğer taneciklerin çevresini sarmaktadırlar. Bu hücrelerin glikojenden zengin olduğunu gösteren bu bulgu, bu hücrelerin, steroid yapımına katıldığını telkin etmektedir. Sinsitiotrofoblastlarda desmosomlar yoktur. Sitoplasma kitlesi içinde, sitoplasmik zara rastlanmaz. Kesintisiz devam eden sitoplasma kitlesi içinde, çekirdekler ince granüllü kromatin tanecikleri göstermektedir. Periferde, membran bölgesinde yer yer kromatin yoğunlaşmaları görülmekte ve bu durum sitotrofoblastlar ile tezat meydana getirmektedir. Sitotrofoblastlar, sinsitiotrofoblastlara göre, daha az net olarak görülmektedir. Sitoplasmalarında ribosomları boldur, fakat mitokondriler bulunmaz. Bu hücrelerin bir başka özelliği de, bol miktarda mikrovillus ihtiva etmeleridir.

Mole'ün Histokimyası:

Mole sıvısı, asit ve ödem sıvıları gibi, çevre sıvılarının kompozisyonlarına benzer özellikler gösteren bir interstitial sıvıdır (37). Fakat, mole sıvısı içindeki klorür miktarı, asit ve ödem sıvılarına göre, daha düşüktür. Sodium, klorür, kalsium, protein ve demir içeriği, serumdakinden daha az; fosfor, fosfat, alkali ve asit fosfataz ile su içeriği ise, serumdakinden daha fazladır.

Askorbik asit ve nonprotein azot konsantrasyonu, serumdaki ile aynıdır. Mole sıvısı; albumin, proteine bağlı iody ve muhtemelen thyroxine de ihtiva etmektedir. Mole sıvısının içinde, kolesterol bulunmamaktadır (10).

Mole sıvısında, amino asit konsantrasyonunun yüksek bulunması, trofoblast aktivitesini göstermektedir. Trofoblast; az miktarda normal serum albumininin, thyroxine'in ve glikozun, yavaş bir şekilde geçmesini sağlamaktadır (1). Bure ve arkadaşları, trofoblastın histokimyasal özellikleri üzerinde çalışmışlar ve trofoblastların içinde; basofili, nukleoprotein, glikojen, glikoprotein, anorganik demir, alkali fosfataz, asit fosfataz ve 5 nukleotidaz bulunduğunu tespit etmişlerdir (15).

Mole Hidatiform'da Etioloji ve Patogenez:

Mole hidatiform konusu; uzun yıllar boyu, çeşitli yönleri ile incelenmiş olmasına ve çok zengin literatür bilgisini kapsamasına rağmen; gerek etioloji ve gerekse patogenez konularında, henüz kesin bir neticeye varılamamıştır. Mole hidatiform'un, dejeneratif karakterli mi olduğu, yoksa neoplastik özellikler mi gösterdiği, günümüzde dahi tartışma konusudur.

Emil Novak; koriokarsinomada olduğu gibi, neoplastik değişmeye uğrayabilen mole'ün dejeneratif bir olay olduğuna ve mole hidatiform-

un esas sebebinin, fonksiyonel maternal aparat ve benign trofoblastlarla birlikte, fetus kardiovasküler sisteminin agenesisi olduğuna inanan, Hertig ve Mansell ile aynı görüştedir (39).

Mole konusunda, geniş çalışmalar yapan Hertig, mole gelişiminin dejeneratif karakterli olmayıp, fizyolojik karakterli olduğunu ileri sürmektedir. Hertig'e göre; olayın temeli, trofoblastların canlılıklarını sürdürdüğü, korionik villuslardaki fonksiyonel fetal kan temininin kaybolmasına bağlıdır (28). Yazara göre; mole kistleri, fetal-korionik dolaşımın normal olarak meydana geldiği, üçüncü ile beşinci gelişim haftalarında ortaya çıkmaya başlar. Fetusun bulunmadığı, kusurlu olarak bulunduğu veya erken bir dönemde öldüğü durumlarda, korionik dolaşım meydana gelmez ve neticede, mezodermik çekirdek erir. Diğer taraftan, intervillöz alandaki maternal kan ile beslenen trofoblast, yaşamına devam eder ve maternal kandan villuslara doğru olan madde akımı da aktivitesini korur (1).

Korionik dolaşım bulunmadığı için, sıvı maddeler villuslarda birikir, villuslar şişer ve mole kistleri meydana gelir. Mole hidatiform'un patogenezi hakkındaki görüşler gibi, etiolojisi hakkındaki fikirler de çeşitli farklılıklar göstermektedir.

Son senelerde, üzerinde en çok durulan, etiolojik etkenlerin başında beslenme problemleri gelmektedir. Acosta ve Sison; biolojik değerleri yüksek bulunan et, yumurta, süt ve sütlü maddelerdeki proteinlerin tamamen eksik olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda,

mole hidatiform görölme oranının, arttığını bildirmişlerdir (1). Bu yazarlar, kendilerine müracaat eden hastaların, daha çok piring ve daha ziyade kurutulmuş tuzlu balık, sebze ve meyva ile beslenmekte olduklarını bildirmişlerdir. Böyle bir diyetin nedeni, kısmen geleneklere dayanmakla beraber, genellikle ekonomik kökenlidir. Nitekim; yüksek biyolojik değerleri bulunan proteinler bakımından fakir bir diyetle beslenen; Filipin adaları, Çin, Endonezya, Japonya ve Hindistan gibi ülkelerde yaşayan insanlar arasında; mole hidatiform insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir (14). Gelenek, iklim, yüksek hayat standartları gibi nedenlerle, proteinden zengin et, süt, yumurta ve peynirin bol miktarda tüketildiği, batı ülkelerinde, mole hidatiform insidansı bu kadar yüksek bulunmamaktadır(2).

Bazı yazarlar; Güney Doğu Asya ülkelerinde rastlanan ve kalıtsal bir hastalık gözüyle bakılan mole hidatiformun sebebinin, kalıtsal olmadığını, fakat halkı fakir olan Filipinlerde, hastalığın ekonomik etkenlere bağlı olduğunu tespit etmişlerdir; çünkü, aynı ülkelerde yaşayan varlıklı kesimde, bu hastalık seyrek görülmektedir. İkinci Dünya Savaşı sırasında, Filipinlerde yiyecek kıtlığı olmuş ve zengin hastalar arasında da yüksek oranda mole hidatiform görülmüştür.

Günümüzdeki incelemeler ve elde edilen bilgiler; mole hidatiform ve belki de korionik maligniteye eğilimin; yetersiz protein alımı nedeniyle hatalı beslenmenin yol açtığı, patolojik ovumdan kaynaklandığı düşüncesini akla getirmektedir.

Son zamanlarda, tüberküloz ile birlikte ortaya çıkan mole hidatiform olgularının sayısında artış olduğu görülmüş; bunun nedeni, tüberküloz basillerinin toksisitesine bağlanmak istenmiş; fakat genellikle, tüberkülozlu hastaların kötü beslenme koşullarından ileri geldiği sonucuna varılmıştır (1). Aynı şekilde sifiliz, anemi, kalp ve böbrek hastalıkları gibi rahatsızlıklar, mole oluşumunda, etiyolojik bir faktör olarak öne sürülmüşse de, klinik ve laboratuvar incelemeleri, bu görüşleri doğrulamamıştır.

Ovariumların kistik dejenerasyonu, muhtemel bir sebep olarak gösterilmek istenmiş; hatta bu görüşe paralel olarak, Stockel, mole-ün lutein hücrelerinden kaynaklandığını; Frankel ise korpus luteum fonksiyonundaki bir bozukluktan ileri geldiğini savunmuşlarsa da; normal gebeliklerde de sık olarak ovariumların kistik dejenerasyona uğradığı ve mole tedavisinden sonra kistlerin gerilemesi, bu düşüncüyü güçletmiştir (25).

Sınıflandırma

Villusları tutan sellüler anaplazi, proliferasyon ve prognoz gibi çeşitli kriterlere göre; Douglas, mole'leri altı farklı grupta toplamaya teşebbüs etmiştir. İleri derecedeki proliferatif mole'lerden sonra, komplikasyon insidansının daha yüksek bulunması, doğru olabilir, fakat en zararsız görünen mole'lerden sonra bile, çok sayıda invaziv veya malign eğilimler olabilmektedir. Diagnostik kri-

terleri, ilk defa kesin ve açık olarak belirten Hertig ve Sheldon, olguları; benign, malign potansiyelli ve belirgin malign guruplar halinde düzenlemişlerdir. Trofoblastın biolojik davranışının histolojik yapısından bile daha çok önemli olduğu görülmektedir (29).

