



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK
SAPTANAN HASTALARDA SERUM SİALİK ASİT
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İrfan KUTLAR**

Ocak- 2010

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK
SAPTANAN HASTALARDA SİALİK ASİT
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İrfan KUTLAR

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF. 09. 21proje numarası ile desteklenmiştir**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ile bana yön veren sayın hocam Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a; değerli bilgileri ve deneyimlerinden yararlanmamı sağlayan ve iyi bir eğitim almamdaki katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Özcan BALAT'a; uzmanlık eğitimim boyunca bana destek ve yol gösterici olan Yard. Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK, Yard. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR, Yard. Doç. Dr. Ebru DİKENSÖY, Yard. Doç. Dr. F. Bahar CEBESÖY; tezimin hazırlığının her aşamasında katkı sağlayan Yard. Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK; istatistik bilgilerinin hazırlanmasında Yard. Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR; biyokimyasal değerlendirilmesinde Biyokimya Anabilim Dal'ından Prof. Dr. Ayşe Binnur ERBAĞCI; uygulama aşamasında bana yardımcı olan Dr. Türkan KAYA, Dr. Sevgi SARIDEMİR, Gökhan DAĞDEVİREN ve tüm çalışma arkadaşlarıma; her zaman yanımda olan ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, teyzelerime, kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN

Gaziantep 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GTH'larda Epidemioloji	3
2.2. GTH'larda Genetik Özellikler	4
2.3. GTH'larda Patolojik Bulgular	5
2.4. GTH'larda Sentez Aktivitesi	6
2.5. Komplet HM'de Klinik Değerlendirme	7
2.5.1. Vajinal Kanama	7
2.5.2. Aşırı Uterin Büyüklük	7
2.5.3. Gebelik Toksemisi	7
2.5.4. Hipertroidi	7
2.5.5. Teka Lutein Over Kistleri	7
2.5.6. Diğer Klinik Bulgular	8
2.6. Parsiyel HM'de Klinik Değerlendirme	8
2.7. Hastalığın Doğal Davranışı	8
2.8. HM'de Yaklaşım	9
2.8.1. Histerektomi	10
2.8.2. Boşaltım Sonrası Profilaktik Kemoterapi	10
2.8.3. Boşaltım Sonrası İzlem	11
2.8.4. Boşaltım Sonrası Kontrasepsiyon	11
2.9. GTH'larda Sınıflama ve Evrelendirme	12

2.10. Malign GTH'larda Tedavi	15
2.10.1. Kemoterapi Protokolleri	17
2.10.2. Türkiye'de Diğer Tedavi Yaklaşımları	20
2.11. GTH Sonrası Gebelikler	21
2.12. Sialik Asitin Yapısı	22
2.13. Sialik Asit Metabolizması	23
2.14. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler	23
2.15. Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit seviyeleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta seçimi	28
3.2. Serum sialik asit çalışma prosedürü	28
3.3. İstatistik Yöntemi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların Yaşı	30
4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları	30
4.3. Sialik Asit değerleri	34
4.4. Hasta grubunun kendi arasındaki ve diğer gruplarla olan karşılaştırmalı laboratuvar değerleri	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	44

ÖZET**GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK SAPTANAN HASTALARDA SIALİK ASİT SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI****Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN****Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı****Tez Yöneticisi: Prof. Dr. İrfan KUTLAR****Ocak 2010- 54 sayfa**

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH)'lar plasentadan kaynaklanan ve birbiriyle ilişkili birden fazla hastalık grubunu ifade etmektedir. Benign komplet ve parsiyel hidatidiform molün önceden belirlenemeyen malign potansiyeli vardır. Çalışmamızın amacı; malign potansiyeli olan gestasyonel trofoblastik hastalık ile birçok kanser çeşidinde tümör yüküyle korele olarak arttığı gösterilen serum sialik asit (SA) seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

Çalışma grubu olarak GTH tanısı konulan 34 hasta (grup 1), kontrol grubu olarak 42 gebe olmayan jinekolojik hasta (grup 2) ve 12. gebelik haftasına kadar olan 38 sağlıklı gebe (grup 3) serum serbest sialik asit seviyesini araştırmak amacıyla çalışmaya alındı. Akut faz reaktanı olan sialik asitin diğer akut faz reaktanları olan CRP, lökosit, sedimentasyon değerleri ile korelasyonunun olup olmadığını belirlemek amacıyla serumda bu dört madde birlikte incelenmiştir. Ayrıca hasta grubunu oluşturan komplet (n=23) ve parsiyel (n=11) molar gebeliği olan hastalar kendi aralarında ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır.

Sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p=0.001$, $p=0.037$, $p<0,001$). Buna göre hasta (grup 1) grubunun sedimentasyon, lökosit, CRP değerlerinin kontrol (grup 2, 3) grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Sialik asitin, sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri ile korelasyonu gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

GTH'lı hastalarla kontrol grupları arasında SA değerleri yönünden istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.001$). Buna göre hasta grubunun (grup 1) sialik asit değerleri kontrol grubuna göre (grup 2,3) yüksek saptanmıştır.

Sialik asit, sedimentasyon, CRP, lökosit değerleri, parsiyel mol ve komplet mol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; GTH ile serum SA arasında anlamlı bir ilişki vardır. Yapılacak daha geniş hasta sayılı çalışmalarla, hastalığın progresyonu veya regresyonunu takip etmede serum SA ölçümünün faydalı olabileceği gösterilebilir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, Sialik asit, C reaktif protein.

ABSTRACT
THE RELATION BETWEEN SERUM SIALIC ACID LEVELS AND
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN

Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor: Prof. Dr. İrfan KUTLAR

January 2010- 54 Pages

Gestational trophoblastic diseases (GTD) describe the related diseases originated from the placenta. The benign complete and partial hydatidiform mole have malignant potential, which can not be identified initially. The aim of our research is to define whether GTD with malignant potential have a significant relation with sialic acid (SA) levels, which increase significantly with tumor load in many cancer types.

Thirty four patients with GTD (Group 1), 42 nonpregnant gynecologic patients (Groups 2), 38 healthy pregnant (Group 3), which are up to 12. week of gestation as control groups were included in the study.

To define whether acute phase reactant sialic acid has got any effect on the other acute phase reactants, sedimentation rate, leukocyte count and CRP values, these four reactants were investigated together. The patient groups with complete (n;23) and partial (n;11) mole gestation were compared with control groups and among themselves.

Sedimentation rate, leukocyte count and CRP values showed statistically significant differences among the groups ($p=0.001$, $p=0.037$, $p<0.001$). But the patient group's (group 1) values were higher than the control groups (Group 2,3). There was not any correlation between these three reactants with sialic acid when they were evaluated separately in three groups.

Sialic acid values showed statistically considerable differences among the groups ($p<0.001$). Sialic acid values were significantly high in patients with GTD than the control groups.

The four acute phase reactants were not found statistically different between the complete and partial mole groups,

In conclusion ; we found a significant relation between GTD and serum sialic acid levels. The role of sialic acid levels to predict the progression and the regression GTD should be established in further studies.

Key Words: Gestational trophoblastic disease, Sialic acid, C reactive protein.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ Histolojik Sınıflama Sistemi	12
Tablo 2: Klinik (NIH) Sınıflaması	12
Tablo 3: DSÖ Skorlama Sistemi	13
Tablo 4: Yeni FIGO Evrelendirmesi	14
Tablo 5: Önerilen FIGO/DSÖ Evreleme/Skorlama sistemi	15
Tablo 6: Tek Ajan Kemoterapisi	18
Tablo 7: MAC Kemoterapi Protokolü	19
Tablo 8: EP-EMA protokolü	20
Tablo 9: EMA-CO protokolü	21
Tablo 10: Sedimentasyon, Lökosit ve CRP değerleri	30
Tablo 11: Sialik asit değerleri	34
Tablo 12: Komplet ve parsiyel molar gebeliklerin kendi arasındaki ve kontrol grubuyla olan Sedimentasyon, Lökosit ve Sialik Asit değerleri	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sialik asitlerin temel yapısı	22
Şekil 2. Sialik asit metabolizması	24
Şekil 3. Sedimentasyon değerleri	31
Şekil 4. Lökosit değerleri	32
Şekil 5. CRP Değerleri	33
Şekil 6. Sialik asit değerleri	34
Şekil 7. Sialik asit değerleri (hasta grubunda)	35

KISALTMALAR

CRP	C Reaktif Protein
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EP/EMA	Etoposid,Sisplatin,Metotraksat,Aktinomisin D
EMA/CO	Etoposid,Metotraksat,Aktinomisin D,Siklofosfamid
FİGO	Federation of International Obstetric and Gynecology
GTH	Gestasyonel Trofoblastik Hastalık
GTN	Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi
GTT	Gestasyonel Trofoblastik Tümör
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HPL	Human Plasental Lactogen
HM	Hidatidiform Mol
IL	İnterlökin
LH	Luteinizan Hormon
LSA	Lipid Bağlı Sialik Asit
MAC	Metotraksat, AktinomisinD,Klorambusil
MRI	Manyetik Rezonans
NANA	N Asetil Nöraminik Asit
NADH	İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NIH	National Instutue of Health
PI	Pulsatilite İndeksi
PYBGTT	Plasental Yerleşim Bölgesinde Gelişen Gestasyonel Trofoblastik Tümör
RI	Resistan İndeksi
SA	Sialik Asit
S/D	Sistol/Diastol
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
TSA	Total Sialik Asit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH)'lar plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar zincirini ifade etmekte, gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) ve gestasyonel trofoblastik tümör (GTT) olarak da isimlendirilmektedir. Histolojik olarak bu hastalıklardan olan benign komplet ve parsiyel hidatidiform molün önceden belirlenemeyen malign potansiyeli vardır. Molar gebeliği olan kadınlarda molar dokunun transformasyonu sonucunda artmış gestasyonel koryokarsinom riski vardır. Diğer yandan gebelik sonrası gelişen gestasyonel koryokarsinom ve plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör (PYBGTT)'ler gerçek neoplazmlardır.

Günümüzde hCG'nin beta subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması nedeniyle GTN'ler hastalığın yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir. GTH histopatolojik olarak hidatidiform mol (HM), invaziv mol ve koryokarsinom olarak üç grupta incelenmekte iken, son yıllarda dördüncü bir hastalık olarak PYBGTT'ler bu gruba dahil olmuştur. GTN genellikle HM sonrası gelişmesine rağmen terapötik veya spontan abortus, ektopik veya term gebeliği de izleyebilmektedir.

Sialik asit nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır. Hayvan ve bakterilerde özellikle glikoproteinlerde ve gangliozidlerde bol miktarda bulunur. Hücrelere elektronegatiflik sağlar ve birçok hücre reseptörünün önemli parçalarını oluşturur. Glikolipid ve glikoproteinlerin antijenik belirteçleridir. Birçok biyolojik fonksiyonda rol alır. Serum sialik asit, birçok kanser türünde tümör belirleyicisi olarak kullanılır. Akut miyokard enfarktüsünde arttığından dolayı kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1).

İleri evre ovaryan tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, rektal, kolon ve bronkojenik kanserlerde, malign plevral efüzyonda, oral kanserde, melanomda, mide, meme, safra kesesi kanserinde, tiroid kanserinde, Hodgkin hastalığında, sarkomda ve endometriyal kanserde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (1). Bu artışla tümör yükü (örneğin metastaz varlığı vb.) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bazı bulgulara göre SA seviyeleri kanser hastalarında klinik bulgular ortaya çıkmadan önce de yüksek seviyededir. Ayrıca birçok çalışmada kanserin başarılı tedavisi sonrasında SA seviyelerinin normale indiği, rezidü tümör varlığında tekrar yükseldiği bildirilmiştir (2). SA seviyeleri diğer belirteçlerle birlikte tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Benign tümörlerde veya hastalık durumlarında SA'da böyle bir artış olmadığı gösterilmekle beraber kanser için ayırıcı olmada SA'nın çok belirleyici olmadığını öne sürmektedirler (3). Bu artışların hepsi nispeten orta düzeydedir ve bu nedenle en azından bugünkü ölçüm metodlarıyla SA belirteçlerinin klinik potansiyeli kısıtlıdır. Kanser için spesifitesi de nispeten düşüktür (1). Tüm bu nedenlerle tek başına SA ölçümü malign bir hastalığın ilk kez tanısında kısıtlı bir yere sahiptir. Bununla beraber SA ölçümü tedavi sırasında, özellikle diğer belirteçler ile kombine edildiğinde, hastalığın progresyonu veya regresyonunu takip etmede kullanılırlar. Klinik olarak kullanışlı olabilmeleri için SA ölçüm metodlarının rafine edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmamızın amacı; malign potansiyeli olan gestasyonel trofoblastik hastalık ile birçok kanser çeşidinde tümör yüküyle korele olarak arttığı gösterilen serum sialik asit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır. Literatürde bu konuyla ilgili yaptığımız araştırmada, sialik asitin gestasyonel trofoblastik hastalık saptanan hastalarda serum seviyesiyle ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda, serum sialik asit ölçümüyle gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı konulan gebelerdeki tedavi yönetimini düzenlemeyi ve bunlarda mortalite, morbiditede azalmayı sağlamayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Epidemioloji

Çalışmaların topluma dayalı olarak yapıldığı çalışmalarda mol hidatidiform (HM) insidansı dünyanın birçok bölgesinde 1000 gebelik için bire yakın ve Japonya'da ise ikiye ulaşan yükseklikte bulunmuştur. Etnik, çevresel ve kültürel faktörlerin insidans üzerindeki etkileri araştırılmış ve çevresel ve kültürel faktörlerin, ırksal faktörler kadar önemli olabileceği gösterilmiştir (4).

Türkiye'de beş merkezde yapılan taramada 1000 gebelikte 1.6 ve 1000 doğumda 2.1 oranı bulunmuştur. Bu çalışmada 18 yıllık dönemde 1000 doğum için en düşük 1.2, en yüksek ise 10.7 oranları elde edilmiştir. Görülme sıklığında yıllar arasında önemli farkların olduğu ortaya çıkmaktadır (5). Türkiye'den yapılan tüm yayınlar incelendiğinde görülme sıklığı bin doğum için 1.1 ile 10.6, bin gebelik için ise 0.3 ile 18 arasında verilmektedir (6,7). Çalışmaların tümü referans hastanesi niteliğindeki merkezlerde yapılmıştır. Türkiye'de topluma dayalı yapılan çalışmada ise insidans bin canlı doğum için 0.8, bin gebelik için ise 0.6 olarak saptanmıştır (8).

