

Klinik Çalışma

KLİNİĞİMİZDE TANI ALAN PARSİYEL VE KOMPLET MOL HİDATİFORM OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Mehmet Şükrü BUDAK¹, Cihan KAYA², Mehmet Baki ŞENTÜRK³, Sedat AKGOL¹,
Mine KANAT-PEKTAŞ⁴, Senem YAMAN-TUNÇ⁵, Mehmet Rifat GÖKLÜ¹

ÖZET

Amaç: Hastanemizde son iki yılda tanı konulan mol hidatiform olgularını epidemiyolojik ve klinik bakımdan değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: Bu çalışmada, 1 Ocak 2012 ve 1 Ocak 2014 tarihleri arasında hastanemizde gerçekleştirilen histopatolojik inceleme sonucu tanı konulan 87 mol hidatiform olgusu geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 87 mol hidatiform olgusunun 52'sine (% 59.8) parsiyel mol ve 35'ine (% 40.2) komplet mol tanısı konuldu. Komplet mol olgularının ortalama serum beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) seviyeleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.017$). Mol hidatiform olgularına ait klinik ve patolojik tanıların birbiriyle ilişkili olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2=4.490$, $p=0.213$). Benzer biçimde, ultrasonografik ve patolojik tanıları da birbiriyle ilişkili değildi ($\chi^2 = 4.663$, $p=0.198$). İncelenen olguların serum β -HCG düzeyleriyle yaşı, graviditesi, paritesi ve abortus sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç: Ülkemizde mol hidatiform görülme sıklığı ile ilgili literatürdeki farklı çalışmalarda farklı veriler bulunmaktadır. Özellikle ileri yaş kadınlarda molar gebelik sıklığının azaltılma-

sı için etkin kontraseptif yöntemler yaygınlaştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: epidemiyoloji, mol hidatiform, ultrasonografi.

A Retrospective Analysis of Partial and Complete Mole Hydatiform Cases Diagnosed in our Clinic

Summary

Objective: The present study aims to conduct an epidemiological and clinical assessment of mole hydatiform cases in our hospital within the last two years.

Methods: This is a retrospective analysis of 87 subjects who were diagnosed with mole hydatiform in our hospital during the time period between 1 January 2012 and 1 January 2014.

Results: Partial mole hydatiform was diagnosed in 52 cases (59.8 %) whereas complete mol hydatiform was specified in 35 cases (40.2 %). When compared to women with partial mole , women with complete mole had significantly higher concentrations of beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) ($p=0.017$). The clinical and pathological diagnoses of mole hydatiform did not correlate ($\chi^2=4.490$, $p=0.213$). Similarly, ultrasonog-

1Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır

2 Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

3 Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

4 Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Afyonkarahisar

5Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır

raphic and pathological diagnoses of mole hydatiform were statistically unassociated ($\chi^2 = 4.663$, $p=0.198$). There were no statistically significant correlations among serum β -HCG concentrations, patient age, gravidity, parity and abortus number.

Conclusion: There are different results in different studies about incidence of mole hydatiform for our country in the literature. Effective contraceptive methods should be expanded to diminish incidence of molar pregnancy, especially in elderly women.

Keywords: epidemiology, mole hydatiform, ultrasonography.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar; mol hidatiform, invazif mol ve koryokarsinoma gibi klinik durumları içermektedir. Bu hastalıkların gerçek etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte anormal gamet oluşumu, anormal fertilizasyon ve trofoblastik dokunun malign transformasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir^{1,2}.

Mol hidatiform sıklığı, 1000 gebelikte 0.7 ile 10 arasında değişmektedir. Koryokarsinoma ise gestasyonel trofoblastik hastalıkların %2-19 kadarını oluşturmaktadır. Yirmi yaşından küçük ve kırk yaşından büyük kadınlarda bu hastalıklar daha sık görülmektedir³.

