

# YİNELEYEN MOL HİDATİFORM: 3 KEZ MOLAR GEBELİĞİ OLAN BİR OLGU

RECURRENT MOLE HYDATIFORM:  
A CASE WITH THREE CONSEQUENT MOLAR PREGNANCY

**Hakan YETİMALAR**  
**Atilla KÖKSAL**  
**Külal ÇUKUROVA**  
**Burcu KASAP**  
**Adnan KEKLİK**  
**Hüseyin İVİT**

## ÖZET

Dokuz gebeliği ve 8 düşüğü olan 28 yaşındaki hamile olgumuzun 3 defa histo-patolojik olarak tanı konulmuş hidatiform mol (HM) öyküsü vardı ve yaşayan çocuğu yoktu. Hastaya Eylül 2007'de tarafımızdan HM öntanısıyla küretaj uygulandı. Patolojik inceleme komplet HM tanısını doğruladı. Hastanın 2003 yılındaki gebeliğinin patolojik tanısının da tam HM, 2006 yılındaki gebeliğinin ise parsiyel HM olduğu saptandı. Hastanın ve eşinin karyotip analizleri normaldi. Ancak genetik incelenmesi ise patolojik bulundu. Hastanın iki kızkardeşinde de benzer obstetrik öykü vardı. Bir kız kardeşinin 8 gebeliği, diğer kız kardeşinin ise 7 gebeliği düşükle sonlanmıştı. Ancak kardeşlerinin düşük materyallerinin patoloji sonuçlarına ulaşılamadı. Yineleyen (genetik) mol hidatidiform oldukça nadir rastlanılan bir durumdur. Olgunun ve benzer öykü veren birinci derece akrabalarının ileri genetik incelemelerinin yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Gebelik, Genetik, Hidatiform mol, Yineleme

## SUMMARY

28 year old pregnant patient having 9 pregnancy and 8 abortions had 3 consequent histopathologically confirmed mole hydatiform(HM) and had no living child. She underwent curettage at our clinics in September 2007 with HM prediagnosis. Pathological diagnosis confirmed complete HM. The pathological reports of her pregnancy in 2003 was complete HM and partial HM in 2006. The karyotype analysis of the patient and her husband were normal. But the genetical search of the patient was abnormal. Two sisters of the patient had similar obstetrical histories. One of them had 8 pregnancies and the other one had 7 pregnancies ended with abortion. But we could not get the pathological results of those. Recurrent (genetical) mole hydatidiform is a very rare clinical disorder. Further genetical analysis of the patient and her sisters is required.

**Key Words:** Genetic, Hydatiform mole, Pregnancy, Recurrence

## GİRİŞ

Hydatiform mol (HM) gestasyonel Trofoblastik Neoplazilerin (GTN) en sık karşılaşılan çeşididir ve atipik hiperplastik trofoblastlar ve hidropik villuslarla karakterizedir. HM'ler temel morfolojilerine, histopatolojilerine ve karyotiplerine göre tam ya da kısmi olarak sınıflandırılırlar. Tam HM'ler diploiddir ve difüz trofoblastik hiperplazi, koryonik villüslerin difüz şişmesi ve embriyonik dokunun yokluğu ile tanımlanır. Kısmi mollar ise triploiddir ve fokal trofoblastik hiperplazi, koryonik villüslerin fokal şişmesi ve triploid embriyonik dokunun varlığı ile karakterizedir. Geçirilmiş HM'ler daha sonraki gebeliklerde HM olması riskini arttırlar. Molar gebeliklerin bir dahaki gebelikte tekrar görülme riski % 1.8'dir. Bu olguların bir kısmı en az iki akraba kadında da yineleyen molar gebeliğin görülmesi ile ailevi olarak adlandırılır. Ailevi olgulardan analiz edilen molar dokular molar genoma biparental kalıtımla diploid olarak tesbit edilmiştir. Bu aileler üzerinde yapılan genetik çalışmalar 19q13.4 te Ailevi Yineleyen HM için temel maternal resesif lokusu ve sebep olan gen NALP7 yi tesbit etmiştir (1). Sebep olan gen NLRP7 proteinini kodlamaktadır. NLRP7 proteininin inflamatuvar ve apoptotik yollarda görev aldığına inanılmaktadır. Olgumuzun ise yaşayan çocuğu olmamakla birlikte dokuz gebeliği vardır. Bu gebeliklerin ikisi tam mol hidatiform, biri kısmi mol hidatiform ve geri kalanlar patolojik olarak tanı konmamış gebelik kayıplarıdır.