Molar gebelik gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörlerinden biri anne yaşıdır. Türkiye'den yapılan çalışmalarda üretkenliğin erken yaşlarında ve geç yaşlarında görülme sıklığında belirgin farklar olduğu saptanmıştır (9). Atasü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üreme çağının ileri yaşlarında molar gebeliğin iki kat daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (5). İleri yaşta gelişen HM'lerde malign potansiyel artmaktadır. HM nadiren postmenopozal dönemde de saptanabilmektedir (10).

HM öyküsü daha sonra molar gebelik gelişmesi için risk faktörüdür. Bir kez HM geçirmiş bir kadında hastalığın tekrarlama riskinin yaklaşık 10 kat arttığı saptanmıştır. Molar gebelik geçirenlerde bir sonraki gebeliğinde mol gelişme olasılığı %1 olarak saptanmıştır. Ayrıca geçirilen molar gebelik sayısı arttıkça risk de orantılı olarak

artmaktadır. Araştırmacılar iki molar gebelikten sonra hastalığın görülme olasılığının % 15 ve %28 olduğunu saptamışlardır (11).

Koryokarsinomda en önemli risk faktörü geçirilmiş molar gebelik anamnezidir. Koryokarsinom olgularının %29-83'ünün anamnezinde HM olduğu saptanmıştır (12-14). HM geçiren kadınlarda koryokarsinom oluşma riski normal gebelik geçiren kadınlardan 1000 kat kadar yüksektir (15). Olguların önemli bir bölümünün anamnezinde de normal gebelik veya spontan abortus vardır ve koryokarsinomun %9 ile 42 arasında değişen oranlarda spontan abortusların sonrasında geliştiği saptanmıştır (12,16).

2.2. GTH'larda Genetik Özellikler

Komplet molün diploid karyotipi mevcuttur. Yaklaşık %75-85'i 46 XX, kalan kısmı ise 46 XY şeklindedir. Diandrik diploidinin oluşumunda pek çok mekanizma öne sürülmektedir. En çok kabul edilen iki mekanizmadan biri nükleussuz veya boş bir ovumun tek bir haploid sperm ile döllenmesi, daha sonra bu kromozomların duplike olmasıdır. Sonuçta 46 XX ve tamamen homozigot bir yapı oluşur. Diğer bir mekanizma nükleussuz veya boş bir ovumun iki haploid sperm ile döllenmesi ile 46 XX veya 46 XY şeklinde bir heterozigot molün ortaya çıkmasıdır.

Parsiyel moller genellikle 69 XXX, 69 XXY veya 69 XYY karyotip şekilleri ile triploiddir.

2.3. GTH'larda Patolojik Bulgular

Komplet mol makroskopik olarak beyaz üzüm salkımına benzemektedir. Çapı 1 mm'den 2 cm'e kadar değişen düz, şeffaf, avasküler pembe veya gri hidropik veziküller karakteristiktir. Embriyo veya fetus gözlenemez. Plasenta, amniotik kese ve amniotik sıvı tanımlanamaz ve intervillöz saha tipik olarak anormaldir. Mikroskopik değerlendirmede üç önemli kriter vardır, bunlar trofoblastik proliferasyon, villuslarda hidropik şişme ve avaskülarizasyondur.

Parsiyel molde embriyo veya fetus ve embriyonik membranlar mevcuttur. Histolojik yapı genellikle mozaiktir, yani hidropik villuslarla birlikte hidropik olmayan villuslarda gözlenir. Parsiyel molün diğer bir özelliği fetal damarların, bazen de fetal eritrositlerin gözlenmesidir.

İnvaziv mol myometriuma invaze olan komplet moldür. Molar doku kolonlar veya plaklar şeklinde myometriuma ilerler ve kan damarlarını invazyona uğratarak lokal kanamaya neden olur. Bazı olgularda ise metastatik taşınma ile vücudun diğer bölgelerine molar doku taşınabilir. İnvaziv molün histolojik kriterleri komplet mol ile aynıdır (17-20).

Koryokarsinomun tipik histolojik görünümü trofoblastik hücrelerin kolonlar halinde kas tabakasına doğru ilerlemesidir. Villöz yapı gözlenmez ve hücrelerde önemli düzeyde sitolojik atipi bulunur. Hemoraji ve nekroz tümörün belirgin özellikleridir.

Plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümörler (PYBGTT) belirgin olarak intermediet tipte trofoblastlardan oluşan neoplazmlardır. Olguların büyük çoğunluğunda tümör term gebelik sonrası gelişir. Genellikle uterus sınırlıdır ve hastalığın geç döneminde metastaz yaparlar. Diğer GTH'lara oranla daha az hCG salgırlar ve relatif olarak hPL salınımı artmıştır. Bu tümörler gestasyonel trofoblastik tümörler arasında en nadir olanlarıdır, kemoterapiye dirençlidirler ve olguların diğer GTH'lardan ayrı olarak rapor edilmesi kabul görmektedir (17-19,21).

2.4. GTH'larda Sentez Aktivitesi

GTH'lara yaklaşımda en etkili belirleyici sistem hCG tayinidir. Trofoblastik hastalığın erken döneminde eğer hCG değeri serumda 100000 mİÜ/ml üzerine çıkmazsa teşhiste yardımcı değildir. Bazen normal, özellikle çoğul gebeliklerde de serum hCG değeri bu seviyelere ulaşabilmektedir. Serum veya idrardaki hCG miktarı canlı tümör hücrelerinin sayısı ile yakın paralellik göstermektedir. Hastalığın tedavisi ile değeri düşmekte, rekürrenslerde ise yükselme gözlenmektedir.

Teşhis esnasında komplet mol olgularının %2-7'sinde klinik olarak belirgin hipertiroidizm saptanmıştır. PYBGTT'lerde hücrelerin büyük kısmının hPL içerdiği gösterilmiştir. Bu nedenle de bu tümörlerin belirlenmesinde hPL'nin yararlı olabileceği bildirilmiştir (22-24).

2.5. Komplet HM'de Klinik Değerlendirme

2.5.1. Vajinal Kanama

Komplet HM'de olguların büyük kısmında görülen semptomdur. Uterin kanama koyu kahverengi olabileceği gibi, bazı olgularda açık kırmızı renkte olabilir. Kanama

molar dokunun uterin duvardan ayrılması ile maternal damarlardan meydana gelmektedir (23,25-27).

2.5.2. Aşırı Uterin Büyüklük

Olguların yaklaşık yarısında görülen bulgudur. Koryonik elemanlar ve uterin kavitede biriken kanama bu bulgudan sorumludur (25-27).

2.5.3. Gebelik Toksemisi

Genellikle preeklamsi şeklinde görülür. Preeklamsi olguların yaklaşık %27'sinde görülen bir semptomdur. Gebeliğin erken döneminde toksemi bulgularının saptanması durumunda HM düşünülmelidir (23).

2.5.4. Hipertiroidi

Komplet HM gebeliklerinin %2-7'sinde hipertiroidi belirtileri görülür. Bu hastalarda serbest tiroksin (T4) ve triiodotiroksin (T3) düzeyleri yüksektir (23,25-27).

2.5.5. Teka Lutein Over Kistleri

Olguların yaklaşık yarısında 5 cm büyüklüğün üzerinde teka lutein kistleri saptanmaktadır. Genellikle yüksek hCG değeri olan olgularda, hCG'ye bağlı ovarian hiperstimulasyon sonucunda teka lutein kistleri gelişmektedir. Bu kistlerin özelliği tedavi ile hCG değerinin düşmesi sonucunda gerilemeleridir (23-26).

2.5.6. Diğer Klinik Bulgular

Hiperemesis gravidarum HM'de normal gebeliklerden daha sık görülür ve daha şiddetlidir.

Olguların yaklaşık %2'sinde trofoblastik embolizasyona bağlı respiratuar distres gelişebilir. Günümüzde ultrasonografinin gebeliğin erken döneminden itibaren yaygın olarak kullanılması ile olguların çoğunda teşhis erken dönemde yapılabilmekte ve bu nedenle de komplet mole ait yukarıda bahsedilen klasik bulguların çoğu saptanamamaktadır (27). Günümüzde olgularda semptom genellikle 6-8. gebelik haftalarında görülen kanamadır ve yüksek hCG düzeyleri ve ultrasonografi bulguları ile teşhise gidilmektedir. Erken dönemde teşhis edilmeyen olgularda gebelik 16.-18. haftalarda düşük ile sonuçlanır. Kanama ile birlikte üzüm tanesine benzer veziküllerin düşürülmesi HM'e özgü bir belirtidir (23,25-27).

2.6. Parsiyel HM'de Klinik Değerlendirme

Parsiyel HM'de komplet HM'de görülen klinik bulgular sıklıkla yoktur. Genellikle hastalarda inkomplet abortus veya missed abortusa ait bulgular saptanır ve teşhis düşük materyalinin histolojik incelenmesi ile konur. Parsiyel mol özellikle fetus varsa ve plasentadaki molar değişiklik minimal ise daha geç semptom verir. Kanama en sık ve genellikle ilk görülen semptomdur (23).

2.7. Hastalığın Doğal Davranışı

Komplet HM'lerin hem lokal invazyon yapma, hem de uzak yayılım potansiyelleri vardır. Molün boşaltılmasından sonra lokal invazyonun %15 ve metastazların ise %4 oranında saptandığı bildirilmiştir (28). Mol hidatidiform boşaltılması sonrası kemoterapiye kesin başlama kriterleri hCG'nin yükselmesi veya plato çizmesi, metastatik hastalığın saptanması ve histolojik olarak koryokarsinom tanısının konmasıdır.

Komplet mol gebelik sonrası persiste hastalık gelişme olasılığı parsiyel mol gebelikten daha fazladır. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda, komplet molden sonra persiste hastalık gelişme riski %10-45, parsiyel molden sonra persiste hastalık gelişme riski ise %0-12 olarak verilmektedir (9,23,29-32).

Koryokarsinom herhangi bir gebelik sonucunda gelişebilir. En sık HM sonrası meydana gelir ve tüm komplet molar gebeliklerin %2-3'ünde koryokarsinom oluşur. Parsiyel mol sonrası gelişen az sayıda koryokarsinom bildirilmiştir. Koryokarsinom olgularının yaklaşık %50'si komplet molar gebelik sonrası, %25'i term gebeliği takiben ve %25'i ise abortus ve tubal ektopik gebelik sonrası gelişir. Koryokarsinomlarda metastazlar genellikle hastalığın erken dönemlerinde oluşmaktadır. Uterustaki primer lezyonda tümör hücreleri myometrial venöz sisteme katılarak parametrium, adnekslere ve vajene metastaz geliştirmektedir. Sistemik dolaşıma geçen tümör hücreleri ise en sık akciğere metastaz yapmaktadır (17-22).

2.8. HM'de Yaklaşım

Molar gebelik tanısı almış bir hastaya yaklaşımda eylemin başlayıp başlamadığı uterus büyüklüğü, hastanın yaşı, paritesi ve çocuk isteği göz önüne alınmaktadır. Eğer molar dokunun bir kısmı atıldıktan sonra hasta başvuruyorsa, uterus küçülmüş ve kontrakte ise keskin küretaj ile uterin kavite kürete edilmektedir. Eğer uterus büyükse

ve kontrakte değilse uterin kavite vakum aspirasyon ile boşaltıldıktan sonra keskin küretaj ile tam olarak molar dokudan temizlenmelidir.

İntakt molar gebelikte prensip, molün hastanın genel durumu düzelir düzelmez boşaltılmasıdır. Molar gebeliğe bağlı hipertansiyon, hipertiroidi, anemi, kronik veya akut kan kayıpları, erişkin respiratuar distres ve dehidratasyon hemodinamik dengeyi bozmuş olabilecektir. Böyle bir hastada gerekli önlemler alınmadan molar gebeliğin boşaltılması girişimi ciddi morbidite, hatta mortaliteye neden olacaktır. Günümüzde molar gebeliğin boşaltılması için tercih edilen yöntem suction küretajdır. Mol boşaltılmadan önce iki ünite kan hazır olmalıdır. Molün boşaltılması ameliyathane şartlarında ve genel anestezi ile yapılmalıdır.

Molün suction küretaj ile boşaltılmasından sonra uterin kavite keskin küret ile kontrol edilmeli ve kalan molar doku uzaklaştırılmalıdır. Keskin küretaj ile elde edilen materyalin histopatolojik olarak ayrı değerlendirilmesi invaziv mol veya koryokarsinom tanısının konmasını sağlayacaktır.

Molar gebeliğin boşaltılması esnasında damla şeklinde intravenöz oksitosin kullanılmaktadır. Böylece uterus daha etkin kontrakte olabilmekte ve kan kaybı azalmaktadır. Buna karşılık molün boşaltılması esnasında oksitoksik ajanların kullanılması ile aşırı uterin kontraksiyonlar oluşacağı, bunun ise trofoblast embolizasyonuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Eğer aşırı kanama varsa ve uterus kontrakte olmuyorsa işlem esnasında oksitosin ve işlem sonrası da ergot preparatlarının kullanımı kaçınılmazdır (23,25-28,33).

2.8.1. Histerektomi

Eğer ailenin başka çocuk isteği yoksa histerektomi etkin bir tedavi olarak önerilmektedir. Histerektomi ile trofoblastik sekel olasılığı azalmaktadır. Histerektomi lokal invazyona bağlı riski ortadan kaldırdığı halde uzak yayılımı önlemede etkin değildir. Cerrahi esnasında overler korunmalıdır. Kırk yaşın üzerinde invaziv ve metastatik hastalık gelişme riski arttığı için histerektomi en uygun tedavi yöntemidir. Histerektomi ayrıca ciddi kanama varlığı veya sepsis durumunda da seçilecek yöntem olmalıdır. Yine mol gebeliğin boşaltılması esnasında tamir edilemeyecek durumdaki uterin rüptür histerektomi gerektirecektir. Molar gebelik nedeniyle histerektomi uygulanmış hastaların da yakın izlenmesi gerekmektedir. Çünkü nadiren histerektomi

sonrası da trofoblastik sekel gelişebilmektedir. Histerektomi esnasında overlerde teka lutein kisti varlığında dahi ooferektomi uygulanmamalıdır (23,25-28).

2.8.2. Boşaltım Sonrası Profilaktik Kemoterapi

Günümüzde hastaların hCG ile izlenebilmeleri nedeniyle profilaktik kemoterapi genellikle uygulanmamaktadır. Profilaktik kemoterapi ile nonmetastatik hastalık olasılığı önemli oranda azalmakta ve metastatik hastalık riski ortadan kalkmaktadır. Diğer bir yaklaşım nonmetastatik ve metastatik hastalık gelişimi yönünden yüksek risk altında olan olgulara tedavinin uygulanmasıdır. Bu yaklaşım özellikle hCG ile izlemin olmadığı veya güvenilir olmadığı durumlarda geçerli olabilir. Yüksek risk kriterleri, yüksek hCG değerleri, aşırı uterin büyüklük, teka lutein kistlerinin varlığı, tekrar eden HM ve yaşın 18'in altında veya 35'in üzerinde olmasıdır (24,25-27).