Menarş, parite, ilk gebelik yaşı, geçirilmiş gestasyonel trofoblastik hastalık öyküsü, önceki gebelikler arasında geçen süre, genetik faktörler, düşük sosyoekonomik düzey, malnutrisyon, viral enfeksiyonlar ve Asya kökenli olmak, gestasyonel trofoblastik hastalıklarla ilişkili risk etkenleridir. Vajinal kanama, yükselen β human koryonik gonadotropin (β -HCG) düzeyleri ve gebelik haftasına göre daha büyük olan uterus, gestasyonel trofoblastik hastalık olgularında en sık saptanan klinik bulgulardır^{4,5}.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ultrasonografi, β -HCG ölçümü ve histopatolojik inceleme gibi tanısal yöntemler sayesinde bu hastalıkları teşhis etmek kolaylaşmıştır. Genel bir kural olarak, mol hidatiform tedavisi için küretaj yeterlidir. İnvazif mol olgularında ise küretaj sonrası dönemde vajinal kanama

Tablo 1: Mol hidatiform olgularının demografik ve klinik özellikleri

	Parsiyel mol (n=52)	Komplet mol (n=35)	p değeri
Yaş	30.1±9.5	26.6±7.9	0.079
Gravidite	4.7±4.1	3.3±2.5	0.069
Parite	3.1±3.1	2.4±2.0	0.062
Abortus	1.0±0.6	0.9±0.5	0.667
Serum beta-HCG (mIU/ml)	101374.6±87737.2	152810.6±77439.3	0.017*
<u>Kan grubu</u>			0.853
0 Rh (+)	19 (%36.5)	13 (%37.1)	
A Rh (+)	15 (%28.8)	9 (%25.7)	
B Rh (+)	11 (%21.2)	6 (%17.1)	

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

sürmekte ve β -HCG seviyeleri yükselmeye devam etmektedir^{6,7}.

Bu çalışma, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en büyük ilinde yer alan bir üçüncü sağlık merkezinde son iki yılda tanı konulan mol hidatiform olgularını epidemiyolojik ve klinik bakımdan değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 2012 ve 1 Ocak 2014 tarihleri arasında Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde gerçekleştirilen histopatolojik inceleme sonucu tanı konulan 87 mol hidatiform olgusu geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada değerlendirilen olguların yaşı, obstetrik öyküsü (gravidite, parite ve abortus sayısı), kan grubu, başvuru sırasındaki serum β -HCG düzeyi, klinik tanısı, ultrasonografi tanısı ve histopatolojik inceleme sonucu değerlendirilmiştir.

Daha önce tanımlanmış olan kriterlere dayanarak bozulmuş gebelik, anembryonik gebelik ya da mol hidatiform ön tanısıyla yatırılan hastalara genel anestezi altında suction küretaj uygulanmıştır⁸. Histopatolojik inceleme sonucu komplet mol veya parsiyel mol olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, bilgisayar ortamında, Sos-

yal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 18.0 (SPSS Inc., IL, Chicago, USA) yardımıyla değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma (aralık: minimum-maksimum) olarak ifade edilirken kesikli değişkenler sayı veya yüzde olarak belirtilmiştir. Parsiyel ve komplet mol olgularına ait sürekli değişkenleri karşılaştırmak için student t-testi kullanılırken kesikli değişkenleri kıyaslamak amacıyla ki-kare testinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson korelasyon testinden faydalanılmıştır. Çift yönlü p değerlerinin 0.05'ten küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 2012 ve 1 Ocak 2014 tarihleri arasında çalışma merkezinde 38873 doğum meydana gelmiştir ve 87 olguda mol hidatiform belirlenmiştir. Buna göre, mol hidatiform insidansı, 1000 gebelikte 2.2'dir. Mol hidatiform olgularının ortalama yaşı, graviditesi, paritesi ve abortus sayısı ve serum beta-HCG düzeyi sırasıyla 28.7 \pm 9.0 yıl (15-53 yıl), 3.9 \pm 3.2 (1-16), 2.9 \pm 2.7 (0-12), 1.0 \pm 0.5 (0-4) ve 125051.5 \pm 86448.4 mIU/ml (1879-225000 mIU/ml) olarak hesaplandı. Hastaların 32'sinde (% 36.8) 0 Rh (+), 24'ünde (% 27.6) A Rh (+) ve 17'sinde (% 19.5) B Rh (+), altısında (% 6.9) AB Rh (+), dördünde (% 4.6) 0 Rh (-), ikisinde (% 2.3) A Rh (-), birinde (% 1.1) B