Patolojik Sınıflandırma: Bu proliferatif trofoblastik anormallikler, histopatolojik görünümlerine dayanarak, MOLE HİDATİFORM , INVAZİV MOLE veya KORİOKARSİNOM diye sınıflandırılmaktadır. Başlangıçta mole hidatiform teşhisi almış bulunan hastaların yaklaşık olarak % 80'i, dilatasyon ve küretajdan sonra, iyi huylu bir seyir izler. Fakat % 12-15'inde, sonradan lokal invaziv hastalık gelişir ve % 5-8'inde ileride metastatik lezyonlar ortaya çıkar. Trofoblastik hastalığın kötü huylu şekillerinin bulunması nedeniyle, daha sonra tedaviye ihtiyaç gösterebilecek % 20 oranındaki hastaların seçiminde, mole hidatiform'un patolojik sınıflandırılmasının, doğru bir prognoz göstergesi olduğu kanıtlanmamıştır. Trofoblastik hastalıkların diğer şekillerinde, tahmin ihtimali, daha yüksektir. Çünkü, invaziv mole veya koriokarsinoma patolojik tanısı almış olan hastaların, tümü olmasa bile, çoğu, kötü huylu bir seyir takip eder ve tedaviye ihtiyaç gösterir.

Klinik Sınıflandırma: Etkin kemoterapötik ilaçların kullanılmasıyla, trofoblastik hastalıkların gidişi ve seyri değişmiştir. Buna ilaveten, hCG için spesifik olan hassas testler geliştirilmiştir.

Böylece, trofoblastik hastalıkların sınıflandırılması, tedavisi ve seyri de kökünden değişmiştir. Netice olarak, trofoblastik hastalıklar, klinik olarak, iyi ve kötü huylu olmak üzere sınıflandırılmakta ve kötü huylu olan grup, ayrıca, METASTATİK ve METASTATİK OLMAYAN şeklinde alt-bölmelere ayrılmaktadır:

I. Metastatik olmayan

II.-Metastatik

A. Düşük riskli - "Yüksek risk" özelliklerine sahip olmayan, fakat metastatik olduğu kanıtlanmış bulunan hastaların tümü.

B. Yüksek riskli

1. Beta hCG düzeyi 100.000 mIU/ml'den yüksek
2. Teşhisden 4 aydan fazla bir süre önce, gebelik hikayesinin bulunması.
3. Miadında gebeliği takiben.
4. Karaciğer veya beyin metastazı
5. Daha önce uygulanmış olan kemoterapinin başarısız olması.

Koriokarsinoma veya invaziv mole patolojik tanısı almış bulunan hastalar, klinik olarak kötü huylu trofoblastik sınıflamasında da yer almaktadır. Çünkü bunların hemen hemen hepsi, daima kötü huylu davranış göstermekte ve tedaviyi gerektirmektedirler. Öte yandan,

mole hidatiform patolojik tanısı almış bulunan hastalar, klinik gidişlerine dayanarak, klinik sınıflandırmadaki, iyi huylu (% 80) ya da kötü huylu (% 20) trofoblastik hastalık gurubu içinde iken, yaşamlarını yitirebilmektedir. Hem patolojik ve hem de klinik sınıflandırmanın kullanılması, çoğu zaman karışık olabilmektedir. Fakat bu durum, aynı zamanda, hastalığın karışık yapısını da yansıtmış olmaktadır (40).

Klinik Karakterleri

Mole hidatiform'un başlıca semptomu; gebeliğin genellikle üçüncü ve dördüncü ayında ortaya çıkan kanamadır. Pelvik muayenede; uterusun, gebeliğin tahmin edilen devresine göre normal kabul edildenden, daha büyük olduğu anlaşılar. Fakat bunun birçok istisnaları vardır. Çünkü hastanın gözlem altına alınmasından daha önce, büyük molar kitleler, genellikle, dışarı atılmış olabilmektedir. Uterus, göbek üzerine kadar yükselmiş olmakla beraber, fetus kalp sesleri duyulamaz ve röntgen tetkiklerinde iskelet yapısı görülemez. Hasta, küçük veya büyük, tipik veziküler doku kitleleri düşürdüğünü söyleyerek, bazen yardımcı olabilmektedir. Birinci veya ikinci trimestir toksemisi ve bazen de thyrotoksikoz ile beraber bulunabilmekte ve subjektif gebelik belirtileri verebilmektedir.

Mole'ün malign tipinde bu gelişme, uterus duvarının delinme--

sine sebep olarak, bazen şiddetli ve hatta öldürücü intraabdominal kanamalara yol açmaktadır. Tahrip edici bu tipi, aynı şekilde, damarlara da sirayet edebilir ve kesin malign olan koriokarsinomada olduğu gibi, zaman zaman vaginada, vulvada veya akciğerlerde metastazların ortaya çıkmasına neden olabilir. Fakat korioadenoma destruens, karakteristik olarak, sistemik olmaktan ziyade, lokal invazyon göstermektedir.

Tanı:

Kanamamanın meydana gelişi ve uterusun nispetensizce büyük hacimde oluşu, mole hidatiform'dan şüphle ettirecek ve kantitatif human chorionic gonadotrophin (hCG) tayininin gerekliliğini düşündürecek tir. Beş veya altı aylık gebeliğe uyan bir uterusun tespit edildiği durumlarda, fetus hareketlerinin, kalp seslerinin veya röntgen tetkikinde iskeletin görülmeyişi halinde, teşhis doğrulanır. Radiopak bir maddenin, intrauterin olarak 20 ml enjeksiyonunu takiben yapılan röntgen tetkiki ile, karakteristik "güve yemiş" veya "bal peteği" görüntüsü ortaya çıkarılabilmektedir.

Ultrason: İnternal yapıların görünür hale getirilmesi yöntemi olarak, ultrason güderek artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli endokrinolojik testlerin hazır ve intrauterin bir madde enjeksiyonunun değerli olduğu hallerde; tanısı bazen zor olabilen

mole hidatiform olgularında, ultrason en uygun tanı yöntemleri arasında yer almaktadır. Hızla büyüyen uterusu bulunan genç bir kadında, ultrason resmi, çok karakteristik bir görünüm meydana getirecektir. Şüphesiz, ikiz gebeliğin (molar ve normal) mevcut olduğu gibi, ender durumların dışında, fetus kısımlarının tanınması, mole teşhisini genellikle bertaraf eder.

Teşhis sırasında, arteriografi de yararlı olabilmektedir.

Çok sık rastlanan bir sorun, inatçı trofoblastik hastalıkların, yeni bir gebelikten ayırt edilebilmesidir. Çünkü, her ikisinde de, yüksek HCG ile beraber, büyümüş bir uterus tespit edilir. Gebelik, yüksek estriol ve pregnanediol ile karakterlidir; trofoblastik hastalıklarda bunlar düşüktür ve bu çok değerli bir ayırımdır.

Human Chorionic Gonadotrophin (hCG):

Fox ve Tow, çeşitli etnik guruplarda, belirli farklar bulunduğunu göstermiş oldukları halde; normal gebeliğin erken aylarında, hCG düzeyi belirgin olarak yükselmiş bulunmaktadır. Molar hastalık ihtimalinden şüphe edildiği zaman, tantitatif hCG tayininin temini zorunludur. Patolojik tablo, fonksiyon gören bütün trofoblast morfolojisini, her zaman göstermediği için; biolojik aktivitenin bu göstergesi, patolojik tabloda bile daha önemlidir. Örneğin, myometrial invazyon mevcutsa, küretaj tam anlamıyla bilgi verici olmayacaktır;

histerektomi de, ekstrauterin trofoblastın değerlendirilmesinde, yetersiz kalacaktır. Bununla beraber, elde edilen her doku örneğinin, sıkı bir patolojik tetkike tabi tutulması gerekir. Klinisyen, şu konuları daima akılda bulundurmmalıdır;

1. Materyal, her zaman total trofoblastın örneği değildir.
2. Biyolojik davranış, her zaman olağan histolojik örneklerle uymaz.

Normal olarak, gebeliğin ortalama 50 inci ve 80 inci günlerinde, gonadotropin atılışı, keskin bir zirvede bulunur; bu yüzden idrarda, birçok mole hidatiform olgusunda olduğu kadar, hCG bulunabilir. İkiz veya çoğul gebelik, aşırı olarak yüksek bir titreye sebep olabilir. Devamlı artan bir titre, tek bir yüksek değerden daha anlamlıdır (100.000 IU/ml'den fazla). Bütün biyolojik tahliller herhangi bir laboratuvar standardına göre yorumlanmalıdır.