2.8.3. Boşaltım Sonrası İzlem

Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra genelde kabul edilen izlem süresi 12 aydır. Üç negatif değer elde edilinceye kadar hCG tayini haftada bir yapılmakta daha sonra ayda bir tayin edilmektedir. Pelvik muayene ile molün boşaltılmasından sonra 3 ay süre ile 2 haftada bir, ondan sonraki dönemde ayda bir kez uterin involusyon değerlendirilmelidir. Uterusun subinvolusyonu ve buna eşlik eden anormal uterin kanama persistan hastalık yönünden uyarıcı olmalıdır. Klinik ve fizik muayene bulguları akciğer tutulumunu düşündürüyor ise akciğer grafisi veya tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır (25-28).

2.8.4. Boşaltım Sonrası Kontrasepsiyon

Hastalara negatif hCG değerleri elde edildikten sonra 12 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Potansiyel uterin perforasyon riski ve anormal kanama olasılığı nedeniyle intrauterin araçlar uygulanmamalıdır. Hasta eğer cerrahi sterilizasyon istemiyorsa tercih oral kontraseptifler olmalıdır. Oral kontraseptiflerle aynı zamanda hCG ile krosreaksiyon yapabilen LH'nin baskılanması da sağlanmaktadır. Oral kontraseptiflerin hCG değerleri normale döndükten sonra başlanması gerektiğini ileri sürenler vardır. Oral kontraseptifleri kullananlarda postmolar hastalık riskinin artmadığı hatta bu riskin azaldığı bildirilmiştir (34,35).

2.9.GTH'larda Sınıflama ve Evrelendirme

Günümüzde trofoblastik hastalıklarda histolojik kriterlerin prognozu tayin edip edemeyeceği tartışması devam etmektedir. Genel olarak kabul gören görüş histolojik kriterlerin prognoz tayininde yetersiz kaldığı şeklindedir. Ayrıca her olguda histolojik tanının mevcut olmaması tedaviyi histolojik kriterlere göre planlamayı engellemektedir. GTH'da yaklaşımı planlamada çok sayıda evreleme ve skoreleme sistemi önerilmiştir (36). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik sınıflaması Tablo 1'de (37) verilmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Histolojik Sınıflama Sistemi

1. HM Komplet, Parsiyel
2. İnvaziv HM
3. Koryokarsinom
4. PYBGTT
5. Trofoblastik tümör (diğer)
 - Abartılmış plasental yerleşim bölgesi
 - Plasental yerleşim bölgesi nodülü veya plağı
6. Sınıflanamayan trofoblastik lezyonlar

Bazı merkezler tarafından kullanılan 'National Institute of Health (NIH)'in klasifikasyonunda klinik ve laboratuvar bulgulara göre trofoblastik hastalıklar metastatik ve nonmetastatik olmak üzere iki büyük gruba ayrılarak incelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Klinik (NIH) Sınıflaması

I.Benign GTH	II.Malign GTH
A.Komplet HM B.Parsiyel HM	A. Nonmetastatik GTH B. Metastatik GTH

1. iyi prognoz, düşük risk (herhangi bir risk faktörü yok)
2. Kötü prognoz, yüksek risk (herhangi bir risk faktörü var)
 - a. Süre >4 ay
 - b. Tedavi öncesi hCG serum düzeyi >40.000 mIU/ml
 - c. Beyin veya karaciğer metastazı
 - d. Term gebeliğin ardından GTH
 - e. Başarısız tedavi sonrası GTH

Histolojik sınıflama sistemine ek olarak DSÖ, prognostik faktörlere göre skoreleme sistemi oluşturmuştur (38) (Tablo 3). Bu sistemin özelliği prognostik dokuz faktörün değerlendirilmede esas alınmasıdır. Ancak skorlamada çok sayıda parametrenin kullanılması dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

Tablo 3. DSÖ Skorlama Sistemi

Prognostik faktörler	Skor			
	0	1	2	4
Yaş	<39	>39	-	-
Önceki gebelik	HM	Düşük	Term	-
Son gebelikten sonra geçen süre (ay)	4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hCG (log)	<3	<4	<5	>5
ABO grupları (hasta x eş)	-	OxA,AxO	B, AB	-
En büyük tümör (cm)	-	3-5	>5	-
Metastaz yeri	-	Dalak,böbrek	Karaciğer.GİS	Beyin
Metastaz sayısı	-	1-4	4-8	>8
Önceden başarısız kemoterapi	-	-	Tek ajan	>1 ajan

<5 puan düşük risk, 5-7 puan orta risk, >7 puan yüksek risk

GTH'lar için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun önerdiği evreleme sisteminde hastalığın anatomik lokalizasyonu esas alınmış, ayrıca iki risk faktörü değerlendirmeye eklenmiştir (38) (Tablo 4). FIGO'nun önerdiği bu sistem, değerlendirmeye risk faktörlerinin eklenmesi ile daha yaygın kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde genel olarak kabul edilebilecek değerlendirme ve evreleme sistem arayışı devam etmektedir.

Tablo 4. Yeni FIGO Evrelendirmesi

Evre I	Hastalık uterus sınırlı
1	Evre Ia: risk faktörü yok Evre Ib: bir risk faktörü var Evre Ic: iki risk faktörü var
Evre II	Tümör uterus dışında ancak genital organlarda sınırlı (adneks, vajen, geniş bağ)
II	Evre IIa: risk faktörü yok Evre IIb: bir risk faktörü var Evre IIc: iki risk faktörü var
Evre III	Tümör akciğerlerde; genital organ metastazı var veya yok
III	Evre IIIa: risk faktörü yok Evre IIIb: bir risk faktörü var Evre IIIc: iki risk faktörü var
Evre IV	Tümör diğer tüm metastaz sahalarında
IV	Evre IVa: risk faktörü yok Evre IVb: bir risk faktörü var Evre IVc: iki risk faktörü var

Risk faktörleri:

1. idrar hCG > 100.000 miÜ/ml veya kanda hCG >40.000 miÜ/ml
2. Önceki gebeliğin terminasyonundan itibaren geçen süre >6 ay. Ayrıca aşağıdaki risk faktörlerinin varlığı da araştırılmalı ve bildirilmelidir.
 - a. GTH için daha önceden uygulanmış kemoterapi
 - b. PYBGTT (ayrı olarak bildirilmelidir)
 - c. Hastalığın histolojik verifikasyonu gerekli değildir.

DSÖ'nün skor sistemini daha basit hale getirecek, örneğin kan gruplarının skorlama sisteminden çıkarılması gibi arayışlar devam etmektedir. Diğer bir yaklaşım ise DSÖ'nün skorlama sistemi ile FIGO'nun evreleme sisteminin birlikte kullanılmasıdır (39). Bu yaklaşımda amaç ortak bir sistem kullanarak tedavinin etkinliğini ortaya koymak ve değişik yaklaşımlara ait sonuçları karşılaştırabilmektir. Yeni skorlama evreleme sisteminde FIGO Evre I, II, III, IV olarak kalmakta, FIGO a, b, c risk faktörlerinin yerine DSÖ skor sistemi kullanılmakta, evreleme / skorlama sadece GTN / GTT için geçerli olmakta, komplet ve parsiyel mol, mol insidansını belirlemek amacıyla GTN'den ayrı olarak rapor edilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Önerilen FIGO/DSÖ Evreleme/Skorlama sistemi

Evre I	Hastalık uterus sınırlı			
Evre II	Hastalık uterus dışında fakat genital yapılarda sınırlı			
Evre III	Genital sistem tutulumu olsun veya olmasın akciğer tutulumu			
Evre IV	Diğer metastaz bölgeleri			
Skor Sistemi				
	0	1	2	4
Yaş	<=39	>39	-	-
Önceki gebelik	HM	Düşük	Term	-
Son gebelikten sonra geçen süre (ay)	<4	4-6	7-12	>12
Tedavi öncesi hCG (log)	<3	3-4	4-5	>5
Uterus dahil, en büyük tümör (cm)	3-4	5	-	-
Metastaz yeri	-	Dalak, böbrek	GİS	Beyin, karaciğer
Metastaz sayısı	-	1-4	4-8	>8
Önceden başarısız kemoterapi	-	-	Tek ajan	>1 ajan

Bu yeni yaklaşımda, akciğer metastazında sadece X-ray ile saptanan metastazlar sayıma dahil edilecek ancak olanağı olan merkezler akciğer değerlendirmesinde

tomografiden yararlanabilecektir. Karaciğer metastazları CT veya US ile teşhis edilebilir. Beyin metastazları CT veya MRI ile teşhis edilebilir. PYBGTT ayrı olarak rapor edilmektedir. Bu yeni sistemde karaciğer metastazının risk faktörü dört olmaktadır ve ABO kan grupları sistemden çıkarılmaktadır. FIGO risk grupları kullanılmamakta, DSÖ düşük risk olarak 0-6 ve yüksek risk olarak 7 ve üzeri olarak belirlenmekte ve orta risk grubu kalkmaktadır. HM sonrası GTN veya GTT tanısı koyma kriterleri için öneriler, plato süresinin üç hafta süresince dört ölçümde (1, 7, 14, 21. günler) hCG yükselmesinin, iki hafta boyunca üç ölçümde ve hCG yüksekliğinin, altıncı ayda değerlendirilmesi önerilmiş ancak platonun ve yüksek hCG düzeylerinin kullanım kriterleri merkezlerin kararına bırakılmıştır.

2.10.Malign GTH'larda Tedavi

Malign gestasyonel trofoblastik hastalıklar HM, term gebelik, düşük veya dış gebelik sonrası gelişmektedir. Tedavinin planlanmasında en önemli kriter hCG düzeyinin takip edilmesidir. HM sonrası kemoterapi başlama kriterlerinden biri histolojik olarak koryokarsinom tanısının konmasıdır. Diğer kemoterapiye başlama kriterleri ise hCG izlem sonuçlarına göre belirlenmektedir. Birinci kriter hCG değerinin yükselmesi, ikinci kriter bir ile dört hafta dilimi boyunca hCG değerlerinin plato çizmesi yani hCG değerlerindeki değişimlerin %10 oranının altında kalması, üçüncü kriter belli bir zaman dilimi sonunda hCG değerinin hala pozitif olmasıdır ancak süre bazı merkezlere göre 6-8 hafta kabul edilirken bazı merkezler tarafından altı ay olarak belirlenmiştir. Dördüncü kriter ise belli bir zaman dilimi sonrasında hCG düzeyinin yüksek olarak saptanmasıdır. Bazı merkezler altı-sekiz hafta sonunda bu yüksek değeri 20.000 mİÜ/ml, bazı merkezler ise 200.000 mİÜ/ml olarak belirlemişlerdir (27,38).

Molar olmayan gebeliklerde ise spontan düşük, elektif olarak gebeliğin terminasyonu veya term gebelik sonrası 3 ile 6 hafta geçtiği halde hCG düzeyi hala yüksek ise koryokarsinom şüphesi vardır. Hastalığın yaygınlığının, mümkünse histopatolojisinin belirlenmesi için tam bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu değerlendirmede anamnez alınması ve fizik muayene yapılması, karaciğer, renal ve tiroid fonksiyonlarının ve kan tablosunun tayin edilmesi gerekir. Uterin trofoblastik hastalığın varlığı pelvik muayene, küretaj, pelvik ultrason ve pelvik MRI ile ortaya konmalıdır. Metastazlar ise akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer sintigrafisi, batin ultrasonografisi, beyin tomografisi, beyin omurilik sıvısında hCG

taini ve bazı olgularda abdominal ve pelvik organların selektif anjiografisi ile ortaya konabilir. Son çalışmalarda CT'nin, karaciğer ve akciğer metastazlarının erken teşhisinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu tetkikler sonucunda uterus dışında hastalık saptanmayan olgular nonmetastatik hastalık olarak sınıflandırılırlar (18,40).

Klinik sınıflamaya göre nonmetastatik ve iyi prognozlu metastatik gestasyonel hastalıklarda, DSÖ skorlama sistemine göre düşük risk grubuna ve FIGO'ya göre Evre I ve düşük riskli Evre II-III olgularında tedavi tek ajan kemoterapi, kemoterapi ile birlikte histerektomi ve bazı seçilmiş olgularda kemoterapinin intraarterial infüzyon olarak verilmesi şeklinde üç grupta toplanabilir. Bu tedavilerden ilki ve muhakkak uygulanması gerekeni kemoterapidir. Tedavide diğer bir yaklaşım kemoterapiye ilave olarak histerektomi uygulanmasıdır. Histerektomi ailesini tamamlamış ve çocuk isteği olmayan hastalarda, hastalık sadece uterusu sınırlı iken uygulandığında %100 remisyona sağlamaktadır. Kemoterapi ve histerektominin birlikte uygulanması aynı zamanda hastanede kalış süresini kısaltmakta ve verilen kemoterapi kür sayısını da düşürmektedir. Histerektominin diğer bir uygulama alanı kemoterapiye cevap vermeyen olgularda uterus dışındaki hastalığın kontrol altına alındığı olgulardır. Bu tür uygulamaya geç histerektomi uygulaması adı verilmektedir. Gerek kemoterapi ile birlikte gerekse geç dönemde yapılan histerektomi kemoterapi baskısı altında yapılmaktadır. Bu uygulama ile herhangi bir morbidite artışına neden olmadan tümör embolizasyonu önlenmektedir (23,40-44).

Klinik sınıflamaya göre yüksek riskli metastatik GTH'larda, DSÖ skorlama sistemine göre orta ve yüksek risk grubuna ve FIGO'ya göre yüksek riskli evre II-III ve evre IV olgularında temel tedavi kemoterapidir ve multiajan kemoterapi şeklinde uygulanmaktadır (23,42,45). Kemoterapiye ilave olarak beyin ve karaciğer metastazlarının tedavisinde radyoterapi yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Beyin metastazlarında beyin ışınlanması, kemoterapi ile başlamak üzere 10 günde total 2000-3000 rad verilerek uygulanmaktadır. Beyin metastazı olan olgularda beyin ödeminin önlenmesine yönelik hastanın hayatını kurtarmak amacı ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle kraniyotomi ve yüksek doz kortikosteroid uygulanmaktadır. Karaciğer metastazı olan olgularda da, kombine kemoterapi ile birlikte 10 günde verilmek üzere total 2000 rad radyoterapi uygulanabilmektedir. Bu

doz tümörü öldürücü dozun altındadır. Daha yüksek dozlara çıkılmamasının nedeni, karaciğer toleransının olmamasıdır (17,41).