Tablo 2: İncelenen olgularda klinik ve patolojik tanıların korelasyonu

		KLİNİK TANI			
		Mol hidatiform	Anembryonik gebelik	İnkomplet abortus	Missed abortus
PATOLOJİK TANI	Parsiyel mol	24 (% 51.1)	5 (% 83.3)	5 (% 83.3)	18 (% 64.3)
	Komplet mol	23 (% 48.9)	1 (% 16.7)	1 (% 16.7)	10 (% 35.7)
Toplam		47 (% 100.0)	6 (% 100.0)	6 (% 100.0)	28 (% 100.0)

$\chi^2=4.490, p=0.213$

Rh (-) ve birinde (% 1.1) AB Rh (-) kan grubu mevcuttu.

Mol hidatiform olgularının 52'sine (% 59.8) parsiyel mol ve 35'ine (% 40.2) komplet mol tanısı konulmuştu. Tablo I'de, histopatolojik olarak tanı konulan parsiyel mol ve komplet mol olgularının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, komplet mol olgularının ortalama serum beta-HCG seviyeleri anlamlı olarak yüksektir (p=0.017).

Tablo II'de, incelenen mol hidatiform olgularına ait klinik ve patolojik tanıların birbiriyile ilişkili olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2=4.490$, p=0.213). Tablo III'te ise aynı olgular için kaydedilen ultrasonografik ve patolojik tanıların da birbiriyile ilişkili olmadığı saptanmıştır ($\chi^2 = 4.663$, p=0.198).

Mol hidatiform olgularının yaşı ile graviditesi, paritesi ve abortus sayısı arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=0.877, p=0.001; r=0.800, p=0.001 ve r=0.387, p=0.001). İncelenen olguların serum β -HCG düzeyleriyle yaşı, graviditesi, paritesi ve abortus sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

TARTIŞMA

Literatürde bildirilen mol hidatiform insidansları arasında büyük değişkenlikler mevcuttur. Genetik ve etnik farklılıkların yanı sıra güvenilir istatistiksel verilerin toplanmasındaki sorunların bu değişkenliklere yol açtığı düşü-

nülmektedir. Özellikle, kırsal kesimde yaşayan kadınlarda meydana gelen erken gebelik kayıplarının önemli bir kısmı kayıt dışında kalmakta ve bu durum, insidans hesaplamalarını yanıltmaktadır⁹.

Önceki araştırmaların pek çoğunda yer alan mol hidatiform insidansları, büyük sağlık merkezlerinin deneyimini yansıtmaktadır. Bu araştırmalara göre; Doğu ve Güneydoğu Asya, mol hidatiform insidansının en yüksek olduğu iki coğrafi bölgedir. Japonya ve Tayland'daki mol hidatiform insidansları sırasıyla 1000 gebelikte 1.9 ve 2.8 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son sekiz yıllık dönemdeki mol hidatiform insidansı, 100000 gebelikte 108.4 olarak tahmin edilmektedir. Öte yandan, Kuzey Amerika'nın farklı eyaletlerinden bildirilen populasyon temelli çalışmalarda rapor edilen oranlar arasında belirgin fark yoktur¹⁰⁻¹².

Ülkemizde saha araştırmalarının az sayıda olması ve verilerin referans hastanelerinden toplanması nedeniyle yeterli değerlendirme yapmak oldukça zordur. Mol hidatiform insidansı, İstanbul'da yapılan çalışmalarda 11 yıllık dönemde 1000 doğumda 1.1, on yıllık dönemin incelendiği bir çalışmada 1000 doğumda 3.5, İzmir'de yapılan bir çalışmada dört yıllık dönemde 1000 doğumda 10, Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada yedi yıllık dönemde 1000 doğumda 10.6 olarak rapor edilmiştir¹³⁻¹⁷. Sivas'ta yürütülen bir çalışmaya göre mol hidatiform insidansı, her 1000