Eğer mole hidatiform dokularının düşürülmesinden veya boşaltılmasından sonra; hormon tetkikleri bir kez daha müspet bulunursa; veya sekiz hafta sonra da müspet olmakta ınat ederse; ya yeni bir gebelik ya da bir koriokarsinoma akla gelmelidir. Fakat, bu her zaman böyle olmaz, çünkü testlerin çok yüksek pozitif olduğu birçok durumda, hastalığın daha sonraki seyri, trofoblastik doku yuvalarının, genellikle derindeki kan damarı boşluklarında olmak üzere, uterus duvarı içinde artakaldığını göstermiştir; öyle ki, küretle bu bölgelere ulaşamaz. Buna, "syncytial myometritis" denir.

Delfs, mole'ün boşaltılmasını takiben, biyolojik tahlil değerlerinin önemli olduğunu belirtmiştir. Üzerinde çalışılan 81 hastadan % 75'i 60 gün içinde normal bir korionik gonadotropin seviyesi göstermiştir. Birkaçında, ortalama değere doğru yavaş bir şekilde azalma görülmüştür. Fakat geri kalan olgularda, yüksek bir invaziv mole veya koriokarsinoma insidansı görülmüştür; bu nedenle, iki aydan sonra, inatçı bir şekilde devam eden pozitif hCG anlamlı kabul edilmelidir (22). Histerektomiden sonra pozitif ise, diğer organlara yayılması muhtemel olduğu için, prognozu kötüdür.

Brewer, mole'ün boşaltılmasından sonra, hastaların % 40'ında, hCG'nin 60 güne kadar yüksek kaldığını belirtmektedir; bu % 40'ın yarısı daha yavaş olarak geriler, fakat diğerleri sıklıkla invaziv mole'e veya koriokarsinomaya doğru ilerler. Biyolojik olarak hala aktif bulunan bir lezyonun tedavisi için karar verilmesi gereken durumlarda, 60 günü kritik süre olarak kabul etmek gerekir (39).

HCG'nin kantitatif tayin yöntemleri:

1. İmmatür bir fare uterusunun ağırlığının artması veya
2. Geçen seneler içinde yararlanılmış olan, serumun veya idrarın çeşitli dilusyon faktörlerinin kullanılabilmesi ile erkek kurbagada spermatozoa cevabı.

3. Çok yakın bir zamanda, serumda hCG'nin internasyonal ünite (IU) miktarını tayin eden bir yöntem olarak, kompleman fiksasyon yöntemi tanımlanmış ve dikkatle kontrol edilmiş olan çalışmalarda, hayvanları içine alan biyolojik tahlillere göre, daha büyük bir doğruluk ve daha az komplikasyon ortaya konmuştur. Taymor, hCG ile ilgili biyolojik ve immün tetkiklerin, karşılaştırmalı değerlerinin tartışmasını yapmıştır (48). Değişik laboratuvarlarda ve değişik etnik guruplarda, farklı sonuçlar alınabileceği, daima hatırd tutulmalıdır. Kendi kliniklerinde, Novak ve arkadaşları, normal gebede 60 ile 70 inci günleri arasında, 100.000 IU'yi aşan bir hCG düzeyi tespit etmişlerdir; bu değer, normal tek bir gebelik için olağan değildir; fakat ender istisnalar da bulunabilmektedir (40).

Son zamanlarda, hem biyolojik ve hem de immün tetkiklerin istenmesi gerektiği, ortaya çıkmıştır. Her ikisi de, tamamen farklı aktiviteleri yansıtır gibi görünmektedirler [Oldukça spesifik antikor (immunoassay) ve antijen tarafından komplekslerin oluşturulmasına karşı mısule gelen hormonal faaliyet (bioassay)]. Delfs gibi uygun bir bioassay, litrede 500 IU gibi düşük düzeylere kadar doğruluk gösterir (0.5 IU/ml serum); diğer taraftan, yaygın olarak uygulanan immün yöntemler, sadece 1.000 IU/L (100 IU/ml)'ye kadar hassasiyet göstermektedir. Hassaslaştırılmış radioimmün tetkikler

(radioimmunoassay) miliünite alanına kadar inebilmektedir. Birlikte kullanılan iki farklı yöntem, tek bir metodla elde edilemeyen belirli diagnostik kriterler gösterebilmektedir. hCG tayininde, iki yöntemin sonuçları genellikle birbirine uygundur ve hCG tayinindeki farklı yöntemlerin sonuçları arasındaki nispetimsizlik, tedavi görmeyen hastalarda kemoterapiyi veya tedavi edilen hastalarda tedavinin değiştirilmesini gerektirebilmektedir (22). Bioassay ve immunoassay ile elde edilen hCG değerlerinin çizelge halinde işaretlenmesi ile hastanın kartındaki temperatur ve nabız değerlerinin çizelge şeklinde işaretlenmesi arasında benzerlik bulunmaktadır.

Genellikle, temperatur ve nabız çizelgeleri, temperatur nabızın altında olacak şekilde, birlikte yükselir ve düşer. Böyle olmuyorsa, çizgiler artan temperatur ve düşen nabız ile çakışıyor, prognoz kötüdür. Benzeri şekilde, normal bir gebelikte bioassay ve immunoassay çizgileri, bioassay sonuçları immunoassay sonuçlarına eşit veya hemen altında olacak şekilde birlikte yükselir ve birlikte düşerler (B/I oranı = 1), Böyle olmuyorsa ve işaretlenmiş çizgiler çakışıyorsa veya iki yöntemin değerleri birbirinden uzaklaşıyorsa, trofoblastik lezyonlu hastanın prognozu kötüdür.

Normal gebelik ve değişik trofoblastik hastalık tiplerinde, özellikle beta subüniteleri olmak üzere, hCG'nin çeşitli subüniteleri üzerindeki daha ileri çalışmalar, hCG spesifik olarak (LH olmaksızın) meydana çıkarılabildiği için, bu bulguların uygulanabilmesi konusunda, bilgilerimizi muhtemelen arttıracaktır. Urogenital

traktus dışındaki primer bir odaktan gelişen bazı kanserlerin, HCG üreten trofoblasta döneceğinin belirtilmesi gerekir. Belki de hCG testleri, kanser açısından preoperatif tetkiklerin değişmez bir parçası olmalıdır; özellikle metastazlardan şüphelenilen hallerde .

Birlikte bulunan ovaryal değişiklikler:

Malign prototipi olan koriokarsinoma gibi, en azından bazı mole hidatiform olgularında overler, granulosa hücrelerinden çok, theka hücreleri üstün gelecek şekilde, abartılmış luteinizasyon ile beraber, belirgin polikistik büyüme tarzında ilginç bir değişim göstermektedir. Küçük kistler palpe edilemeyeceği için, eğer sonogram yapılırsa, mole hidatiform'daki bu değişikliklerin insidansı, % 50 yi geçiyor gibi görünmektedir. Bu normal intrauterin gebeliklerde de bazen gözlenmektedir. Ovaryal büyüme, sadece orta derecede olabilir veya bazı olgularda bir kahil başı büyüklüğünde tarif edilen kitleler halinde aşırı boyutlara ulaşabilir. Bu theka lutein kistlerinin ortaya çıkma zamanı çok değişkendir ve bazı olgularda mole'ün boşaltılmasına kadar, ortaya çıkmamaktadır.

Tam mekanizması, bütünüyle belli olmamakla beraber, karakteristik hiperreaksiyo luteinalis dahil olmak üzere, bu ovaryal değişiklikler, molar doku tarafından üretilen anormal derecede yüksek

trofoblastik hormona bağılı olarak, ovaryal dokunun muhtemelen abartılmış cevabını göstermektedir. Mole'ün boşaltılmasından birkaç ay içinde bu ovaryal multipl lutein kistleri kendiliğinden kaybolur ve hiçbir aktif tedavi endikasyonu yoktur.

Koriokarsinoma

Koriokarsinoma, tamamen korionik epitelden, yani trofoblastlardan meydana gelen malign bir neoplazidir. Şüphesiz, bu tip lezyonların çoğu, gestasyonel trofoblastlardan gelişir ve gebe uterus içinde meydana gelirler. Tümörün gebelikten sonra da meydana gelebilmesi mümkündür.

Koriokarsinoma, ikaz edici bir belirti göstermeden ortaya çıktığı ve tüketici bir klinik seyir izlediği için, kötü bir izlenim bırakmıştır; ancak, bütün jinekolojik malignitelerin içinde, en fazla tedavi edilebilme potansiyelindedir. Nadir oluşu nedeniyle, teşhisi gecikebilir ve bundan dolayı da, hastanın şifa bulma şansı da kaybolabilir. Burada, hidatiform mole teşhisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Erken teşhis sayesinde, süratle tedavi edilebilmektedir. Böylece, morbidite azalır ve hastanın, sağlıklı bir kişi olarak, yaşantısına dönmesi mümkün olur. Gestasyonel koriokarsinomalar arasında, en nadir görülen şekilleri; tamamen normal olan gebeliklerden sonra veya normal bir gebeliğin ardından, doğum sırasında ortaya çıkanlardır.