Malign GTH'larda tedavi hCG düzeyleri esas alınarak planlanır. HCG düzeyi normal değerlere düştüğünde ve birer hafta aralarla bakılan dört hCG düzeyi normal sınırlarda bulunduğu remisyona tanısı konur. Bu tanı konduktan sonra 1 veya 2 kür daha ilave kemoterapi uygulanır. Remisyona sağlandıktan sonraki takipte ise 12 ay süre ile ayda bir hCG düzeyine bakılır. Yine bir yıllık takip döneminde üçer aylık aralarla fizik muayene ve pelvik muayene yapılır, akciğer grafisi çekilir ve hematopoetik değerler kontrol edilir. Kemoterapi uygulandıktan sonra remisyona sağlanan olgularda bir yıl süre etkin kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Bu amaçla önerilen kontrasepsiyon oral kontraseptiflerin kullanılmasıdır.

2.10.1. Kemoterapi Protokolleri

Günümüzde uygulanan kemoterapi genellikle iki grupta toplanmaktadır. Birinci grup tek ajan kemoterapisidir. Tek ajan kemoterapisinde yaygın kullanım alanı bulan iki ilaç metotraksat ve aktinomisin D'dir. Bu iki ajanın tedavi etkinliği birbirine yakın bulunmuştur. Bu ajanlarla ilgili klinik deneyimler arttıktan sonra yapılan çalışmalarda, kür oranları arttırıcı yeni tedavi teknikleri, toksisiteyi azaltma yolları ve hastanede kalış süresini kısaltma gibi konular ağırlık kazanmıştır. Tek ajan kemoterapisi ile ilgili uygulamalar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Tek Ajan Kemoterapisi

1	Metotraksat	20-25 mg İM, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, her 7-10 günde bir tekrar edilir
2	Aktinomisin- D	10-12 mg/kg IV 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, her 7-10 günde bir tekrar edilir.
3	Metotraksat kurtarma protokolü Metotraksat (Berkowich)	1 mg/kg İM 1., 3, 5. ve 7. günler Folinik asit 0.1 mg/kg İM 2., 4., 6. ve 8. günler Her 7-10 günde bir tekrar edilir.
4	Metotraksat	30-50 mg/m ² İM haftada bir

FIGO Evre I HM saptanan, üretkenliğin korunulmasının istendiği 414 olguda, tek ajan metotraksat veya aktinomisin D kullanılmış ve olguların %93'ünde tam remisyona sağlanmıştır. Resistans gelişen %7 olguda ise kombine kemoterapi veya cerrahi ile

remisyon elde edilmiştir. Bu çalışmada üretkenliğin korunulmasının düşünülmediği olgularda histerektomi ile birlikte adjuvan tek ajan kemoterapi verilmiştir (45). Klinik sınıflamaya göre nonmetastatik 337 olgunun tümünde kür elde edilmiştir. Tek ajan olarak metotraksat ile, tedaviye direnç gelişen olguların %8.7'sinde aktinomisin D ile, %1.2 olguda kombine kemoterapi ile kontrol sağlanmış ve olguların %0.8'sinde remisyon için histerektomi gereği olmuştur (46). DSÖ'ne göre düşük riskli grupta metotraksat ve folinik asitin birlikte kullanımı ve olguların %25'inde alternatif tedavi yaklaşımları ile olguların tümüne yakın kısmında tedavi elde edilmiştir (47). Düşük riskli 247 olguda metotraksat, etoposid, aktinomisin D ve metotraksat + folik asit tedavilerinin etkinliği ve toksik etkileri karşılaştırılmıştır. Primer etkinliğin en yüksek olduğu buna karşılık toksik etkilerin en düşük olduğu medikasyonların etoposid ve aktinomisin D ile olduğu saptanmıştır (48).

Tek ajana direnç gelişen FIGO evre II-III düşük riskli olgularda MAC veya EMA/CO ile tam remisyon sağlanmıştır (49). Başka bir çalışmada orta riskli veya nonmetastatik koryokarsinom grubuna tek ajan tedaviye direnç gelişenlere uygulanan Etoposid + Methotraksat + Aktinomisin D (EMA) kombinasyonu ile %95'inde remisyon sağlanmıştır (50).

Kombine tedavi amacıyla çok sayıda değişik protokoller denenmiş, etkinlik ve toksik etkiler değerlendirilerek sınırlı sayıda uygulama güncelliğini koruyabilmiştir (38,39). Kombine kemoterapi olarak uzun yıllar kullanılmış olan tedavi MAC (Tablo 7) protokolüdür. Üçlü kemoterapide klorambusil yerine siklofosfamid de kullanılmakta ve tedavi etkinliği değişmemektedir. Evre IV olgularda MAC tedavisi ve bazı olgularda selektif radyoterapi veya cerrahi uygulanması ile %80 remisyon sağlanmıştır (51).

Tablo 7. MAC Kemoterapi Protokolü

Metotraksat	0.3 mg/kg (12-15 mg) intramüsküler
Aktinomisin D	8-19 mg/kg (0.35-0.50 mg) intravenöz
Klorambusil veya	0.2 mg/kg (8-10 mg) oral
Klorambusil yerine Siklofosfamid	3-5 mg/kg (200-250 mg) intravenöz

Üçlü kemoterapi sonrasında da bazı hastaların hala tedavi edilmemiş olması yeni tedavi protokollerinin denenmesine neden olmuştur. Günümüzde yüksek riskli metastatik grupta genellikle uygulanan birinci seçenek kemoterapi EMA-CO'dur.

Tablo 9'de gösterilen bu tedavi protokolü ile daha önce uygulanan kemoterapiye direnç gösteren olgularda kalıcı remisyon elde edilebilmiştir. Yüksek riskli GTN'lerde EMA/CO tedavisi ile %71 primer remisyon sağlanırken, %20 olguda remisyonu sağlamak için sisplatin içeren tedaviler gerekmiştir. Bu seride %9 olguda ölüm gelişmiştir (52).

İlk seçenek olarak çoklu kombinasyonların uygulandığı bazı olgularda bu tedaviye direnç geliştiğinde ikinci çoklu seçenek tedavi olarak da çeşitli uygulamalar gündemdedir. Genellikle etkinlikleri nedeniyle sisplatin veya etoposid ya da ikisini birden içeren kombinasyonlar tedavide kullanılmaktadır. EMA/CO protokolüne direnç gelişen 47 olguda sisplatin içeren kombinasyonlar ve bazı olgularda cerrahinin eklenmesi ile %70 remisyon elde edilmiştir (57). Yine aynı merkezden EMA/CO'ya direnç gelişen olgularda EP/EMA protokolü (Tablo 8) uygulanmış ve %86 yaşam elde edildiği ve EP/EMA protokolünün EMA/CO'ya göre daha toksik olduğu bildirilmiştir (53).

Tablo 8. EP-EMA protokolü

EP	Etoposid 150 mg/m ² 200 ml salin içinde 30 dakikada
	Sisplatin 75 mg/m ²
EMA	Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe
	Etoposid 100 mg/m ² 200 ml şalin içinde 30 dakikada
	Metotraksat 300 mg/m ² 12 saatte infüzyon
	Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlamak üzere her 12 saate bir olmak üzere 4 kez

EP ve EMA birer hafta ara ile birbirini izleyen uygulamalar şeklinde verilir. Serolojik remisyon sağlandıktan sonra tedaviye 6-8 hafta daha devam edilir.

2.10.2. Türkiye'de Diğer Tedavi Yaklaşımları

Türkiye'de yapılan anket çalışmasında merkezlerin %60'ının klinik, %12'sinin DSÖ klasifikasyon kullandığı saptanmıştır. Tek başına FIGO evreleme sistemini kullanan klinik yoktur. Tek ajan olarak en sık kullanılan kemoterapötik ajan metotraksattır. Multiajan olarak en sık kullanılan tedavi ise MAC protokolüdür ve bunu EMA-CO protokolü izlemektedir (54). Alıcı ve arkadaşları (55), DSÖ skor sistemini kullandıkları bir çalışmada, nonmetastatik düşük riskli hastalara metotraksat ve folinik asit, metastatik hastalığı olan olgulara ise EMA-CO (Tablo 9) tedavisi uygulayarak düşük riskli tüm olgularda tam cevap alırken, yüksek riskli grupta 9/13 (%69) olguda tam cevap, 4 (%31) olguda kısmi cevap sağlamışlardır. Yalçın ve arkadaşları (56),

yaptıkları başka bir çalışmada mol gebelik sonrası malign potansiyeli belirlemede uterin arter dopplerinin önemini vurgulamışlardır. Bu çalışmada serum hCG logaritmik değeri ile uterin arter S/D, PI, RI arasında ilişki saptanmış ve kemoterapi gereken olgularda doppler indeksleri spontan regresyon gösterenlere göre önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. EMA-CO protokolü

1.Kür EMA	
1.Gün	Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe
	Etoposid 100 mg/ m ² 200 ml salin içinde 30 dakikada
	Metotraksat 100mg/ m ² intravenöz
2.Gün	Aktinomisin-D 0.5 mg intravenöz puşe Etoposid 100 mg/m ² 200 ml şalin içinde 30 dakikada Folinik asit 15 mg oral veya intramüsküler metotraksat başlamasından 24 saat sonra başlamak üzere her 12 saate bir olmak üzere 4 kez. 2. küre başlamadan önce ilaçsız 5 gün ara.
2.Kür CO	
1.Gün	Vinkristin (Oncovin) 1mg/m ² intravenöz puşe (maksimum 2 mg)
	Siklofosamid 600 mg/m ² 20 dakika süre içinde infüzyon
	Bunu takip eden 6 gün ilaçsız dönem Mukosit gelişirse iyileşinceye kadar tedaviye ara verilir. Beyaz küre sayısı 1500/mm ³ , trombosit sayısı 50.000/mm ³ 'ün altına düşmedikçe tedavi araları uzatılmaz.

2.11.GTH Sonrası Gebelikler

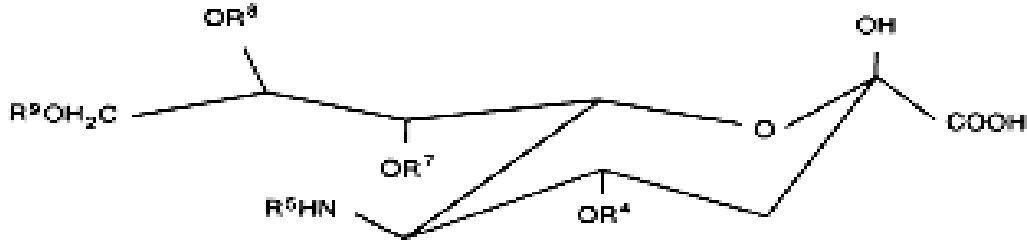
HM sonrası üreme fonksiyonu incelendiğinde infertilite olasılığının artmadığı saptanmıştır. HM sonrası gebeliklerde ayrıca düşük oranları, prematür doğum oranları, sezaryen oranları ve fetal anomali oranının normal popülasyonla aynı olduğu saptanmıştır. GTN sonrası kemoterapi uygulanan olgularda da obstetrik komplikasyonların artmadığı saptanmıştır. Kemoterapötik ajanların teratojenik ve mutajenik özellikleri bilinmesine rağmen GTN nedeniyle kemoterapi uygulanan olgular daha sonra gebe kaldıklarında fetal anomali riskinin artmadığı rapor edilmiştir (57-59).

2.12. Sialik Asitin Yapısı

Sialik asit (SA) nöraminik asitten köken alan bileşiklerin genel adıdır. Dokuz karbonlu piranoz halkası, 2-ketoasit amino şeker, 5-amino-3, 5 dideoksi-D-glisero-D-galakto-2-nonulopiranoz-1-onik asitten oluşur. Biyolojik sistemlerin fonksiyonlarında temel bir rol oynarlar (1).

SA'ler genellikle kompleks karbonhidratların non-redüktan uçlarında yer alırlar. Serbest SA'ler organizmalarda çok nadirdirler. SA'ler glikoprotein ve glikolipid oligosakkarit yan zincirlerinin terminal pozisyonlarında ve çok değişken sializasyon paternlerinde bulunurlar. SA'ler serbest formda, protein veya lipidlere bağlı oligosakkaritlerin terminal ucunda bulunabilirler (gangliozidler). İnsanda plazmada SA'ın büyük kısmı orosomukoid, α_1 -antitripsin, haptoglobin, seruloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferinde bulunur (60,61).

SA'lerin günümüzde canlı materyalde 36 çeşit doğal türevi tanımlanmıştır. (62). Bunların çoğu C-4, C-7, C-8'in O-asetilasyonu ve/veya C-9 hidroksil hidroksil fonksiyonu veya C-2 ve C-3 arasında çifte bağ oluşması ile oluşur. İnsanlarda en baskın SA türevi N-asetilnöraminik asittir (62) (Şekil 1).