Tablo 2: İncelenen olgularda ultrasonografik ve patolojik tanıların korelasyonu

		ULTRASONOGRAFİ TANISI			
		Mol hidatiform	Anembryonik gebelik	İnkomplet abortus	Missed abortus
PATOLOJİK TANI	Parsiyel mol	24 (% 51.1)	7 (% 87.5)	3 (% 75.0)	18 (% 64.3)
	Komplet mol	23 (% 48.9)	1 (% 12.5)	1 (% 25.0)	10 (% 35.7)
Toplam		47 (% 100.0)	8 (% 100.0)	4 (% 100.0)	28 (% 100.0)

$\chi^2 = 4.663$, p=0.198

doğumda 6.6 ve sıklığı 1/151 olarak bildirilmiştir¹⁸. Çalışmamızda ise, iki yıllık dönemde 1000 doğumda 2.2 olarak bulunmuştur.

Bu rakamlardan görülebileceği üzere, coğrafi bölgeler arasında, mol hidatiform insidansı bakımından neredeyse on kata kadar çıkan farklılık vardır. Bu farklılık, coğrafi bölgelerin sosyoekonomik koşullarındaki değişikliklere ve erken gebelik kayıplarıyla ilgili verilerin kaydedilmesindeki duyarlılığa bağlı olabilir. Kırsal bölgelerden göç alan ailelerin yaşadığı, büyük ve kalabalık ailelere mensup olduğu, düşük sosyokültürel ve ekonomik düzeye sahip olduğu ve kontrasepsiyon yöntemlerinin yeterince ve etkin kullanılmadığı bölgelerde gestasyonel trofoblastik hastalıkların daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda mol hidatiform olgularının daha sık görüldüğü belirlenmiş ve bu durumun yetersiz protein alımına bağlı olduğu iddia edilmiştir. Ancak, yüksek proteinli besin tüketiminin fazla olduğu coğrafi bölgelerde mol hidatiform insidansının yüksek seyretmesi bu görüşü desteklememiştir¹⁹⁻²¹.

Çetin ve ark tarafından gerçekleştirilen bir araştırmaya göre, olguların yaklaşık %30'u parsiyel mol ve %65'i komplet mol olarak belirlendi¹⁸. Kars ve ark tarafından yürütülen bir başka araştırmaya göre olguların %25'ine parsiyel mol ve %68'ine komplet mol tanısı konulmuştu¹⁷. Çalışmamızda ise olguların %60'ı parsiyel mol ve %40'ı komplet mol olarak tanımlanmıştı.

Literatürdeki çalışmalara göre erken ve geç yaştaki gebeliklerde mol hidatiform insidansı artmaktadır. Anne yaşının 35'in üzerinde olduğu gebeliklerde mol hidatiform insidansının beş kat kadar arttığı ve 40 yaşın üzerinde bu artışın önemli bir değere ulaştığı saptanmıştır. Bir başka ifadeyle, anne yaşı 25 ile 29 arasında değişen gebeliklerle kıyaslandığında anne yaşının 50'nin üzerinde olduğu gebeliklerde mol hidatiform insidansının 400 kat artmaktadır¹⁹⁻²¹. Ülkemizde yapılan iki benzer çalışmada, en yüksek mol hidatiform sıklığının 19-35 yaş aralığında olduğu belirlenmiş ve bu durum, anılan yaş grubunda doğurganlık oranının yüksek seyretmesiyle

ilişkilendirilmiştir^{17, 18}. Bu çalışmada da, mol hidatiform olgularının ortalama yaşı 28 olarak hesaplanmıştır.

Yayımlanan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte gebelik sayısındaki artışın gestasyonel trofoblastik hastalık riskini değiştirmediği gösterilmiştir. Kars ve ark. çalışmasında incelenen olguların yaklaşık %25'inde toplam gebelik sayısı en az beş idi¹⁷. Bu çalışmada incelenen olguların ortalama gebelik sayısı dört idi.