Tümörün, dikkati çekecek bir molar antesedanı bulunmadan geliştiği talihsiz kadınlarda, hadisenin tabiatı henüz anlaşılmadan, kalıcı ve hatta öldürücü bir akibete yol açan tehlikeli semptomlar husule gelebilmektedir.

Bu tümörler, avillöz trofoblastlardan meydana gelir, nekrotik eğilim gösterir ve hastanın kendi dokularında, ya hiç ya da çok az sellüler inflamatuvar reaksiyon ile ortaya çıkarlar. Lezyona , organize bir plasenta içinde ve bu nedenle de korionik villusların bulunduğu bir ortamda rastlanır. Hem sinsisyum ve hem de sitotrofoblast bulunur ve sitotrofoblastlar sahaya hakim olup, solid veya şeffaf kitleler halinde gelişirler.

Tümör hücreleri, dokuların içine tek tek veya kitleler halinde, yavaş yavaş girer ve bazen kaynaklandıkları organın kendi elemanlarının yerine geçerler. Koriokarsinoma, beslenmesini anneye ait kan damarlarının invazyonu ile sağlar. Damarların tutulmasına -ait bu eğilim, tümör için tipik olan, hematojen yayılmayı yansıtmaktadır. Böyle bir yayılma, primer lezyonun kaynaklandığı uterus içinde, hiçbir iz bırakmadan da meydana gelebilir.

Bazı koriokarsinomalar, erken devredeki villöz ovumu hatırlatan ve çok az da sinsisium ile çevrelenmiş, oldukça düzenli sitotrofoblastik hücrelerden meydana gelir. Diğerleri, çok büyük ve çok sayıda nukleuslar, hiperkromasi, büyük ve çok sayıda nukleoluslar şeklinde, sitotrofoblastta ileri derecede sitolojik atipi gösterirler.

Sitotrofoblast içinde çok sayıda mitotik figürler bulunur; normal veya acaip bir şekil gösterebilirler. Nekroz ve kanama, hemen hemen her zaman vardır. Bazı tümör kitleleri, hemen hemen tamamen tahrip olabilir ve geride sadece, lezyonun tabiatını akla getirecek hücre kalıntıları bulunur. Bu değişiklikler, küçük biopsilerin değerlendirilmesini güçleştirebilmektedir. İlerlemiş olgularda, korionik tümör geniş alanlara yayılma eğilimindedir.

Bazı kadınlarda, koriokarsinoma tanısı için dikkati çeker bir tarzda; uterin subinvolyasyon ve puerperal kanama meydana gelir. Küretajla, patognomonik doku parçaları elde edilir. Bu parçalar, bazen, yanlış olarak "artakalmış parçalar" veya "plasenta yerinin noninvolyasyonu" olarak değerlendirilmektedir. Gestasyonel trofoblastın tanınması; proliferatif sapsmalarla olan ilişkisini arttırır, fakat aynı zamanda da, belirli morfolojik niteliklerin normal olarak beklenebileceği, zaman koşulların belirler. Klinik dikkatin yoğunlaştırılması ve kürete edilen dokuların histopatolojik değerlendirilmesinde titiz davranılması, erken teşhis imkanı sağlar. Normal bir doğumdan sonra, uterus içinde 2 hafta süreyle, dağınık trofoblastik hücreler tespit edilebilmektedir. Gebelik sonrası uterusda, solid trofoblast, normal bir kalıntı değildir. Prolifere olan trofoblast, korionik neoplasma ihtimalini akla getirmelidir.

Hastalar, tümörün işgal ettiği yerlere ve beraberinde bulunan kanamaya bağlı olarak, çeşitli semptomlar gösterebilirler. Hemorajik vaginal nodüller, pulmoner lezyonlar, karaciğer yırtılması

ve akut nörolojik komplikasyonlar hastalığın ilk ciddi belirtileri olabilir.

Sebepler ne olursa olsun, aralarında fetal aneminin de bulunduğu, muhtelif fetus hastalıklarının en sık ortaya çıkma şekli, fetal hidropsdur. Fetal aneminin (nonhemolitik) sebebi, fetomaternal kanamadır. Genellikle, böyle bir kanama, klinik olarak belirli değildir ve plasental bariyerde anatomik bir gedik tespit edilmez. Bu durumun istisnaları içinde; koranjyomalar ve koriokarsinomalar gibi nekrotik korionik neoplazmalar bulunur. Bu tip olgularda, plasentada, bir veya daha fazla, proliferatif avillöz trofoblast kitlesi bulunur ve tipik eğilimi olan nekroz ve kanama ile kendini gösterir. Ancak çok nadir olarak, villöz invazyon tespit edilebilmektedir ve fetal metastaz çok seyrek olur. Gestasyonel koriokarsinoma, beklenmeyen ve sıklıkla tahrip edici etkilerin meydana geldiği anne dokularında proliferatif olan, fetal dokulara ait bir tümör şeklinde yegane parazitik neoplazmadır (23).

Tedavi:

Mole hidatiformda uygun tedavi; oksitosin stimülasyonu, uterusun boşaltılması ve gerekirse cerrahi yöntemle başvurma şeklindedir. Daha sonra gelişebilecek koriokarsinoma ihtimalinden dolayı, biyopsi'lerle dikkatli bir postoperatif takip gerekmektedir. Ola-

ğan malign değişim % 5-10 oranında olduğu halde, ileri yaşlardaki kadınların oldukça yüksek malign dejenerasyon insidansı (% 25'e kadar) göstermesi nedeniyle, arzuladığı tüm çocuklarını doğurmuş olanlarda histerektomi savunulabilir.

İncelmiş uterus duvarının perforasyonundan sakınmak amacıyla, vaginal tahliye çok dikkatli yapılmalıdır. Küretaj uterusun bütün duvarlarına uygulanmalıdır. Malign potansiyellerin yanı sıra, doku retansiyonu; daha sonra koriokarsinomanın gelişmesi ihtimaline, haftalarca, hatta aylarca gebelik testlerinin yüksek oranda pozitif olarak devam etmesine neden olabilir.

Bazen, küretajın tatbiki ile beraber, birçok olguda, vakum ile tahliyeden de yararlanılabilir. Bu işlem sırasında, arka hipofiz ekstresi injeksiyonu, uterusu kontraksiyona sevk ederek perforasyon tehlikesini azaltacaktır. Bazen uterus tamponu, transfüzyon vs gerektirecek kadar kanama olabilmektedir. Bununla birlikte, eğer uterus, göbek üzerine kadar yükselmiş ise, abdominal yoldan tahliye dah az kanlı olur ve uterus içindikilerinin daha yeterli bir şekilde boşaltılmasına imkan verir. Hipertonik saline kullanılması, yüksek bir morbiditeye sebep oluyor gibi görünmektedir.

Tanı, nadiren erken dönemde yapılabilirdi için, histerotomi olağan operatif yaklaşım haline gelmiştir; Tow, geniş tecrübeleriyle (Singapur), uterus büyüklüğüne bakılmaksızın, histerotominin nadiren gerekli olduğunu ileri sürmüştür. Küretaj sırasında başlangıçtaki kanamanın, uterus kavitesinde evvelce birikmiş kanın serbest-

leşmesine bağlı olarak, aşırı olabileceğini belirtmektedir. Fakat başlangıçtaki kanamadan sonra, özellikle operasyon sırasında pito-sinden faydalanılırsa, kanama daha da azalır. Transfüzyon için kan daima uygundur. Bugün rutin tedavi; vakum-küretaj ile nadiren his-terotomi şeklindedir. Bu derece tecrübe sahibi bir klinikçiyle uz-laşmamak zordur ve trofoblastik lezyonların ele alınmasında, çeşit-li Asyalı jinekologların geniş kişisel tecrübelerine Amerikan otör-lerinin gerçekten sahip olmadıkları, çeşitli yayınlarla vurgulan -maktadır (39).

Takip konusunun üzerinde önemle durulmalı ve biyolojik test-lere, negatif olana kadar devam edilmelidir. Eğer testler devamlı olarak pozitif bulunuyorsa, uterusda veya başka bir yerde aktif olarak fonksiyon yapan trofoblastik doku mevcudiyetine şüphe kalmaz. Bu, maligniteye bağlı olabilir de, olmayabilir de. Koriokarsinomada, metastazların en sık yerleşme yeri olan akciğerlerin periodik olarak röntgen tetkiklerinin temini genellikle öngörülür.

Bugünkü bilgilerin ışığında, dikkatli hiçbir jinekolog veya obstetrisyen, olguların biyolojik takibinde başarısız kalmaz. Test-ler bazen iki hafta içinde negatif olur. Bazen fonksiyon yapan tro-foblastik dokunun varlığını kesinlikle gösterecek şekilde sıklıkla aylarca pozitif olarak kalırlar. Tabloya karışan yeni bir gebelik çok yanıltıcı olacağı için, inceleme boyunca hastaya kontrasepsiyon uygulanması önerilir. Bu maksatla daha çok "doğum kontrol hapı" kul-lanımı uygundur.