Şekil 1. Sialik asitlerin temel yapısı (N-asetil nöraminik asitte R^5 'te Asetil, R^4 , R^7 , R^8 ve R^9 'da ise H vardır)

Sialik asit genellikle dış ve iç lizozomal membranlarda karbonhidrat ana ve yan zincirlerinin terminal pozisyonunda ve C-2-OH yapısıyla bir sonraki sakkaritin (genellikle galaktoz, N-asetilgalaktozamin ve SA'ın kendisidir) C-3, C-4 veya C-6 kısmına bağlanır. Bu nedenle SA'ler hücreyle temasa giren biyokimyasal bileşikler veya diğer hücrelerin karşılaştığı ilk moleküllerdir. SA'ın bu özelliği ve fizyolojik pH'ta negatif yüklü olması organizmada SA'ın fonksiyonları ile direkt ilişkilidir. SA ile ilişkilendirilmiş fonksiyonlar:

(a) Glikoprotein ve hücre membranlarının yapısının stabilizasyonu - ki bu birbirini iten negatif yüklü dış membran glikoproteinlerinin SA birimlerine bağlıdır,

(b) Hücre-hücre arası etkileşim ve birbirini tanımasında yardımcı, ayrıca doku ve vücut sıvılarında kimyasal ulak olarak,

(c) Transmembran transport mekanizmalarında etki,

(d) Membran reseptör moleküllerinin fonksiyonunu ligandlar, antikolarlar, enzimler, mikroplar vb. için bağlanma bölgeleri oluşturarak veya bunları bloke ederek etkilemeleri,

(e) Kan dolaşımındaki glikoproteinlerin fonksiyon ve stabilitesini etkilemeleri,

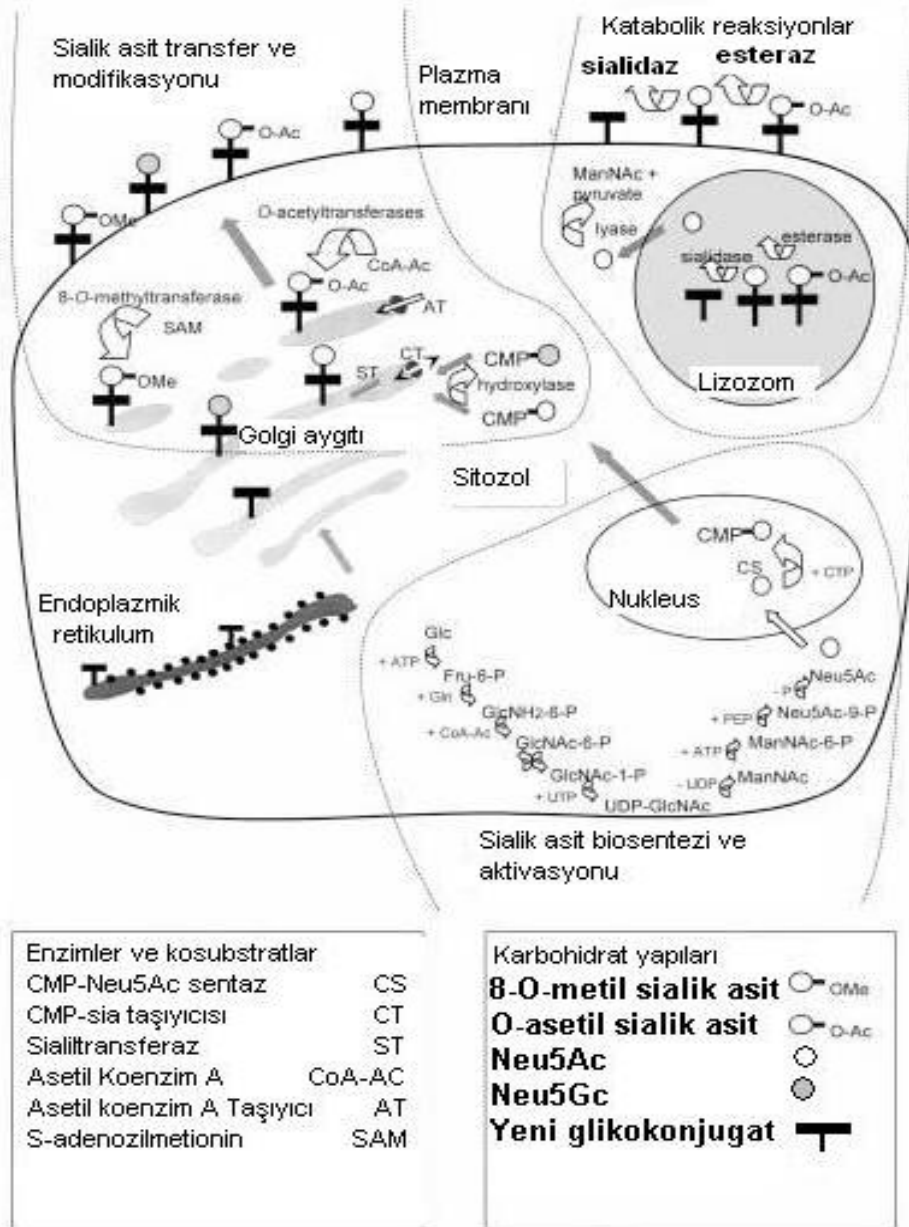
(f) Glomerüllerin bazal membranlarının permeabilitesini düzenlemeleridir (62).

2.13. Sialik Asit Metabolizması

Sialik asit pirüvik asit ve N-asetil-D-mannozamin'den N-asetilnöraminik asit aldolazın katalitik aktivitesi ile sentezlenir. Sialik asitin polisakkaritler, glikoproteinler veya glikolipidlere transferi sialiltransferaz ile sağlanır (63). Sialiltransferazlar aynı zamanda nükleotide bağlı sialik asidin glikokonjugatlara transferini sağlar. Esterazlar sialik asitlerdeki O-asetil grubunu hidrolize ederler. Sialidazlar ise iki tiptedir. İlki makromoleküllerin içindeki sialik asit rezidülerini hidrolize eder. Diğeri ise glikoproteinleri, gangliozidleri, oligosakkaritleri ve polisakkaritlerin terminal sialik asit bağlarına saldırarak desializasyona neden olur. Sialik asit biosentezi, aktivasyonu, transferi, modifikasyonu ve katabolizması ile bunların hücre içindeki lokalizasyonları şekil 2'de özetlenmiştir (64).

2.14. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler

Serum ve plazma: Serumdaki SA'in %80'i N-asetil nöraminik asit, %20'si N-asetil-9-O-L-laktıl nöraminik asit şeklindedir ve az miktarda da N-asetil-9-O-asetilnöraminik asit de mevcuttur (65,66). Serum ve plazmadaki total SA seviyesi 1.58-2.22 mmol/l (0.52-0.73 g/l serbest ve bağlı total SA), serbest SA seviyesi 0.5-3 µmol/l ve lipide bağlı form 10-50 µmol/l'dir (1). Serumdaki SA'in çoğu glikoproteinlere bağlıdır (yaklaşık 2 mmol/l). SA bu molekülleri değişken derecelerde asidik yapar ve bu da elektroforetik mikroheterojeniteye neden olur. İnsanda glikoproteinlerde SA'in oranı genellikle %3 ve %7 arasında değişir. Serum ve plazma SA konsantrasyonları arasında gerçek bir farklılık yoktur (1).



Şekil 2. Sialik asit metabolizması

Bazı raporlarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarında hafif bir artış görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak yaşlı bireylerde subklinik hastalıkların daha sık görülmesi olarak düşünülebilir ama bunun etkisi nispeten azdır (67-69). Yapılan başka bir çalışmada japon popülasyonunda amerikan popülasyonuna oranla SA seviyeleri daha düşük bulunmuştur (70). Bu durum uluslararası ateroskleroz ve diğer hastalıkların prevalansındaki farklılıkların bir yansıması olabilir.

Gebelikte SA konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (71). Güncel bir çalışmada pre-, peri- ve post menopozal kadınlarda SA seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır. SA seviyeleri menopoza bağlı değişim göstermemektedir (69).

Genç erkek sigara içicilerinde serum total SA seviyeleri yaşlı erkeklerinki ile aynı düzeyde saptanmıştır. Fakat sigara içilerindeki bu durum kadınlarda gösterilememiştir. Sigara içicisi olmayanlarda serum SA seviyelerinde cinsiyetle ilgili bir farklılık gözlenmemektedir (1).

İdrar: İdrarda 24 saatlik örneklerde serbest, bağlı ve total SA düzeylerinde yaşa bağlı bir artış gözlenmiştir (1). Çeşitli hastalıklar ve gebelik sialiloligosakkaritlerin seviyesi ve çeşitliliğinde artış ile karakterizedir. Salla hastalığı, SA için defektif lizozomal membran transport sisteminin olduğu ve idrarda serbest SA seviyesinin normalin 5 ile 10 katına çıktığı bir durumdur. Sialüri ise nadir görülen, aşırı SA sentezi sonucu serbest SA seviyelerinin 70 ile 200 katına çıktığı bir klinik tablodur (1).

Sialidozis, glikoproteinlerdeki terminal SA'yi ayıran lizozomal sialidazdaki genetik anomaliler sonucunda ortaya çıkan ve yüksek SA seviyeleri ile seyreden bir hastalıktır (72).

Plazmadan köken alan pek çok SA içeren glikoprotein idrarda bulunmaktadır. Proteinürisi olan hastalarda bunların seviyesinde artış gözlenebilir. Böbrek yapılarından köken alan glikoproteinler idrarda da bulunabilir. Tübüllerden köken alan nöraminik asit içeren Tamm-Horsfall proteini buna bir örnektir (73).

Anne sütü: Anne sütünde nöraminik asit temel olarak serbest $\alpha_2, 3$ ve $\alpha_2, 6$ bağlı sialiloligosakkaritler şeklinde bulunur ve glikoproteinlere bağlıdır (kazein, laktoferrin, M1-glikoproteinleri) (74). Anne sütü iyi bir sialik asit kaynağıdır ve anne sütüyle beslenen bebeklerin mama ile beslenen bebeklere göre daha az enfeksiyon geçirmelerinin nedenlerinden biri de budur (75).

Mukoza, epitel ve sekresyonlar: Pek çok epitel yapıda ve salgıda SA mevcuttur. Tükrük bezleri, mide, kolon, serviks, safra kesesi salgıları, mekonyum, kıkırdak doku, bazal membran, sinovyal sıvı, sperm ve terde varlığı ve kompozisyonu gösterilmiştir. Mide içeriğinin SA muhtevisinin yaşla azaldığı gösterilmiştir (1).

Sinir sistemi: Merkezi sinir sisteminde gangliozidlerdeki glikolipid yapısına bağlı olarak bulunur.

2.15. Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri

Kanserlerde sialik asit konsantrasyonu: İleri evre ovaryan tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, rektal, kolon ve bronkojenik kanserlerde, malign plevral efüzyonda, oral kanserde, melanomda, mide, meme, safra kesesi kanserinde, tiroid kanserinde, Hodgkin hastalığında, sarkomda ve endometriyal kanserde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (1). Bu artışla tümör yükü (örneğin metastaz varlığı vb.) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bazı bulgulara göre SA seviyeleri kanser hastalarında klinik ortaya çıkmadan önce de yüksek seviyededir. Ayrıca birçok çalışmada kanserin başarılı tedavisi sonrasında SA seviyelerinin normale indiği, rezidü tümör varlığındaysa tekrar yükseldiği bildirilmiştir (2). SA seviyeleri diğer belirteçlerle birlikte tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Benign tümörlerde veya hastalık durumlarında SA'da böyle bir artış olmadığı gösterilmekle beraber kanser için ayırıcı olmada SA'nın çok belirleyici olmadığını öne sürmektedirler (3). Bu artışların hepsi nispeten orta düzeydedir ve bu nedenle en azından bugünkü ölçüm metodlarıyla SA belirteçlerinin klinik potansiyeli kısıtlıdır. Kanser için spesifitesi de nispeten düşüktür (1). Tüm bu nedenlerle tek başına SA ölçümü malign bir hastalığın ilk kez tanısında kısıtlı bir yere sahiptir. Bununla beraber SA ölçümü tedavi sırasında, özellikle diğer belirteçler ile kombine edildiğinde, hastalığın progresyonu veya regresyonunu takip etmede kullanılırlar. Klinik olarak kullanışlı olabilmeleri için SA ölçüm metodlarının rafine edilmesi gerekmektedir.

İnflammatuar bozukluklar ve akut faz reaksiyonlarında sialik asit seviyeleri: Akut faz reaktanlarının konsantrasyonu inflammatuar reaksiyonun veya hasarın başlamasından hemen sonra hızla artış gösterir (76). Serum total SA seviyelerinde artış çeşitli inflammatuar hastalıklarda belgelenmiştir. Kronik glomerülonefrit, böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, subakut granülomatöz tiroidit, tip I ve II diabet, sempatetik oftalmit, miyokard enfarktüsü, karotiste ateroskleroz ve alkolizmde artış gözlenmiştir. İnflamasyon sırasında IL-1 makrofajlardan salınarak karaciğerden artmış akut faz proteini salınımına neden olur. Akut faz proteinleri olan α_1 -asit glikoprotein, α_1 -antikimotripsin ve α_2 -makroglobulin SA içerir ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonunda artışla neticelenir. Başka bir çalışmada TNF- α ve IL-6'nın endojen kardiovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokin de SA ile pozitif olarak ilişkisi tanımlanmıştır (77). TNF-

α ve IL-6'nın CRP ve diğerk akut faz proteinlerini regüle ettiği öne sürölmüştür (78). Kansere benzer şekilde inflamatuvar durumlarda da spesifik değildir ve bu da tanısall amaçlı kullanımını kısıtlamaktadır. İnflamatuvar durumların takibi ve monitorizasyonunda ise SA belirteçleri yararlı olabilir.

Kardiyovasköler hastalıklarda sialik asit seviyeleri: Serum TSA konsantrasyonlarının kardiyovasköler mortalite ve serebrovasköler hastalıkta mortaliteyi öngörmeye rolü olduğu gözlenmiştir (1).

Diabet ve sialik asit seviyeleri: Tip II diabetiklerde artış belirgindir. Tip I diabetli genç hastalar için bu ilişkinin olmadığı yönünde bulgular mevcuttur (79). Diabetik hastalarda diabetik nefropatinin kapsamına göre idrarda SA sekresyonunda artış gözlenmiştir (80).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne 07/04/2009 ile 30/11/2009 tarihleri arasında başvuran, gestasyonel trofoblastik hastalık (komplet, parsiyel mol hidatidiform) tanısı almış 34 gebe ile kontrol grubu olan 12. gebelik haftasına kadar olan 38 sağlıklı gebe, 42 gebe olmayan jinekolojik hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanlara hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 19/02/2009'da 02-2009/45 sayı numarası ile onay alındı.

Gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı (komplet, parsiyel mol hidatidiform); maske anestezi altında vakum küretajla örnek alınarak, patoloji bölümünce yapılan incelemeler sonucunda konuldu.

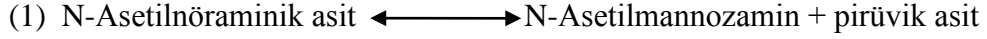
Kontrol grubuna herhangi bir medikal problemi olmayan gebeler ve jinekolojik hastalar dahil edildi. Her iki grubun sosyodemografik, medikal ve laboratuvar bilgileri hasta takip formlarına kaydedildi.

Herhangi bir kronik hastalığı (kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, kollajen doku hastalığı) olanlar, çoğul gebelikler, fetal anomalisi olan gebeler, yakın zamanda enfeksiyon geçirmiş olanlar çalışma dışında tutuldu. Her hastadan serum sialik asit, CRP, sedimentasyon, lökosit seviyesinin değerlendirilmesi için düz tüpe 10 ml kan alındı. Serum sialik asit seviyesi için alınan kanlar 1600 g/dk hızda 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar çalışılincaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

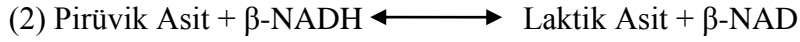
3.2. Serum Sialik Asit Çalışma Prosedürü

Serum serbest SA düzeyleri ticari, enzimatik, fotometrik bir yöntem olan reaktiflerin üreticinin önerilerine uygun şekilde kullanılması ile saptandı (Sialic Acid Quantitation Kit, Sigma-Aldrich Inc, Saint Louis, Missouri, ABD).