Serum β -HCG seviyeleri, gestasyonel trofoblastik hastalıkların tanısında ve tedavisinde önemli bir rolü olan trofoblast etkinliğini gösteren bir ölçüttür. Küretaj ile tedavi sonrası serum β -HCG düzeyleri takip edilir ve sebat eden mol hidatiform olguları erken dönemde saptanabilir. Literatürde yer alan çalışmalara göre, komplet mol olgularıyla karşılaştırıldığında parsiyel mol olgularının serum β -HCG seviyeleri anlamlı olarak düşüktür¹⁷⁻²¹. Örneğin, Kars ve ark tarafından yapılan çalışmada, parsiyel mol olgularının ortalama serum β -HCG düzeyi 61000 mIU/ml (25000-200000 mIU/ml) iken komplet mol olgularının ortalama serum β -HCG düzeyi 278011 mIU/ml (13829-73100 mIU/ml) olarak bulundu¹⁷. Bu çalışmada da, parsiyel mol olgularıyla (101374.6 mIU/ml) kıyaslandığında komplet mol olgularının (152810.6 mIU/ml) ortalama serum β -HCG seviyeleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.017$).

Aynı çalışmalarda, parsiyel mol olgularıyla kıyaslandığında, komplet mol olgularında serum β -HCG seviyelerinin normale dönüş süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, β -HCG değerlerinin gestasyonel trofoblastik hastalıklara göre standardize edilemeyeceği açıktır. Molar gebeliklerde çok yüksek β -HCG değerleri tespit edilebilirken koryokarsinom olgularında çok düşük değerler bulunabilir¹⁷⁻²¹.

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış bu durumu önlemek amacıyla etkili kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımı ve toplumun tüm katmanlarına ulaşabilen gebelik takibi programları yaygınlaştırılmalıdır. Gestasyonel trofoblastik hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılabilmesi için özellikle insidansın yüksek

seyrettiği coğrafi bölgelerde öne çıkan etiyolojik etkenlerle ilgili daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am.* 2013; 51(6): 1023-34.
2. Monchek R, Wiedaseck S. Gestational trophoblastic disease: an overview. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57(3): 255-9.
3. Milenković V, Lazović B. Gestational trophoblastic disease--literature review. *Med Pregl.* 2011; 64(3-4):188-9.
4. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet.* 2012;205(3):63-77.
5. Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):101-16.
6. Noal S, Joly F, Leblanc E. Management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(3):193-8.
7. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:806256.
8. Celen S, Dover N, Seckin B, Goker U, Yenicesu O, Danişman N. Utility of First Trimester Ultrasonography before 11 Weeks of Gestation: A Retrospective Study. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:308759. doi: 10.5402/2012/308759.
9. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.
10. Bianconi MI, Otero S, Moscheni O, Alvarez L, Storino C, Jankilevich G. Gestational trophoblastic disease: a 21-year review of the clinical experience at an Argentinean public hospital. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):341-9.
11. Ocheke AN, Musa J, Uamai AO. Hydatidiform mole in Jos, Nigeria. *Niger Med J.* 2011;52(4):223-6.
12. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):194-8.
13. Bayırlı E. Trofoblastik tümörlerin insidans ve etyolojisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1983;14(3):263.
14. Tükel S. Trofoblastik hastalıklar paneli. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1983;14(3):268.
15. Eminoğlu M. Trofoblastik tümörlerde klinik profilaksi ve tedavi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1983;14(3):271.
16. Gül T, Yılmaztürk A, Erden AC. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology.* 1997;74(1):37-40.
17. Kars B, Taşlıgedik G, Karageyim Karşıdağ Y, Büyükbayraklı EE, Pirimoğlu ZM, Sargın M et al. 2005-2009 yılları arasında molar gebelik nedeniyle tedavi olan hastaların takibi ve değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* 2011;1(1):26-32.
18. Çetin M, Balta Ö, Duran B, Güvenal T, Yanar O. Kliniğimizde Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelemesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;26 (1):18 - 22.
19. Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. Complete hydatiforme mole in Morocco: epidemiological and clinical study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(5):419-29.
20. Audu BM, Takai IU, Chama CM, Bukar M, Kyari O. Hydatidiform mole as seen in a university teaching hospital: a 10-year review. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(4):322-5.
21. Ozalp SS, Oge T. Gestational trophoblastic diseases in Turkey. *J Reprod Med.* 2013;58(1-2):67-71.