Test pozitif olarak devam ederse ve özellikle hastada kanama varsa ve uterus subinvolyusyon halinde ise, dikkatli bir ikinci küretaj endikasyonu doğar. Bu, rezidüel molar dokunun veya sadece nekrotik desidua parçalarının bulunduğunu gösterir. Eğer test hala pozitif kalıyorsa ve özellikle kantitatif titre daha da yükseliyorsa, kesin bir tedavi şekli düşünülmelidir. Devamlı olarak yüksek bulunan veya yükselen titrelerin bulunduğu ve bundan sonra da gebelik arzu edilen durumlarda, tabiatı belirsiz diğer trofoblastik hastalık geçitleri gibi, koriokarsinomanın primer tedavisi olarak, methotrexate ve diğer ilaçların faydası konusunda, genel bir inanç bulunmaktadır (39).

Mole'ün boşaltılmasından sonra ortaya çıkan anormal bir HCG titresi, spesifik bir tedavi şeklini düşündürmelidir.

Methotrexate'dan önceki günlerde, hCG'nin devamlı olarak yükselen bir düzeyde olması, küretaj materyalinin histolojik görünümüne bakılmaksızın, genç hastalarda bile, koriokarsinomanın erkenden şifa bulup önlenebilmesi ümidiyle, histerektomi için geçerli bir endikasyon olarak düşünülmüştü. Aynı zamanda, olguların çoğunda, küretle ulaşılamayan yerlerde myometriumda kalan trofoblasttan fazla birşey gösterilemeyeceği düşünülmüştü. Diğer bir deyişle, muhtemel bir koriokarsinomanın erkenden şifa bulması ümidiyle, çok sayıda histerektomi yapılmıştır. Postmolar yükselen hCG bulunan daha genç hastaların tedavisinde, bugün daha çok tecrübe edinilmiştir (39).

1956 yılına ait, Li ve ark'nın (34) makalelerinden beri, koriokarsinoma, hemen hemen % 100'e yakın fetal sonuçlanan bir hastalık iken, oldukça iyi prognozu olan bir hastalık durumuna gelmiştir.

Aşağıda belirtilen hususların tespit edilmesi konusundaki çalışmalar genişletilmiştir:

1. Ektopik bölgelere göç eden bazı trofoblastik hücrelerin, niçin geliştikleri ve invazyon yaptıkları;
2. Normal ve anormal trofoblastik hücre arasındaki farkın ne olduğu.

Plasentada, antiijenik bir polisakkaridin mevcudiyeti ve folik asit miktarlarının artmış olması gibi bazı gerçekler meydana çıkarılmıştır. Tedavide, folik asit antagonisti olan methotrexate'ın kullanılması nedeni, plasentada folik asit miktarlarının artmış olmasıdır.

Burada izah edilen trofoblastik hastalık kemoterapisi, gestasyonel (homograft) kaynaklı olanlar içindir. Teratomatöz (otograft) kaynaklı olanlar da, aynı bileşiklerle ve aynı tarzda tedavi edilirler, fakat elde edilen neticeler oldukça yetersizdir.

Bu lezyonlar, korionik gonadotropin meydana getirirler ve tedavi metodlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde, ender fırsatlardan birini temin ederler. Bu hormonun, iki temel bölümü vardır;

luteinizan hormon ve tireotropik hormon etkilerini de gösteren alfa-zinciri ve korionik gonadotropin'e özgü olan Beta-zinciri. Beta-zincirinin tetkiki, tedavinin gelişiminin takibini sağlamaktadır.

Kemoterapinin gelişmesi nedeniyle, olguların günümüzde medikal olarak tedavi edilebildikleri ve önemli bir kısmında, cerrahi müdahaleden korunulabildiği için; korioadenoma destruens ve koriokarsinoma tedavisi, daha karışık bir durum arz etmektedir. Oysa, hidatidiform mole'de, en basit şekliyle, mole'ün, uterus kavitesinden boşaltılmasından daha fazlası gerekmemektedir. Koriokarsinomada, sadece methotrexate tedavisinden, % 50 oranında cevap alınabilmektedir. Geri kalanlarda, üçlü tedaviyle % 40 oranında cevap alınabilmektedir. Üçlü tedavide; methotrexate, dactinomycin ve chlorambucil kullanılmaktadır. Üçlü tedaviye cevap alınamayan hastalarda, aşağıdaki durumlardan birinin mevcudiyeti düşünülür;

1. 3 ay veya daha uzun süre devam eden semptomlar;
2. Tedavi başlangıcında, hepatik ve hematopoietik fonksiyonların ciddi şekilde bozuk bulunması;
3. Serebral metastazlar;
4. Septisemi.

Bu koşullardan birinin mevcut olduğu durumlarda, üçlü tedavi başarısız kaldığı zaman, sadece diğer ilaçlarla veya kombinasyon şekilleriyle, başarı sağlanamamaktadır.

Bazı otörler tarafından, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, cyclophosphamide, triethylene thiophosphoramide (thiotepa), mercaptopurine veya doxorubicin, tek olarak veya kombinasyon halinde kullanılarak, başarılı primer kemoterapi elde edilebilmektedir. Bildirilen neticeler, methotrexate veya üçlü tedaviden elde edilen neticelerden daha iyi değildir.

Bugün, yüksek riskli trofoblastik hastalıklarda tavsiye edilen program, Bagshawe'e (8) aittir:

- Hydroxyurea; birinci ve ikinci günlerde, 12 saat aralarla, dört doz halinde, oral olarak 500 mg;
- Vincristine; üçüncü gün, intravenöz tek doz şeklinde, 1 mg/M^2 ;
- Methotrexate; üçüncü gün, tek doz şeklinde, 100 mg/M^2 ve 12 saatlik infüzyon şeklinde 200 mg/M^2 ;
- Folinik asit; Methotrexate'in verilmesinden 12 saat sonra başlanarak, 12 saat aralarla, dört doz halinde, intramüsküler olarak, 12 mg/M^2 ;
- Dactinomycin; Beşinci, altıncı ve yedinci günler, intravenöz olarak, 0.010 mg/kg ;
- Cyclophosphamide; Beşinci gün, intravenöz olarak, 600 mg/M^2 ;
- Doxorubicin; Onuncu gün, intravenöz olarak, 30 mg/M^2 .

Surwit ve ark (47), bu tedavi metodunun modifiye bir şekli

ile, daha önce methotrexate, dactinomycin ve cyclophosphamide ajanlarına direnç gösteren gestasyonel trofoblastik hastalıklı 5 veya 6 hastada netice aldıklarını bildirmişlerdir.

Nongestasyonel koriokarsinomalı hastalarda prognoz, kemoterapinin gelişmesi ile, bir miktar düzelmiş olmakla beraber, yine de yetersiz bulunmaktadır. Tercih edilen tedavi şekli, başlangıçtan itibaren, üçlü tedavidir. Bu hastalardan mümkün olanlarda daha önce, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-oophorektomi ve parsiyel omentektomi yapılmış bulunmaktadır. Bunlar daha agresif malignitelerdir ve malign teratomların parçası olarak, diğer malign tümörlerle birlikte bulunmaları, tedavi problemlerini daha çok karıştırmaktadır (34).

M A T E R Y A L V E M E T O D

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına, 1979-1984 yılları arasındaki beş yıllık sürede, müracaat eden 20.701 gebeden, klinik ve histopatolojik değerlendirme sonucu, trofoblastik tümör teşhisi konan 212 hasta, olgularımızı oluşturdu.

212 olgunun, 200'ü mole hidatiform, 12'si koriokarsinoma olgularıdır.

Mole hidatiform olgularının tanısında; menstruasasyon anamnezi, klinik muayene, idrarda hCG konsantrasyonları, Doppler ile çocuk kalp seslerinin aranması, radyolojik ve ultrasonografik tetkik metodlarını kullandık.

Tedavi yöntemi olarak, 24 haftalık ve daha küçük cesametteki olgularda, intravenöz oksitosin perfüzyonunu takiben, vakum küretaj ile uterus tahliyesi; 24 haftalık gebelikten büyük cesamette olan olgularda, gerekirse histerotomi ile tahliye metodlarını uyguladık. Olguları, mole tahliyesinden sonra, gebelik testleri negatifleşin-

ceye kadar haftada bir, bundan sonra da ayda bir, idrar HCG titrasyonları ile takip ettik.