Test Prensipleri: İlk basamakta N-Asetilnöraminik asit aldolaz, (1) no'lu geri dönüşümlü reaksiyonu katalize ederek örnekteki serbest NANA'nın N-Asetil mannozamin ve pirüvik asite dönüşümünü sağlar. (Reaksiyon 1)



Pirüvik asit, laktik dehidrogenaz ve beta NADH ile laktik asite indirgenir. (Reaksiyon 2)



Uygun koşullarda ilk reaksiyon ileri yönde seyrederek ve beta NADH reaksiyonu ile eşleştiği için tamamlanır. Beta NADH'nin oksidasyonunun 340 nm'de izlenmesi ile örnek NANA miktarının spektrofotometrik olarak kesin ölçümü sağlanır (81-83).

Kullanılan cihaz ve gereçler

- Çeşitli ayarlanabilir otomatik pipet(Socorex ®)
- Santrifüj(NF 800 R, Nuve ®)
- Spektrofotometre(UV-1601, Shimadzu ®)
- Benmari(BM 402, Nuve ®)
- Vorteks karıştırıcı(Janke-Kunkel ®)

3.3. İstatistik Yöntemi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmaları Bağımsız gruplarda T testi veya Mann Whitney U testi kullanılarak ve bu test sonuçları için Bonferroni düzeltmesi yapılarak gerçekleştirildi. Bazı sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 114 hasta alındı. Gestasyonel trofoblastik hastalık (komplet, parsiyel mol hidatidiform) tanısı konulan 34 hasta (grup 1), kontrol grubu olarak 42 gebe olmayan jinekolojik hasta (grup 2), 12. gebelik haftasına kadar olan 38 sağlıklı gebe (grup 3) alındı. Hasta grubunda gestasyonel trofoblastik hastaların 23'ü komplet mol hidatidiform, 11'i parsiyel mol hidatidiform olarak rapor edildi.

4.1. Hastaların Yaşı

Hasta grubunun yaşı 15 ile 50 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 31.0±9.72). Kontrol gruplarında ise, grup 2'de yaş aralığı 19 ile 58 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 32.40±8.60), grup 3'te yaş aralığı 19 ile 43 arasında değişmekteydi(ortalama yaş 29.34±6.11). Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.256).

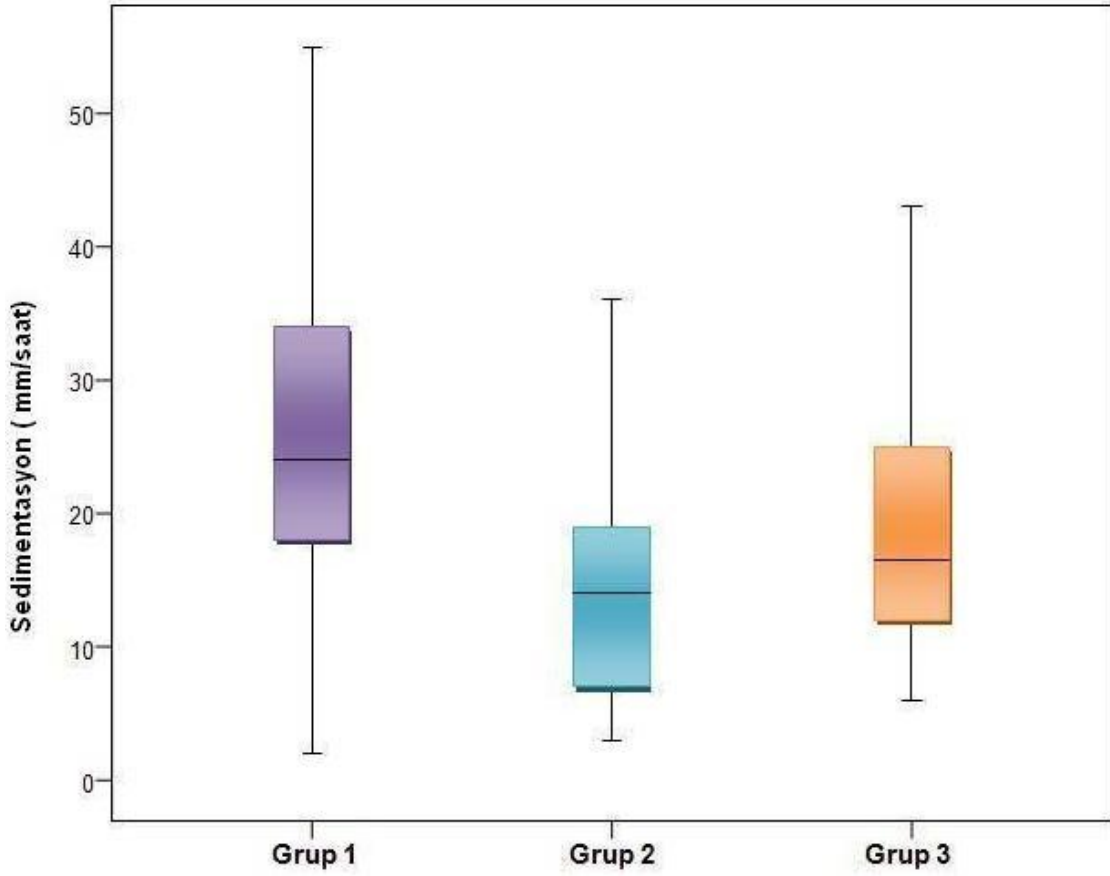
4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 10: Sedimentasyon, Lökosit ve CRP değerleri

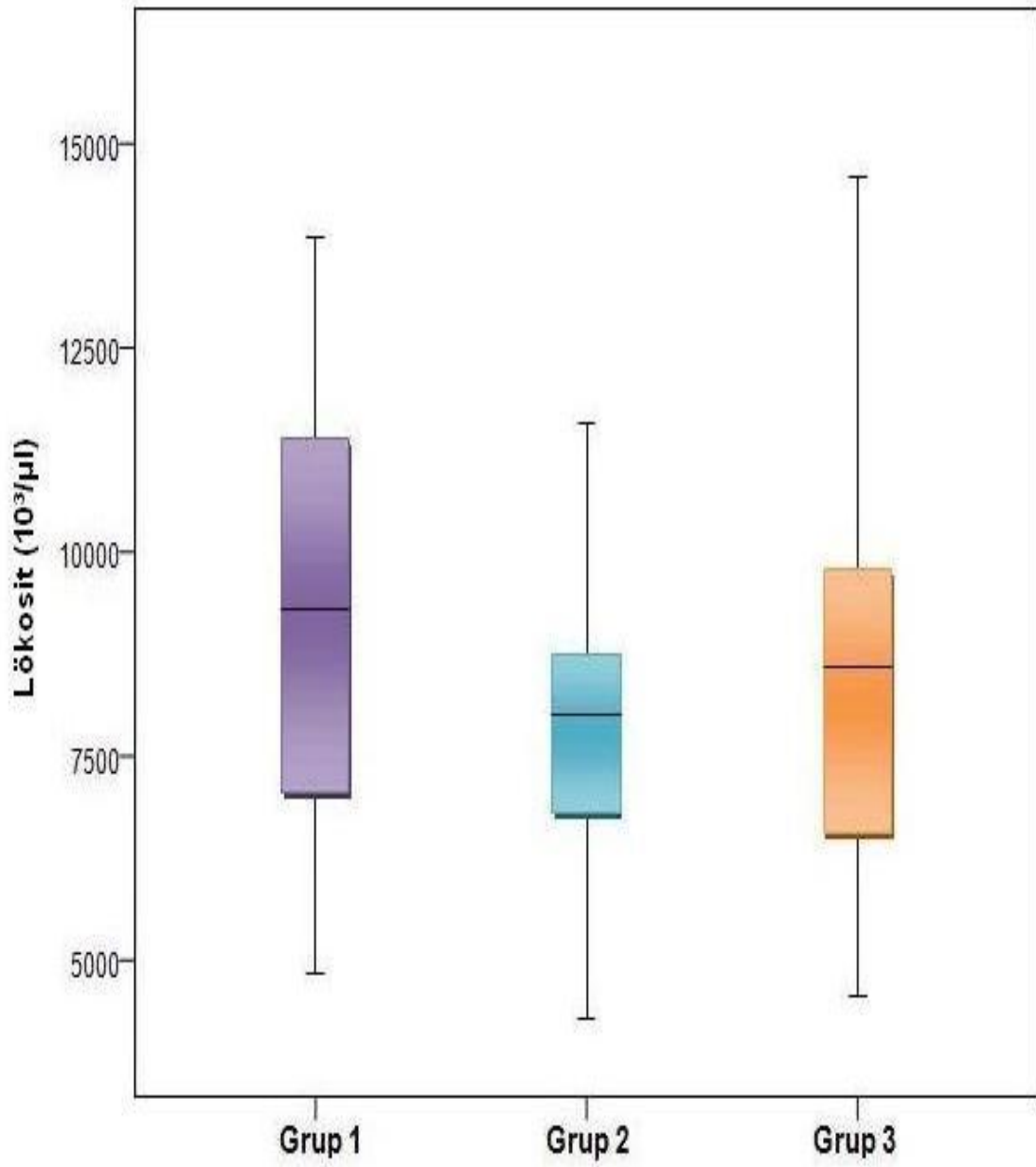
	Grup 1 Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup 2 Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup 3 Ortalama±SS (Min-Maks)	P
Sedimentasyon *	24.88±13.22 (2-55)	16.00±13.75 (3-66)	19.74±12.11 (6-62)	0.001
Lökosit *	9792.06±3879.0 (4820-27000)	7926.9±1957.1 (4280-13600)	8590.21±2580.8 (4560-14580)	0.037
C Reaktif Protein(CRP) *	11.82±17.00 (2.9-90.5)	5.78±13.73 (2.9-91.9)	5.71±3.36 (2.9-14.9)	<0.001

*Sedimentasyon birimi: mm/saat Lökosit birimi: 10³/µl CRP birimi: mg/L

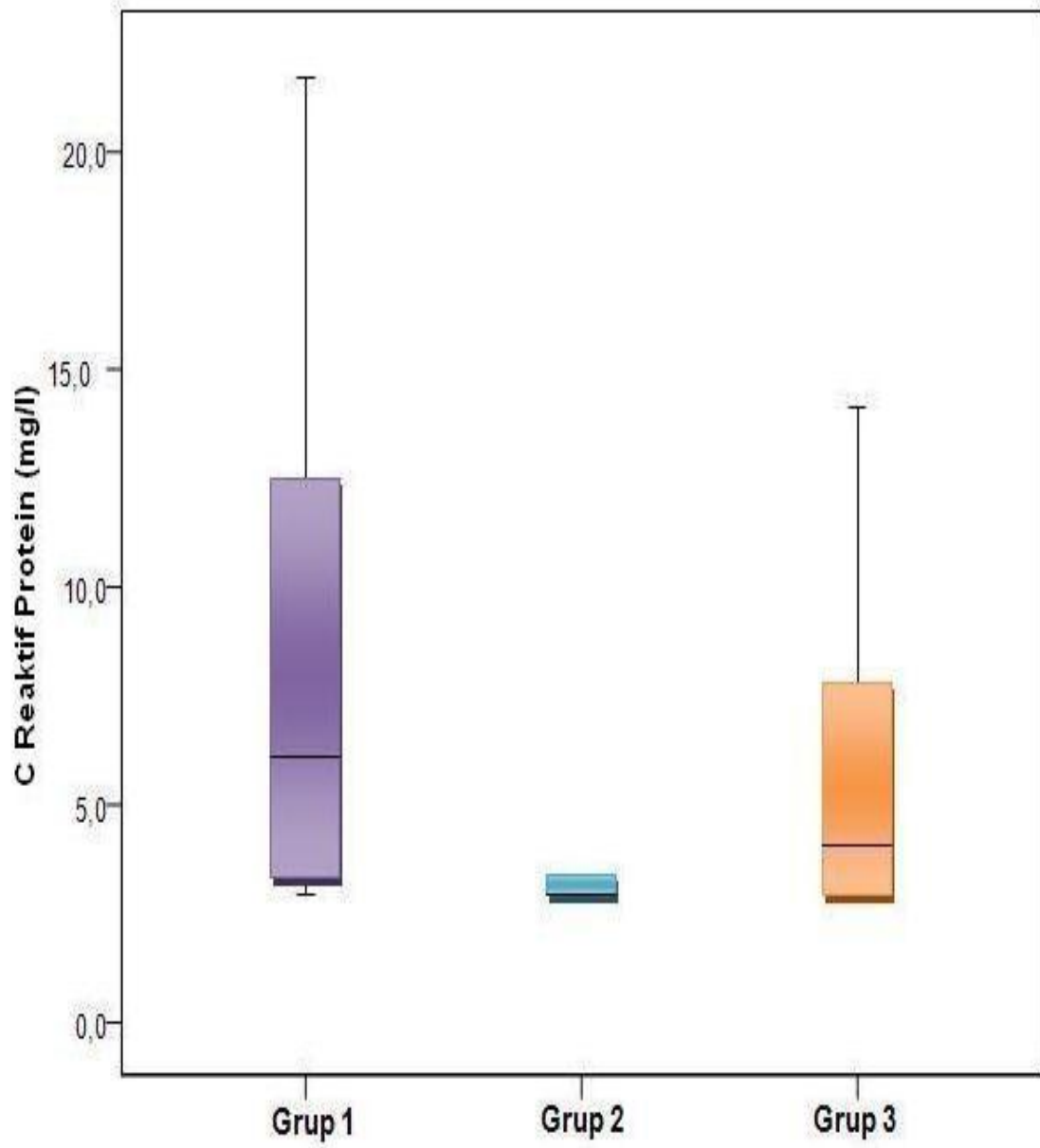
Yukarıdaki tabloya göre sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.001$, $p=0.037$, $p<0,001$). Buna göre hasta (grup 1) grubunun sedimentasyon, lökosit, CRP değerlerinin kontrol (grup 2, 3) grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 3, 4, 5). Sialik asitin, sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri ile korelasyonu gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon saptanmadı.