## OLGU

Dokuz gebeliği ve 8 düşüğu olan 28 yaşındaki hamile olgumuzun (HÇ) 3 defa histo-patolojik olarak tanı konulmuş mol hidatiform öyküsü vardı ve yaşayan çocuğu yoktu. Adetleri düzenli olan hasta sigara, alkol kullanmıyordu ve sürekli kullandığı ilaç yoktu. 34 yaşında olan eği ile aralarında akraba evliliği vardı (anne babaları dayı hala çocuğu). Hastamızın jinekolojik ve sistemik bakışı olağandı.

2003 ve 2006 yıllarındaki gebeliklerinin materyali histopatolojik olarak tam ve kısmi mol hidatiform olarak doğrulandı. 2001,2004 ve 2006 yıllarındaki gebelik kayıplarının histopatolojik incelemesi yapılmamıştı. 2004 yılındaki diğer gebeliğinin histopatolojik sonucu ise normal gebelik kalıntısı olarak tesbit edildi. Hasta Eylül 2007 tarihinde kahverengi lekelenme tarzında kanama şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın 10 günlük adet gecikmesi vardı. Transvajinal

ultrasonda intrauterin kavitede 17x10 mm boyutlarda hipoekoik gebelik kesesi ile uyumlu görüntü vardı. Gebelik kesesi içerisinde yumurta kesesi, fetal düğüm tesbit edilemedi. Beta-hcg düzeyi 72644 mIU/mL olarak tesbit edilen hasta durumu hakkında bilgilendirildi ancak küretajı kabul etmedi. Hasta 2 gün sonra polikliniğimizde tekrar değerlendirildi. Transvajinal ultrasonda intrauterin kavitede 29 mm (7 hafta 3 gün ile uyumlu) boyutlarda gebelik kesesi tesbit edildi. Fetal düğüm saptanamadı. Aynı gün Beta-hcg düzeyi 95080 mIU/mL olarak tesbit edildi. Hastaya sağlıklı bir gebeliği olmadığı ve gebeliğinin sonlandırılması gerektiği belirtildi. Hastada yoğun anksiyete ve depresyon bulguları vardı. Gebeliğinin sonlandırılmasını kabul etmedi. Hastaya 9 gün sonra revizyon küretaj işlemi uygulandı. Küretaj materyalinin patoloji sonucu tam mol hidatiform olarak tesbit edildi. Hasta bu sonuçlarla Beta-hcg izlemine alındı ve Beta-hcg değeri 0 mIU/mL olana kadar izlemde olan hastada herhangi bir komplikasyon gelismedi. Küretaj materyalinin genetik incelemesi GTL(HR) bantlama tekniğiyle 46, XX olarak tesbit edildi.

**Tablo 1.** Yıllara göre gebeliklerinin klinik seyri ve patolojik tanıları

Yıl	Gebelik haftası	Patoloji
1 2001	10	Mol? Fetal düğüm(+) Fetal kalp atımı(+)
2 2002	6	?
3 2002	6	?
4 2003	6	Komplet Mol Hidatiform
5 2004	6	Normal Gebelik Kalıntısı, molar dejenerasyon yok.
6 2004	6	?
7 2005	6	?
8 2006	6	Kısmi Mol Hidatiform
9 2007	6	Tam Mol Hidatiform

Hastanın kan grubu A Rh(+), eğinin kan grubu O Rh (+) idi. Her ikisinin de karyotip analizi sayı ve yapı olarak normaldi.

Hasta bu gebeliğine kadar yineleyen gebelik kayıpları olan bir hasta olarak izlenmiş ve hastadan tahliller birçok kez istenmisti. Bu tahlillerden ProteinC ve ProteinS: 0.96, AT3antijeni: 109.7, APTT, Fibrinojen, DDimer: Normal, Homosistein: 11.1 (N)Anti Kadriyolipin IgM-IgG: Negatif, Lupus antikoagülan: 35,70 (N) ANA: Negatif, HSG: Normal, Histeroskopi: Normal, 3.gün: FSH, östrojen düzeyleri N, Prolaktin: 15.7 (N), TSH, FT3, FT4: (N) olarak tesbit edildi.

Ancak genetik incelenmesi ise patolojik bulundu.