Tahliyeden sonra, sekiz haftadan uzun sürede, idrar HCG titrasyonları, normale inmeyen olguları, tekrar kliniğe yatırarak, trofoblastik aktivite yönünden tetkik ettik. Ayrıca, hastaların, tamamında akciğer grafileri yaptırıp metastaz yönünden araştırdık.

Tahliyeden sonra, tüm olguların, tahliye materyallerini, histopatolojik muayeneye tabi tuttuk ve kesin teşhise, bu incelemelerden sonra ulaştık.

Koriokarsinoma olgularını; klinik, radyolojik, hormonal ve histopatolojik incelemelerle teşhis ederek, klinikte takip ve tedavi ettik.

Gerek trofoblastik aktivitesi devam eden mole olgularında, gerekse koriokarsinomalarda, methotrexate ve actinomycin-D uyguladık.

Olguların tümünde, idrar HCG titrasyonları, en az 1 yıl müddetle, normal seviyede seyrettikten sonra, gebe kalmalarına izin verdik.

B U L G U L A R

Son 5 yıl içinde, kliniğimize müracaat edip tetkik edilen 20.701 gebenin 200'ünde (% 0.97) mole hidatiform, 12'sinde (% 0.06) ise koriokarsinoma tespit ettik. Bu, her 100 doğuma karşı 1 mole ve her 1725 doğuma karşılık 1 koriokarsinoma olgusu, anlamına gelmektedir.

Trofoblast tümörlerinin, yıllara göre dağılımı incelendiğinde, en fazla % 1.37 ile 1981 yılında olduğu görülmektedir (Tablo I).

Tablo I: Trofoblast tümörlerinin yıllara göre dağılımı

Yıllar	Gebe sayısı	Mole	%	Koriokarsinoma	%	Toplam olgu	%
						Sayısı	
1979	6038	40	0.66	2	0.03	42	0.69
1980	4117	34	0.83	4	0.10	38	0.93
1981	3922	52	1.32	2	0.05	54	1.37
1982	3376	38	1.13	-	-	38	1.13
1983	3248	36	1.11	4	0.12	40	1.23
Toplam	20.701	200		12		212	

Trofoblastik hastalıkların, yaş guruplarına göre dağılımı incelendiğinde, gerek mole ve gerekse koriokarsinomaların en fazla % 23 ve % 41.66 oranlarıyla, 20 ile 24 yaş gurupları arasında olduğu görülmektedir (Tablo II). Bu yaş gurubu, doğurganlığın en fazla olduğu devredir.

Tablo II: 200 mole, 12 koriokarsinoma olgusunun, yaş guruplarına göre dağılımı

Yaş gurupları	Mole	%	Koriokarsinoma	%
15-19	22	11	1	8.33
20-24	46	23	5	41.66
25-29	33	16.5	1	8.33
30-34	31	15.5	3	25.00
35-39	28	14	1	8.33
40-44	27	13.5	1	8.33
45 ve üzeri	13	6.5	-	-
Toplam	200	100	12	100

Tablo III'de, mole hidatiform olgularının gebelik haftalarına göre dağılımı görülmektedir . 16 ile 24 hafta arasındaki % 53.5'lik oran, dikkat çekicidir.

Tablo III: 200 mole olgusunda, mole'ün tespit edildiği gebelik haftaları

Gebelik haftası	Olgu sayısı	%
1-4 hafta	8	4
5-8 hafta	9	4.5
9-12 hafta	13	6.5
13-16 hafta	37	18.5
17-20 hafta	57	28.5
21-24 hafta	50	25
25-28 hafta	22	11
29-32	3	1.5
33 ve üzeri	1	0.5
Toplam	200	100

Mole olgularının, doğum sayılarına göre dağılımı; Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV: 200 mole olgusunun, doğum sayılarına göre dağılımı

Partus	Olgu sayısı	%
0	27	13.5
1	18	9
2	25	12.5
3	17	8.5
4	16	8
5	21	10.5
5'in üzeri	76	38
Toplam	200	100.0

Mole'ün en sık görüldüğü grup, 5 veya daha fazla doğum yapmış grand multiparları oluşturan gruptur.

200 mole olgusundaki semptomatoloji; Tablo V'de görülmektedir.

Tablo V: Mole semptomlarının olgulara dağılımı

Semptom	Olgu sayısı	%
Kanama	162	81
Gebelik ayından daha büyük uterus	100	50
Anemi	66	33
Ağrı	33	16.5
Ağrı ve kanama	34	17
Vezikül düşürme	27	13.5
Hiperemesis gravidarum	1	0.5

Tabloda da görüldüğü gibi, en sık görülen semptom, kanama; ikinci sıklıkta ise, uterusun, gebelik ayından daha büyük olmasıdır.

Mole olgularının kliniğe yatırılış teşhisleri; Tablo VI'da gösterilmektedir.

Tablo VI: 200 mole olgusunun giriş teşhisleri
(Sıklık derecelerine göre)

Giriş teşhisleri	Olgu sayısı	%
Mole hidatiform	121	60.5
Abortus imminens	27	13.5
Abortus insipiens	11	5.5
İn utero mort fetalis	10	5
Plasenta retansiyonu	8	4
Disfonksiyonel kanama	5	2.5
Koriokarsinoma	3	1.5
Bozulmuş gebelik	2	1
Missed Abortion	2	1
Abortus inkompletus	2	1
Dekolman plasenter	2	1
Habituel abortus	2	1
Genital tümör	1	0.5
Korpus uteri karsinomu	1	0.5
Hiperemesis gravidarum	1	0.5
TOPLAM	200	100.0

200 olgunun 121'i (% 60.5), mole teşhisi ile yatırılmış, geri kalan 79'u (% 39.5) başka teşhislerle yatırılmışlardır.

Koriokarsinoma olgularının, doğum sayılarına göre dağılımı, Tablo VII'de görülmektedir.

Tablo VII: 12 koriokarsinoma olgusunun, doğum sayısına göre dağılımı

Partus	Olgu sayısı	%
0	1	8.3
1	2	16.7
2	1	8.3
3	2	16.7
4	2	16.7
5	1	8.3
5'in üstü	3	25.0
Toplam	12	100.0

Koriokarsinoma olgularında da, 5'in üstünde doğum sayısı, en sık görülmekle beraber; olgu sayısı, bu konuda sonuç vermek için yeterli değildir.

Koriokarsinoma olgularımızda, antedanda tespit edilen bulgular, Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VIII: Koriokarsinoma olgularında, antedanda tespit edilen bulgular

Antedan	Olgu sayısı	%
Normal gebeliği takiben	4	33.33
Mole hidatiformu takiben	5	41.67
Abortusu takiben	2	16.67
Ektopik gebeliği takiben	1	8.33
Toplam	12	100.00

Koriokarsinoma olgularımızın 4'ünün (% 33.33) normal gebeliği, 5'inin (% 41.67) mole hidatiform'u, 2'sinin (% 16.67) abortusu, 1'inin (% 8.33) ektopik gebeliği takip ettiği saptanmıştır.

Tablo IX'da, koriokarsinoma olgularının giriş teşhisleri gösterilmiştir.

Tablo IX: 12 koriokarsinoma olgusunda giriş teşhisleri

Giriş teşhisi	Olgu sayısı	%
Koriokarsinoma	3	25
Mole hidatiform	4	33.3
Observasyon	3	25
Ektopik gebelik	1	8.3
İn utero mort fetalis	1	8.3
Toplam	12	99.9

Tabloda da görüldüğü gibi, koriokarsinoma olgularının % 25'i teşhisi konularak yatırılmış olup, farklı giriş teşhislerinin de bulunduğu görülmektedir.

T A R T I Ş M A

Trofoblastik hastalıkları teşkil eden mole, mola destruens ve koriokarsinoma, klinik özellikleri ile, farklı tablolar oluştururlar. Bu tümörlerin klinik özelliklerini incelemek için, son 5 yıl içinde kliniğimize başvuran ve trofoblastik hastalık teşhisi konulan hastalar, retrospektif olarak incelenmiştir.

Mole hidatiform, Batı ülkelerinden, Uzak Doğu ülkelerine gidildikçe, daha sık görülmektedir (1,4,5,10,12,13,16,17,19,20).

Memleketimizde, bu konuda yapılmış geniş istatistikler olmakla beraber, yapılan bazı araştırmalarda, mole insidansının 1/898 ile 1/100 arasında değiştiği bildirilmiştir (16,17,18).

Çalışmamızda, mole insidansını, 1/100 olarak bulduk. Bu, oldukça yüksek bir orandır. Biz, bu durumu bölgemizde sosyo-ekonomik şartların, Batı ülkelerine göre, daha bozuk olmasına, kırsal kesimdeki halkımızın yeterli gıda almamasına bağlamaktayız. Mole olgularımızın yıllara göre dağılımında, önemli bir farklılık görmedik.