Şekil 3. Sedimentasyon değerleri



Şekil 4. Lökosit değerleri



Şekil 5. CRP değerleri

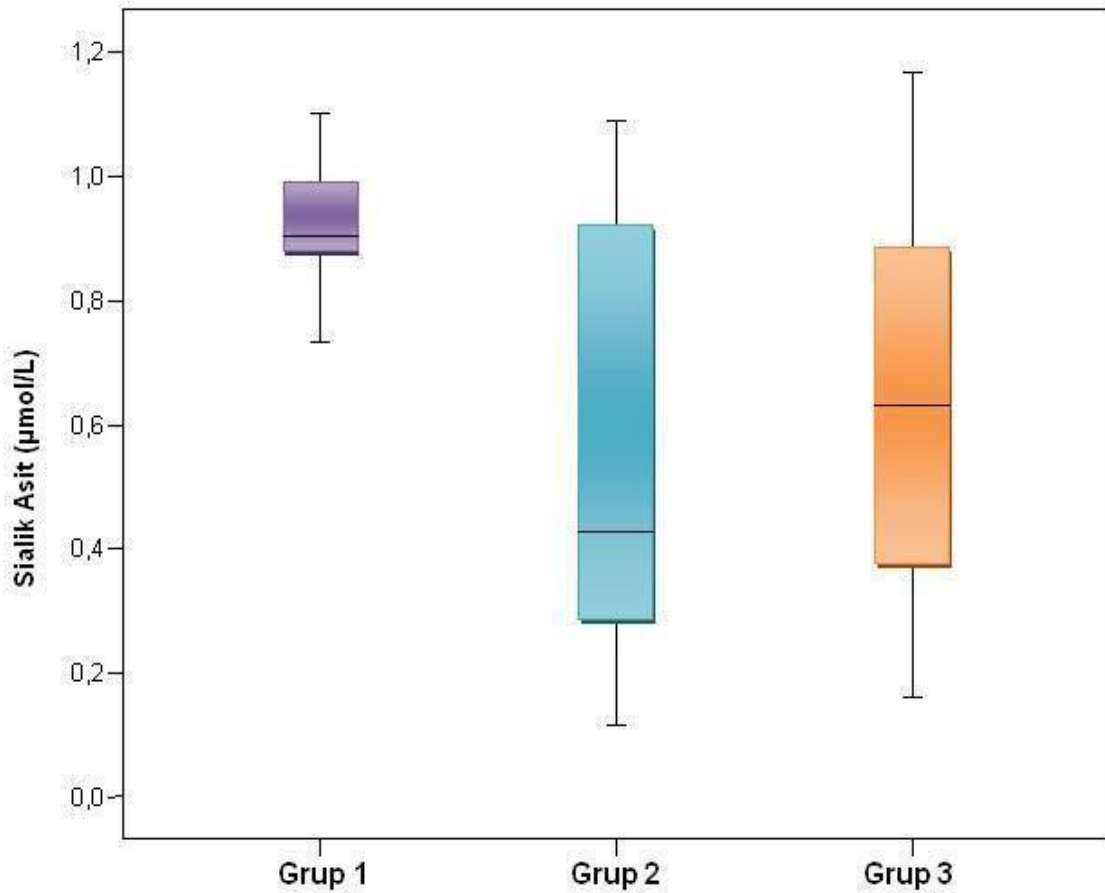
4.3. Sialik Asit Değerleri

Tablo 11: Sialik asit değerleri

	Grup 1 Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup 2 Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup 3 Ortalama±SS (Min-Maks)	p
Sialik Asit (SA) *	0.96±0.12 (0.73-1.25)	0.56±0.33 (0.12-1.09)	0.65±0.28 (0.16-1.17)	<0.001

* SA Birimi: $\mu\text{mol/L}$

Yukardaki tabloya göre gruplar arasında SA değerleri yönünden istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.001$) (Tablo 11). Buna göre hasta grubunun (Grup 1) sialik asit değerleri kontrol grubuna göre (Grup 2,3) daha yüksek saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Sialik asit değerleri

4.4. Hasta Grubu Olan Parsiyel Ve Komplet Mol Gruplarının laboratuvar değerleri

Gestasyonel trofoblastik hastalığı olan 34 hastanın, 23'ü komplet molar gebelik, 11'i parsiyel molar gebelik olarak rapor edildi. Bu gruplar birbiri ile karşılaştırıldı (Tablo 12).

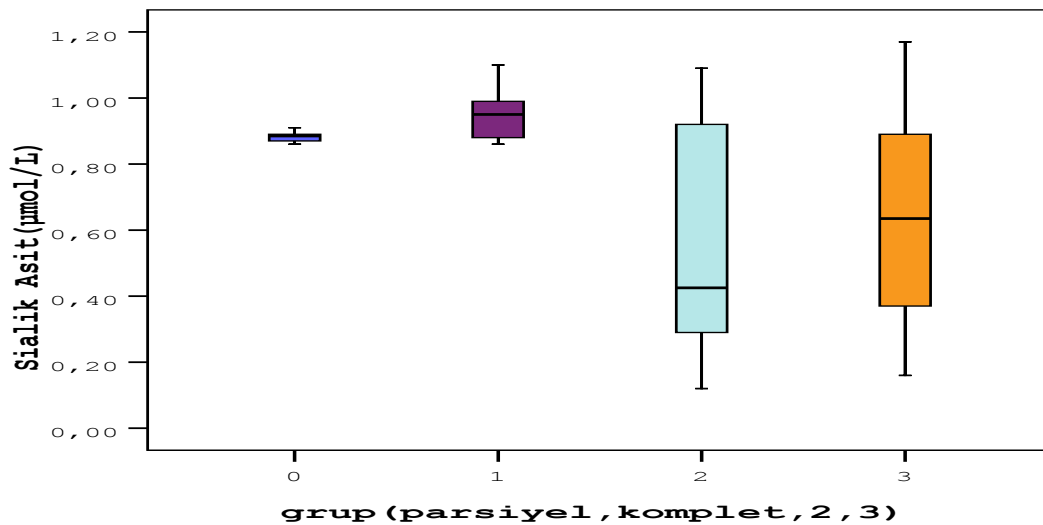
Tablo 12: Komplet ve parsiyel molar gebeliklerinin CRP, sedimentasyon, lökosit ve sialik asit değerleri

	Grup 1 - K Ortalama \pm SS (Min-Maks)	Grup 1 - P Ortalama \pm SS (Min-Maks)	P
C Reaktif Protein* (CRP)	7.66 \pm 5.74 (2.9-21.7)	20.50 \pm 27.55 (2.9-90.5)	0.370
Lökosit*	9135.7 \pm 2263.3 (4820-13120)	11164 \pm 5943.2 (5660-27000)	0.524
Sedimentasyon*	25.70 \pm 13.24 (2-55)	23.18 \pm 13.64 (4-42)	0.876
Sialik Asit *	0.98 \pm 0.11 (0.86-1.24)	0.91 \pm 0.13 (0.73-1.25)	0.301

*Sedimentasyon birimi: mm/saat Lökosit birimi: $10^3/\mu\text{l}$ Sialik Asit birimi: $\mu\text{Mol/L}$

*K: Komplet mol hidatidiform P: Parsiyel mol hidatidiform

Tabloya ilk bakışta ortalamalar arasında farkların görülmesi, minimum ve maksimum değerler arasında farkın çok olmasından ve grupların homojen olmamasından kaynaklanmaktadır. Sedimentasyon, CRP, sialik asit, lökosit sonuçları, parsiyel mol ve komplet mol gruplarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0.876$, $p=0.370$, $p=0.301$, $p=0.524$).



Şekil 7. Sialik asit değerleri(hasta grubunda)

5. TARTIŞMA

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) plasentanın trofoblastik epitelinden kaynaklanan birbiriyle ilişkili, heterojenik bir grup hastalığı tanımlar. GTH'nin tüm formları beta hCG artışı ile karakterizedir. GTH'nin patogenezinden gestasyonel doku sorumludur.

Histolojik olarak mol hidatidiform, invaziv GTN, plasental site trofoblastik tümör, koryokarsinom, epiteloïd trofoblastik tümör olarak beş tiptirler (84,85). Komplet ve parsiyel mol hidatidiform gebelikler invaziv olmayan, anormal fertilizasyon sonucu gelişip proliferatif süreç geçiren lokalize tümörlerdir. GTH'ların %80'ini oluştururlar. Geri kalan üç kategorinin hastaları lokal invazyon ve metastaz potansiyellerinden dolayı malign olarak nitelendirilir. Malign GTH molar gebelikten gelişebileceği gibi ektopik gebelik, abortus, preterm veya term gebelik sonrasında da gelişebilir. Trofoblastik dokunun malign transformasyonu kısmen de olsa, onkojenlerin aktivasyonu veya tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile ilişkili olabilir.

Sialik asit nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır. Hayvan ve bakterilerde özellikle glikoproteinlerde ve gangliozidlerde bol miktarda bulunur. Sialik asitler, makromoleküller ve hücre membranlarının terminal pozisyonlarını kaplamaları ve pek çok biyolojik ve patolojik fenomende rol aldıkları için yaşamsal önemdeki moleküllerdendir. Hücre membranının ve salgılanan makromoleküllerin yapısında yer alan protein ve lipidlere katılan kompleks karbonhidratların yapısına katılırlar. Sialik asitler genellikle bu moleküllerin dış ucunda bulunur. Böylece bu asidik monosakkaritler diğer hücrelerin yüzey komponentleri, ekstraselüler maddeler ve efektör moleküllerle etkileşir (1).

Bazı raporlarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonlarında hafif bir artış görüldüğü bildirilmiştir (1). Fakat çalışmamızdaki gruplarda yer alan kadınlar arasında yaş açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık bulunmadığı için SA seviyesi sonuçlarının yorumlanmasında yaşın bir etkisi bulunmamaktadır .

Serum sialik asit birçok kanser türünde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. İleri evre ovaryan tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, rektal, kolon ve bronkojenik kanserlerde, malign plevral efüzyonda, oral kanserde, melanomda, mide, meme, safra kesesi kanserinde, tiroid kanserinde, Hodgkin hastalığında, sarkomda ve endometriyal kanserde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (1). Bu artışla tümör yükü (örneğin metastaz varlığı vb.) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bazı bulgulara göre SA seviyeleri kanser hastalarında klinik ortaya çıkmadan önce de yüksek seviyededir. Ayrıca birçok çalışmada kanserin başarılı tedavisi sonrasında SA seviyelerinin normale indiği, rezidü tümör varlığındaysa tekrar yükseldiği bildirilmiştir (2). SA seviyeleri diğer belirteçlerle birlikte tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir (3). Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır.

Shimizu ve arkadaşları (86), jinekolojik tümörlerde serum SA seviyelerini incelemiştir. Sağlıklı bayanlarda SA seviyesi 57.4 +/- 7.3 mg/dl olması nedeniyle, normal üst limiti 72 mg/dl olarak belirlenmiştir. SA seviyesi gittikçe artan bir oranda uterin myom, benign over tümörü, servix kanseri, endometrium kanseri ve over kanserinde gözlenmiştir. SA seviyeleri kötü prognoz gösteren kanser hastalarında terapi kategorisine bakılmaksızın iyi prognoz gösterenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kombinasyon terapisi alan hastalarda yalnızca tümör belirteçleriyle kapsamlı bir işlem bazen imkansız olduğundan, bu hastalarda kanserlerin histolojik tipine spesifik olmaması nedeniyle SA'yı kullanışlı bir takip belirteci olarak önermişlerdir.

Yue ve arkadaşları (87), serum lipid-bağlı sialik asit (LSA) seviyesini over kanseri teşhisi ve takibinde incelemiştir. 161 over kanserli, 28 benign jinekolojik, 22 sağlıklı kadında LSA ve CA125 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Cerrahi öncesi LSA ve CA125 sensitiviteyi sırasıyla %83, %92.5, rekürren hastalarda %73.7 ve %82.5 olarak, her iki markırın total sensitivitesi %89.5 olarak gözlenmiştir. Tümör rekürrensinden şüphelenilen hastalarda LSA ve CA125'in pozitif prediktif değeri %89.4 ve %100, operasyon sonrası koloboratif oranları %94.4 ve %100 olarak saptanmıştır. LSA'nın overyan kanser takibinde yararlı olabileceğini, CA 125 ölçümünden daha basit ve ucuz bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.

Patel ve arkadaşları (88), servikal kanserli hastaların tanısı ve tedavi izleminde serum SA ve laktat dehidrogenazın önemini araştırmışlardır. Çalışmada 108 servikal kanserli hasta, 125 sağlıklı yaş eşleşmeli kontrol grubunda yüksek spektrofotometrik metotla total sialik asit (TSA), LSA, laktat dehidrogenaz seviyeleri karşılaştırılmıştır. Servikal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre bütün markırlar anlamlı oranda ($p < 0.001$) yüksek bulunmuştur. TSA servikal kanserin tanısında en sensitif markır olarak bulunmuştur. Erken (1-2) ve ileri (3-4) evrede markırlar anlamsız değişimler göstermiştir. Radyoterapiye cevap vermeyen hastalarda TSA ve LSA değerleri, radyoterapiye cevap verenlere göre anlamlı oranda yüksek gözlenmiştir (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Servikal kanserli hastaların toplu kombine ölçümünün yararlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Vivas ve arkadaşları (89), 88 squamöz hücreli servikal kanserli hasta, 26 sağlıklı kadın ve 44 benign uterus veya ovarian hastada TSA ve LSA serum seviyelerini araştırmışlardır. TSA seviyelerinin, servix kanseri evresiyle korele olarak arttığı, buna karşın LSA seviyelerinin sadece evre 4'te arttığı gözlemlenmiştir. Evre 1b için TSA sensitivitesi 0, LSA sensitivitesi %27, iki grup için spesifitesi %80 olarak gözlemlenmiş, TSA ve LSA ölçümlerinin servikal kanserin erken tanısında bir değeri olmadığı veya tümörün evrenmesini tamamlamadığı sonucuna varmışlardır.

Paskowskave ve arkadaşları (90), endometrial kanserle bağlantılı olarak normal ve hiperplastik endometriyumda doku TSA ölçmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya endometriyum ca'lı 42, endometrial hiperplazili 14, normal endometriyum olan 45 kişi dahil edilmiştir. Endometriyum ca'lı hastalarda ortalama doku TSA seviyesi (2.16 $\mu\text{mol/mg}$), hiperplazili hastalara göre (1.56 $\mu\text{mol/mg}$) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna karşın hiperplazili olanların doku TSA seviyesi, normal olanlara göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak bir anlamı olmadığı belirtilmiştir. Endometriyum ca gelişiminin tümör dokusunda artan sialik asit ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır.

Kelly ve arkadaşları (91), malign GTN ve erkek germ hücreli tümörlerce salınan hiperglikolize olmuş hCG miktarını, lektin bazlı immünoassay ve yüzey plazmon rezonansı yöntemiyle belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmada 8 lektin paneli, 3 bilinen sialik asit, 5 bilinen nötral şeker normal gebelerde, invaziv mollü, koryokarsinomlu, erkek germ hücreli tümörlü hastalarda lektin bazlı sandviç tipli immünoassay, idrardaki

hCG glikolizasyonunu ölçmek için kullanılmış. Koryokarsinom, erkek germ hücreli tümörlü malign hastalarda 3 lektin (galanthus nivalis antijeni, maacha amurensis lektin, wheat germ antijeni) farklı reaksiyon vermiştir. Bu 3 umut verici lektin üzerine daha fazla çalışma yapılması önerilmiştir.