Tablo 2. Genetik İnceleme

Taranan Mutasyon	Genotip
Faktör V G1691A(Leiden)	Mutasyon Saptanmadı
Faktör V H1299R(R2)	Mutasyon Saptanmadı
Protrombin G 20210 A	Mutasyon Saptanmadı
Faktör XIII V 34 L	Mutasyon Saptanmadı
Beta-Fibrinojen-455 G-A	Mutasyon Saptanmadı
PAI-I G-5 G	4G/ 5G
GPIIIa L 33 P (HPA-1)	1a/1a
MTHFR C 677 T	Mutasyon Saptanmadı
MTHFR A 1298 C	Mutasyon Saptanmadı
ACE	Del/Ins
Apo B R 3500 Q	Mutasyon Saptanmadı
Apo B R 3500 Q	E3/E3

Hastanın iki kızkardeşinde de benzer obsterik öykü mevcuttu. Bir kız kardeşinde 8 düşük var iken diğer kızkardeşinde 7 düşük vardı. Ancak kardeşlerinin düşük materyallerinin patoloji sonuçlarına ulaşamadı.

## TARTIŞMA

Sunduğumuz olgu birçok açıdan oldukça karmaşıktır. Birinci olarak yineleyen molar gebelikler oldukça nadirdir. İkinci olarak ise hastanın yaşayan çocuğu yoktur ve hasta çocuk sahibi olmak istemektedir.

Hidatiform Mol(HM) lerin etiyojisi hala bilinmemektedir. Molar gebeliklerin oluşmasında değişik epidemiyolojik risk faktörleri tanımlanmaktadır ancak günümüzde hala kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Önceki HM lar yineleme riskini arttırmaktadırlar. Yineleyen HM lardan oluşan birkaç olgu sunumunda da yinelemeden sonra normal gebelik olasılığının azaldığı bildirilmektedir. Yayınlanan yineleyen HM olguları sporadik olmalarına rağmen literatürde ailevi olgular da bulunmaktadır. Ailevi hidatiform mollerin genetik heterojenitesini araştıran Moglabey ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 19q13.4 geni tanımlanmıştır (2). Slim ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise akrabalıkları olan HM olguları değerlendirilmiştir. Bu ailede beş kadın hastada toplam yedi HM, üç erken gebelik kaybı ve üç canlı doğumla sonuçlanan gebelikler

vardır. Bu yayında haplotip analizleri 19q13.4 lokusunu dışlamakta ve yeni bir resesif lokusun ailevi yineleyen HM lardan sorumlu olduğunu desteklemektedir (3). Yine aynı çalışmada 7 ayrı ailesel olgu bildirilmiş ve üç ailede 19q13.4 geni ile bağlantı gösterilmiştir. Sporadik HM olgularının etiyojileri çok etkenlidir ve bazı etnik gruplarda daha fazla görülmesini çeşitli çevresel ve genetik faktörler etkileyebilir. Bu çevresel ve genetik faktörler ailevi HM lerdeki sebep olan mutasyonlara etki edebilir ve aynı hastanın gebeliklerindeki ve aynı aileden olup aynı mutasyonu taşıyan hastalardaki farklılıkları açıklayabilir. Bizim olgumuzun ise yaşayan çocuğu olmadığı için durumu daha farklıdır. Bu hastaların çocuk sahibi olabilmesi için yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde en az 2 defa molar gebelik geçirmiş hastalarda yardımcı üreme tekniklerinden faydalanılmasının oositlerin normal fertilizasyonuna yardımcı olabileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca intrasitoplazmik sperm injeksiyonu ve implantasyon öncesi genetik tanıyla olası bir ovum sorunu ekarte edilmiş ve olası molar gebelik ürünün aktarılmaması da sağlanabilmektedir (5). Dolayısıyla olgunun ve benzer öykü veren birinci derece akrabalarının ileri genetik tanımlarının yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 2006; 38 (3): 300-2.
2. Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, El Mogharbel N, Van den Veyver I, Slim R. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 667-71.
3. Slim R, Fallahian M, Riviere J.-B, Zali M.R. Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles. *Placenta* 2005; 26: 5-9.
4. Barsh A., Zalel Y, Lifschitz- Mercer B, Lzenobisky B: A partial mole following in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 171-3.
5. Edwards RG, Crow J, Dale S, Macnamee MC, Hartshame GM, Brinsden P: Pronuclear, cleavage and blastocyst histories in the attenuated preimplantation diagnosis of the human hydatidiform mole. *Human Reprod* 1992; 7: 994-8.

## İLETİŞİM

Op. Dr. Adnan KEKLİK  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
3 üncü Kadın-Doğum Kliniği, Yeşilyurt İZMİR  
Tel: 0542 413 52 16  
E posta: adnankeklik@myynet.com

Başvuru :25.8.08

Kabul :12.1.09