Yaş guruplarına göre, molar gebeliğin dağılımı incelendiğinde (Tablo II), en sık olarak 20-24 yaş gurupları arasında olduğu görülmektedir. Bizim, bulgularımız, Slocum ve Lund'un yaptıkları çalışmalarda, bildirdikleri 25-30 yaş gurubunun, en fazla rizikolu gurup olduğu sonucuna yakın bulunmaktadır (22).

Bununla beraber, 45 yaş üzerinde 13 olgumuzun bulunması da dikkat çekicidir. Zira, bu yaş üzerindeki kadınlarda, doğum sayısı memleketimizde oldukça azdır. Bu da bize, ileri yaş gebeliklerinde de mole insidansının, yüksek olabileceğini göstermektedir.

Mole olgularımızın, tespit edildiği gebelik haftalarının incelenmesinde (Tablo III), olgularımızın % 53.5'inin 16-24 haftalar arası gebelik cesametinde olduğunu tespit ettik. Bu oran, oldukça dikkat çekicidir. Zira yirminci haftadan sonra, mole olgularının tedavi ve klinik komplikasyonları, belirgin artış göstermektedir (15,17,18).

Bu durum, memleketimizde aynı konuda yapılan çalışmalardaki neticelere, benzerlik göstermektedir (17,18). Biz, bu oran yüksekliğini, memleketimizde erken gebelik dönemindeki tıbbi kontrollerin yetersiz olmasına ve halkımızın bu dönemde semptomlar ortaya çıkmadan hastanelere başvurmamalarına bağlıyoruz.

Batı ülkelerinde, mole hidatiform, daha ziyade primiparların hastalığıdır (10,13,15).

Mole olgularının doğum sayısına göre incelenmesinde (Tablo IV), en yüksek oranı 5'den fazla doğum yapmış, grand multiparlarda gör-

mekteyiz. Bu bulgu, yöremiz bakımından önemli bir özellik göstermektedir.

Biz bu durumu, çok doğum yapmış kıdanlardaki vücut savunma mekanizmasının zayıflamasına bağlıyoruz. Ayrıca yöremizde çok doğum yapan kesim, daha ziyade, kontrasepsiyon uygulamayan ve kırsal bölgelerde yaşayan kadınlardır.

Mole hidatiform olgularında, semptomatoloji, Hipokrat'dan bu yana dikkati çekmiştir. Kanama, gebelik ayından büyük uterus ve kansızlık, en önde gelen semptomlardır (15,17,18).

Olgularımızın incelenmesinde, bu üç bulgu, bizim de en sık rastladığımız semptomları oluşturunuyordu. Bu semptomlar, düşük komplikasyonu olan gebeliklerle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, bu olguları, düşük olgularından ayırmak için, dikkatli bir klinik muayene yapılması gerektiği kanısındayız.

Tablo VI incelendiğinde, 200 mole olgumuzun, ancak 121'inin, gerçek teşhisi ile, diğer 79'unun ise başka teşhislerle kliniğimize yatırılmış olduğunu gördük. Bulgularımız, mole hidatiform gibi önemli bir hastalığın teşhisinde, klinik muayenenin dikkatle yapılmasının ne denli önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

5 sene içinde görülen 12 koriokarsinoma olgumuzun, istatistiki analizleri sonucunda, yöremizde 1725 doğumda 1 koriokarsinoma olgusuna rastlandığını tespit ettik. Bu değer, oldukça yüksek bir insidansdır. Çeşitli araştırmalarda, koriokarsinoma sıklığının Batı

lkelerinde, 30-40 bin gebelikte 1; Uzak Doğu lkelerinde ise, 1500-2000 doğumda 1 görüldüğü bildirilmektedir (1,11,13,18,19,20). Bulgularımızın, Uzak Doğu lkelerindeki insidanslara benzerlik gösterdiği, böylece ortaya cıkmaş bulunmaktadır.

Koriokarsinoma olgularının, doğum sayılarına göre dağılımı, önemli bir özellik göstermekle beraber; yine en yüksek insidansı grand multiparlar da görmekteyiz (Tablo VII).

Koriokarsinoma, en çok mola hidatidosa'ya takip ettiğine göre, bu grupta da koriokarsinoma insidansının artması, tabiidir. Gerçekten, alışmamızda da % 41.67 oranı ile, mole' takip etmektedir.

Ayrıca bir olgumuzda, ektopik gebelikten sonra, koriokarsinoma tespit edilmiştir. Bu bulgularımız, bu konuda araştırma yapan çalışmacıların bulguları ile uyum göstermektedir (1 1,13,17,18).

Koriokarsinoma, hematojen metastazı, seri olan bir tümördür. Bu nedenle, teşhisin, erken dönemde yapılması, prognozu etkiler (20). Materyalimizdeki koriokarsinoma olgularının, ancak % 25'i, gerçek giriş teşhisi ile yatırılmıştır. Geri kalanların, farklı giriş teşhisleri bulunduğunu tespit ettik (Tablo VIII).

S O N U Ç

Bu çalışmamızda, trofoblastik tümörlerin selim ve habis olan türlerinde; erken teşhis ve tedavinin; tedavi, komplikasyonlar ve prognoz açısından, çok önemli olduğu neticesine vardık. Semptomatolojisi, klinik özellikleri, etiolojik etkenler ve hastanın yakından takip edilmesi; prognozu etkileyen, başlıca faktörleri teşkil etmektedir.

1979-1984 arasındaki son 5 yıl içinde, kliniğimize müracaat edip tetkik edilen 20.701 gebenin 200'ünde (% 0.97) mole hidatiform, 12'sinde (% 0.06) ise koriokarsinoma tespit ettik. Bu, her 100 doğuma karşı 1 mole ve her 1725 doğuma karşılık 1 koriokarsinoma olgusu, anlamına gelmektedir.

Bölgemizde etiolojide rol oynayan faktörleri, şu şekilde tespit ettik:

1. Çalışmalarımızda, trofoblastik hastalıkların, en fazla 20 ile 24 yaş gurupları arasında görüldüğünü septadık. Bu yaş gurubu, doğurganlığın en fazla olduğu devredir.

2. Trofoblastik hastalıkların, 5 veya daha fazla doğum yapmış grand multiparalarda rastlandığı müşahade edildi.

3. Trofoblastik hastalık insidansını yüksek buluşumuzu; bölgemizde sosyo-ekonomik koşulların, Batı ülkelerine göre, daha bozuk olmasına, kırsal kesimdeki halkımızın yeterli ^{maden} gıda almamasına bağlamaktayız.

4. Serimizde, 45 yaş üzerinde 13 olgumuzun bulunması da, dikkat çekicidir. Bu durumu, çok doğum yapmış kadınlardaki vücut savunma mekanizmasının zayıflamasına ~~bağladık.~~ ^{bağlanabilir}

5. İnsidans yüksekliğinin bir diğer nedenini de, ^{bölge mizde} ~~memleketi~~ - mizde erken gebelik dönemindeki tıbbi kontrollerin yetersiz olmasına ve halkımızın ~~bu dönemde~~ ^{bu dönemde} semptomlar ortaya çıkmadan hastanelere başvurmamalarına bağladık.

Bölgemizde sık rastlanan trofoblastik hastalıkların, zamanında tedavi edilmedikleri taktirde, önemli komplikasyonlara yol açtıkları tespit edildi. Bu husus üzerinde, bölgemiz hekimlerinin dikkatle durması gerekmektedir. Bu nedenle, her gebe kadının hekim kontrolü altında bulundurulması; gebelik kontrollerinin titizlikle ve zamanında yapılması; doğum ve düşüklerden sonra ortaya çıkan komplikasyonların, trofoblastik hastalıklar yönünden tetkikleri; hastalıkların, erken teşhisi ve prognozu bakımından, son derece önem taşıdığı sonucuna vardık.

Ö Z E T

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, 1979-1984 arasındaki 5 yıllık sürede, trofoblastik hastalık teşhisi konulmuş 212 olguda, insidans ve etiyolojik etkenler incelendi. Bu olguların 200'ünü mole hidatidosa, 12'sini koriokarsinoma olguları oluşturmuyordu. Aynı süre içinde, anabilim dalımıza başvuran gebe sayısı, 20.701 olarak bulundu. Olgular; yaş, doğum sayısı, semptomları ve giriş teşhislerine göre gruplandırılarak, incelendi. 100 doğuma karşılık 1 mole olgusu ve 1725 doğuma karşılık, 1 koriokarsinoma olgusu tespit edildi.

Trofoblast tümörlerinin; sıklıkla, sosyo-ekonomik koşulları kötü, doğum kontrolü uygulamayan, kırsal kesimdeki, çok doğum yapmış kadınlarda görüldüğü müşahade edildi.

Bulgularımız, literatürdeki verilerle karşılaştırıldı. Gebelik kontrollerinin titizlikle yapılmasının ve hastalığın erken teşhis ve tedavisinin, prognozda, önemli rol oynadığı saptandı.

L İ T E R A T Ü R

1. Acosta-Sison, M.D.: The influence of pulmonary tuberculosis on hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 20:103, July, 1962.
2. Acosta-Sison, M.D., Sc.D.: Disease of the Chorion. Greenhill Obstetrics. Saunders Company, 1966.
3. Acosta-Sison H.: Trophoblastic or chorionic tumours as observed in the Phillippines. In Holland JF, Hreshchyshyn MM, eds. *Choriocarcinoma*. Berlin : Springer - Verlag, 1967:33.
4. Akol K: Kadın Hastalıkları, 1960.
5. Alter NM and Cosgrove SA: Hydatiform mole. Practical considerations, *Obstet Gynecol*, 5:755, June, 1955.
6. Ambani LM, Vaidya RA, Rao CS, Daftory SD, Motashaw ND: Familial occurence of trophoblastic disease: report of recurrent molar pregnancies in sisters in three families. *Clin Genet* 1980; 18:27.

7. Bagshawe KD, Lawler SD : Choriocarcinoma. In Cancer epidemiology and prevention. Schottenfeld P, Fraumeni JF, eds. Philadelphia. W.B. Saunders, 1982: 909.
8. Bagshawe KD: Treatment of trophoblastic tumours. Ann Acad Med 5: 273, 1976.
9. Bardawil, WA., and Toy, BL: Natural history of choriocarcinoma. Problems of immunity and spontaneous regression. Acta Endocr. 56:142, 1959.
10. Bardawil WA, Hertig AT and Velardo JT: Regression of trophoblast Hydatidiform mole, case of unusual features, possible metastasis, review of literature Obstet Gynecol. 10:614, 1957.
11. Bowles HE: Fifteen year follow upon on an infant born with extensive hydatidiform mole of the placenta. Am J Obstet Gynecol 75: 646, 1958.
12. Brewer J: Textbook of Gynecology. Williams and Wilkins, ed 3. Baltimore, 1967.
13. Brody S: Clinical application of a serological method for the determination of human chorionic gonadotrophin. Acta Endocr. 46:140, 1964.
14. Buckley Jonathan D.: In Clinical Obstetrics and Gynecology. 27:1:March 1984. Harper and Row, Publishers, Inc, Philadelphia p. 153-156.

15. Bure GE, Hertig AT, Mc Kay DG and Adams EC: Histochemical aspects of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Obstet Gynecol* 9:156, 1962.
16. Cajipe DM and de la Pax JT: Quantitative determination of chorionic gonadotrophins in hydatidiform mole and choriocarcinoma using male Phillipine frog. *Am J Obstet Gynecol.* 28:401, 1952.
17. Carlsson MG: Uses of haemagglutination for quantitative determination of hCG on normal and abnormal pregnancies. *Acta Endocr.* 46:142, 1964.
18. Cesarini JP, Berebbi Y., Ayme H., Rufet H., Borneau : Guelgues aspects de e'ultrastructure d'uncas de mole hydatidiform et d'un cas de chorionepithelioma. *Gynecol Obstet* 66:3, 1967.
19. Chesley Lc., Cosgrowe SA and Preece J: Hydatidiform mole with special reference to recurrence and associated eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 52:311, 1946.
20. Chun D., Braga C., Chow C., and Lok L.: Treatment of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol Brit Comm.* 71:185, 1964.
21. De George FV: Hydatidiform moles in other pregnancies of mothers of twins. *Am J Obstet Gynecol* 1970:108, 369.
22. Delfs E. M.D.: Quantitative chorionic gonadotrophin diagnostic value in hydatidiform mole and chorionepithelioma. *Obstet Gynecol* 9:1, 1957.
23. Driscoll SG: In *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 27:1:March, 1984 p 166. Harper and Row, Publishers, Inc, Philadelphia.

24. Federscheinder FM, Goldstein DP, Berkowitz RS, Marean AR, Bernstein MR: Natural history of recurrent molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980;55:457.
25. Frankel HR: Gestational trophoblastic disease in the Netherlands. Thesis. Amsterdam. University of the Netherlands, 1983.
26. Hayashi K, Bracken MB, Freeman DH, Hellenbrand K.: Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis. *Am J Epidemiol.* 1982: 89:258.
27. Hazel Gore, M.B. and Arthur T., Hertig M.D.: Problems in the histologic interpretation of the trophoblast *Clin Obstet Gynecol.* 10:2, 1967.
28. Hertig AT: The evolution of a research program *Am J Obstet Gynecol* 76:252, 1958.
29. Hertig AT, and Sheldon WH: Hydatidiform mole, a pathological clinical correlation of 2000 cases *Amer J Obstet Gynecol* 53:1, 1947.
30. Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Sculman AE: Complete and partial hydatidiform mole in Hawai: cytogenetics, morphology and epidemiology. *Br J Obstet Gynecol* 1982: 89:258.
31. Keçecioğlu Y: Pratik Doğum Bilgisi. Çeltüt Matbaası, 1965 (W. Pschyrembel'den tercüme).
32. La Vecchia C, Franceschi S, Fasoli M, Mangioni C. : Gestational trophoblastic neoplasms in homozygous twins, *Obstet Gynecol* 1982: 60:250.

33. Leighton PC: Trophoblastic disease in Uganda. Am J Obstet Gynecol 117:341, 1973.
34. Malkasian GD: In Sciarra Gynecology and Obstetrics . Volume 1. Chapter 49 p 17. Harper and Row. Philadelphia. p 17.
35. Matalon M, Modan B.: Epidemiologic aspects of hydatidiform mole in Israel. Am J Obstet Gynecol 1972:112:107.
36. Mc Corrison CC: Racial incidence of hydatidiform mole : a study in a contained polyracial community Am J Obstet Gynecol 101:377, 1968.
37. Mc Kay, DG, Roby CC, Hertig AT and Richardson MV: Studies of the function of early human trophoblast 1. observations on the chemical composition of the fluid of hydatidiform moles. Am J Obs Gynecol 69:722 (Apr). 1955.
38. Nakano R, Sasaki K, Yamato M, Hata H.: Trophoblastic disease. analysis of 342 patients Gynecol Obstet Invest 11:237, 1980 .
39. Novak ER and Woodruff JD: Gynecologic and obstetrics Pathology Saunders Company, 1967. Ed 6 Philadelphia.
40. Novak ER, Jones HW, Jones GS: Gestational Trophoblastic Disease. In Novak's Textbook of Gynecology. 9. ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore. 1979. p 808.
41. Page EW: The relation between hydatidiform moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 37:291, 1939.

42. Par MME. Phillippe J. Ritter J, Kerisit JM, Dehalleux D, Brettes et R.Gauder : La mole microscopique hydatidiform existe-t-elle
Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obstet Fome 20, 1968.
43. Ringertz N.: Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden 1958-1965. Acta Obstet Gynecol Scand. 195:49, 1970.
44. Schuurs AAWM: İmmünoşimik metodlarla gebelik teşhisi ve korionik gonadotrophin miktarının tayini. Organorama, Yıl 4, Sayı I, 1968.
45. Slocumb JC, Lund CJ: Incidence of trophoblastic disease. Increased rate in youngest age group. Am J Obstet Gynecol 104:42, 1969.
46. Song H, Wu B, Tang M, Wang Y.: Trophoblastic tumours. Diagnosis and treatment. Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China, 1981.
47. Surwit EA, Suciu TN, Schmidt HT, et al. : A new combination chemotherapy for resistant trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 8:110, 1979.
48. Taymor ML, Goss DA. and Tamada T: Immunologic and biologic titers of human chorionic gonadotrophin throughout normal pregnancy. Fertil and Steril 17:613, 1966.
49. Taylor SMD: Essentials of Gynecology Lea Febiger, ed 4. Philadelphia, 1969.
50. Tech ES, Dawood MY, Ratnam SS: Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. Am J Obstet Gynecol 110:415, 1971.
51. Topçuoğlu S: Kliniğimizde 11 senedir yapılan Galli Mainini testi neticeleri. Kadın Doğum Kürsüsü Monografileri, 1963.

52. Tözüm R: Plamenta perfüzyonunda uterus toniklerinin tesirleri ve radiografik araştırmalar, 1963.
53. Yen S, Mac Maho B: Epidemiologic features of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 101:126, 1968.
54. Wilson JR, Carrington ER, Ledger WJ: Gestational trophoblastic neoplasms. In Obstetrics and Gynecology. Seventh ed. p 217. The CV Mosby Company St. Louis-Toronto-London, 1983.
55. Wynn RM and Davies J: Ultrasturcture of transplanted choriocarcinoma and its endocrine implications. Am J Obstet Gynecol. 88: 618, 1964.