Biz de çalışmamızda, malign potansiyeli olan gestasyonel trofoblastik hastalık ile birçok kanser çeşidinde tümör yüküyle korele olarak arttığı gösterilen serum sialik asit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak istedik. Literatürde bu konuyla ilgili yaptığımız araştırmada, sialik asitin gestasyonel trofoblastik hastalık saptanan hastalarda serum seviyesiyle ilgili bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamıza 114 hasta alındı. Gestasyonel trofoblastik hastalık (komplet, parsiyel mol hidatidiform) tanısı konulan 34 hasta (grup 1), kontrol grubu olarak 42 gebe olmayan jinekolojik hasta (grup 2), 12. gebelik haftasına kadar olan 38 sağlıklı gebe (grup 3) alındı. Hasta grubunda gestasyonel trofoblastik hastaların 23'ü komplet mol hidatidiform, 11'i parsiyel mol hidatidiform olarak rapor edildi. Bu üç grup hastada serum serbest sialik asit seviyelerine bakıldı. Gruplar arasında SA değerleri yönünden istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.001$). Buna göre hasta grubunun (grup 1) sialik asit değerleri kontrol grubuna göre (grup 2,3) daha yüksek saptandı. Grup 1, komplet ve parsiyel mol gebelik tanısı alan hastalar sialik asit açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Akut faz reaktanlarının konsantrasyonu inflamatuvar reaksiyonun veya hasarın başlamasından hemen sonra hızla artış gösterir (76). Serum total SA seviyelerinde artış çeşitli inflamatuvar hastalıklarda belgelenmiştir. Kronik glomerülonefrit, böbrek yetmezliği, behçet hastalığı, crohn hastalığı, subakut granülomatöz tiroidit, tip I ve II diabetes mellitus, sempatik oftalmi, miyokard enfarktüsü, karotiste ateroskleroz ve alkolizmde artış gözlenmiştir. İnflamasyon sırasında IL-1 makrofajlardan salınarak karaciğerden artmış akut faz proteini salınımına neden olur. Akut faz proteinleri olan α_1 -asit glikoprotein, α_1 -antitripsin ve α_2 -makroglobulin SA içerir ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonunda artışla neticelenir. Başka bir çalışmada TNF- α ve IL-6'nın endojen kardiovasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokin de SA ile pozitif olarak ilişkisi tanımlanmıştır (77). TNF- α ve IL-6'nın CRP ve diğer akut faz proteinlerini regüle ettiği öne sürülmüştür (78). Kansere benzer şekilde inflamatuvar durumlarda da spesifik değildir ve bu da tanısal

amaçlı kullanımını kısıtlamaktadır. İnflamatuvar durumların takibi ve monitorizasyonunda ise SA belirteçleri yararlı olabilir.

Tajiri ve arkadaşları (92), subakut granümatöz tiroidit hastalarının serumunda akut faz reaktanlarını ve takibinde SA seviyelerini ölçmüştür. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalığın akut fazında TSA seviyelerinin yükseldiğini, tedaviye devam edildikçe tedrici olarak düştüğünü, glikokortikoid tedavi sonlandırıldığında ise normal seviyelerine döndüğünü gözlemlemiştir. Bunun aksine, tiroglobin ve sedimentasyon oranları tedavi kesildikten sonra normalin üstünde kalmış olup, CRP 1 hafta içinde negatif değerlere düşmüştür. Bununla birlikte, tedavi kesildiğinde 16 hastanın sadece 1 tanesinde SA seviyeleri normalin üstünde bulunmuş, terapi bırakıldığında rekürensi olan 5 hastanın 3'ünde serum SA seviyeleri yükselmiştir. Buna karşılık tiroglobin, CRP, sedimentasyon oranları hastalığın rekürrensiyle kuvvetli bir ilişki göstermemiştir.

Baba ve arkadaşları (93), crohn hastalarında yükselen TSA değerlerinin CRP'e göre daha sensitif bir ülserasyon markırı olduğunu bildirmiştir.

Kosokai (94), romatoid artritli hastalarda artmış SA seviyelerinin, CRP ve sedimentasyon oranlarından bağımsız olarak yeterince kullanışlı bir inflamasyon parametresi olduğu sonucuna varmıştır.

Crook ve arkadaşları (95), serum SA seviyesinin diğer birçok hematolojik parametreyle ilişkisini araştırmıştır. Serum TSA seviyesinin sedimentasyon, nötrofil sayısı, platelet sayısı ile korele olarak arttığını, hemoglobin ve eritrosit sayısı ile aralarında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Kanserle benzer olarak artmış SA aktivitesinin inflamatuvar hastalıklar için spesifik olmayışı diagnostik olarak potansiyel kullanımını sınırlar. Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonucunda SA belirteçlerinin inflamatuvar hastalıkların takibi ve izleminde kullanışlı olabileceği söylenebilir.

Bizde çalışmamızda sialik asitin akut faz reaktanı olduğundan yola çıkarak, bu olgunun diğer akut faz reaktanları olan CRP, lökosit, sedim değerlerine herhangi bir etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla serumda serbest sialik asit seviyesi ile birlikte bu maddeleri inceledik. Sedimentasyon, lökosit, CRP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözledik ($p=0.001$, $p=0.037$, $p<0,001$). Buna göre hasta (grup 1) grubunun sedimentasyon, lökosit, CRP değerlerinin kontrol

(grup 2, 3) grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Sialik asitin, sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri ile korelasyonunu gruplara göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde herhangi bir korelasyon gözlemedik.

Serum sialik asit ölçümü, gestasyonel trofoblastik hastalık (mol hidatidiform, koryokarsinom, plasental yerleşim bölgesinden gelişen trofoblastik tümör, epiteloïd trofoblastik tümör, invaziv mol) tanısı konulan gebelerde tedavi yönetimini düzenlemede, mortalite ve morbiditede azalmayı sağlamada, yapılacak olan yeni çalışmaların katkılarıyla faydalı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel trofoblastik hastalık (komplet, parsiyel mol hidatidiform) tanısı konulan 34 hasta (grup 1), kontrol grubu olarak 42 gebe olmayan jinekolojik hasta (grup 2), 12. gebelik haftasına kadar olan 38 sağlıklı gebede (grup 3) serum serbest sialik asit seviyesini araştırdığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır.

Hasta grubuyla kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,256$).

Çalışmamızda sialik asitin akut faz reaktanı olması nedeniyle diğer akut faz reaktanları olan CRP, lökosit, sedim değerlerine herhangi bir etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla serumda serbest sialik asit seviyesi ile birlikte bu maddeler de incelenmiştir. Laboratuvar bulguları incelendiğinde sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.001$, $p=0.037$, $p<0,001$). Buna göre hasta (grup 1) grubunun sedimentasyon, lökosit, CRP değerlerinin kontrol (grup 2,3) grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sialik asitin, sedimentasyon, lökosit, CRP değerleri ile korelasyonu gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

GTH'lı hastalarla kontrol grupları arasında SA değerleri yönünden istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.001$). Buna göre hasta grubunun (grup 1) sialik asit değerleri kontrol grubuna göre (grup 2,3) daha yüksek saptanmıştır.

Gestasyonel trofoblastik hastalığı olan 34 hastanın, 23'ü komplet molar gebelik, 11'i parsiyel molar gebelik olarak rapor edildi. Bu gruplar birbiri ile karşılaştırıldı. Sedimentasyon, CRP, sialik asit, lökosit sonuçları, parsiyel mol ve komplet mol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Literatürde yaptığımız araştırmada gestasyonel trofoblastik hastalıklarda serum sialik asit seviyesi ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Yaptığımız alışmada SA ile GTH arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik. SA ölçümü özellikle malign potansiyeli

olan gestasyonel trofoblastik hastalarının tedavisi sırasında, hCG gibi diğer belirteçler ile kombine edildiğinde, hastalığın progresyonu veya regresyonunu takip etmede kullanılabilir. Ölçümün klinik olarak kullanışlı olabilmesi için SA ölçüm metodlarının rafine edilmesi gerekmektedir. Bu görüşlerimizin doğrulanabilmesi için geniş hasta gruplu prospektif randomize kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. KAYNAKLAR

1. Sillanaukee P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:413–425.
2. Polivkova J, Vosmikova K, Horak L. Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma.* 1992;39:233–236.
3. Kökçüoğlu E, Sonmez H, Uslu E, Uslu I. Sialic acid levels in various types of cancer. *Cancer Biochem Biophys.* 1992;13:57–64.
4. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology. *Semin Oncol.* 1995;22:109-113.
5. Atasü T, Eğeci Y, Esen O, Baysal C, Güre H. Ülkemizde mol hidatidiform taraması. *Çağdaş Hekimlik.* 1975:3-17.
6. Özalp S, Yalçın Ö, Tanır H. Hydatidiform mole in Turkey from 1932 to 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73:257-8.
7. Özalp S. Türk Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar Bibliyografyası; Kitap ve Makaleler ile Birlikte 1932-2001. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Basımevi, 2001.
8. Özalp S, Metintaş S, Arslantaş D, Arslantaş D, Işıklı B, Kalyoncu C, et al. Frequency of hydatidiform mole in the rural part of Eskişehir, Turkey. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):315-316.
9. Özalp S, Yalçın OT, Tanır HM. Hydatidiform mole at extreme ages of reproductive life in a developing country from 1932 to 2000. *Eur J Gynecol Oncol.* 2002; 23(4):361-2.
10. Özalp S, Yalçın OT, Elmas E. Elli iki yaşında mol hidatidiform olgusu. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni.* 2000;9(1):26-28.

11. Sand PK, Lurain JR, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1984;63:140-5.
12. Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS. Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:415-20.
13. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiol Rev.* 1984;6:52-75.
14. Baltazar JC. Epidemiological features of choriocarcinoma. *Bull WHO.* 1976;54:523-7.
15. Bagshawe KD. Recent observations related to the chemotherapy and immunology of gestational choriocarcinoma. *Adv Cancer Res.* 1973;18:231-63.
16. Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:309.
17. Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ.ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 4. Baskı, Newyork: Springer-Verlag, 1994:1055-67.
18. Özalp S. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı, Yayını No 76, 1989.
19. Reedline RW, Abdulkarim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol.* 1995;22:96-103.
20. Öner Ü. Komplet ve parsiyel mol hidatidiformda patolojik bulgular. In: Özalp S. ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997:39-58.
21. Paşaoğlu Ö. Koryokarsinom ve plasental yerleşim bölgesinde gelişen trofoblastik tümörlerde patolojik bulgular. In: Özalp S. ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997:59-75.
22. Tyrey L. Human Chorionic Gonadotropin: Properties and assay methods. *Semin Oncol.* 1995;22:121-129.

23. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia. Practical Gynecologic Oncology. Berek JS, Hacker NF, ed, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2000, s. 615-638.
24. Güner H. Tanı ve izlemde insan koryonik gonadotropini ve diğer hormonal yöntemler. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Özalp S, ed. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997, s. 77-89.
25. Altıntaş A. Mol hidatidiformda tanı, yaklaşım ve profilaktik kemoterapi. In Özalp S, ed. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi.1997;119-135.
26. Ayhan A, Özalp S. Benign trofoblastik Hastalıklar (Hydatidiform mole) 100 olgunun klinik incelenmesi. Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni. 1982;15(1):56-62.
27. Özalp S, Hassa H, Şener T, Minsin T. Elli dokuz mol hidatidiform olgusunun değerlendirilmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni. 1998;7(2):51-56.
28. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpem B. Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. Am J Obstet Gynecol. 1983;145:591-5.
29. Rice LW, Berkowitz RS, Lage JM, Goldstein DP, Bernstein MR. Persistent gestational trophoblastic tumor after partial hydatidiform mole. Gynecol Oncol. 1990;36:358-62.
30. Bilek K, Horn LC, Abu-Hmeidan F. Pregnancy induced trophoblastic disease. Results from the years 1976-1992. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1994;54(9):519-23.
31. Murad TM, Longley JV, Lurain JR. Hydatidiform mole: Clinicopathologic associations with the development of postevacuation trophoblastic disease. Int J Gynecol Obstet. 1990;32(4):359-67.
32. Goto S, Yamada A, Ishizuka T, Tomoda Y. Development of postmolar trophoblastic disease after partial molar pregnancy. Gynecol Oncol. 1993;48:165-70
33. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. Gynecol Oncol. 2000;78(3):309-12.

34. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn El Boyce JB, Gore H, Twiggs LB, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequale after hydatiform mole (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:805-8.
35. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* 1991; 78:221-6.
36. Bengisu E. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda sınıflandırma ve evrelendirme. In: Özalp S, ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar.* Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1997:107-117.
37. *Gestational Trophoblastic Disease: World Health Organization. Technical Report Series 692, WHO, Geneva, 1983.*
38. Ngan HYS, Pecorelli S, Jones HW, Bender HG, Benedet JL. Gestational trophoblastic diseases. In. Benedet JL., Pecorelli S.eds. *Staging classification and clinical practice guidelines of gynecologic cancers by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology.* UK, Elsevier. 2000:79-87.
39. Kohorn El, Gillespie AM, Hancock BW, Kim SC, Lurain JR, Newlands E, ve ark. Workshop report: Combining the staging system of International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:84-8.
40. Arvas M, Gezer A, Kaleli S. Metastatik olmayan gestasyonel trofoblastik hastalıklar. In: Özalp S, ed. *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar.* Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi.1997:137-149.
41. Ayhan A. Metastatik gestasyonel trofoblastik hastalıklar, In: Özalp S. (Editör) *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar.* Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi.1997:151-171.
42. Ayhan A, Durukan N, Özalp S. Malign trofoblastik hastalıklar (50 olgunun klinik olarak incelenmesi). *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni.* 1981;14(4):418-426.
43. Hammond JB, Weed JC, Currie JL. The role operation in the current therapy gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:844-58.

44. Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *JRM*. 1994;39:168-74.
45. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds *Gestational Trophoblastic Disease*, London: Chapman and Hail. 1997:159-172.
46. Lurain JR, Elfstrand EP. Single agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:574-9.
47. Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the UK. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational Trophoblastic Disease*. Chapman and Hail, London. 1997, s.143-156.
48. Matsui H, Litsuka Y, Seki K, Seki S. Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;46:5-8.
49. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS eds, *Gestational Trophoblastic Disease*, London: Chapman and Hail. 1997:159-172
50. Soto-Wright V, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, methotrexate, and actinomycin D. *Gynecol Oncol*. 1997;64:156.
51. Lurain Jr. High-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. Current management. *J Reprod Med*. 1994;39:217-22.
52. Escobar PF, Bozorgi K, Fishman DA, Lurain JR. EMA-CO for treatment of high risk gestational trophoblastic tumors, XI th World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases; 27-31 Ekim, 2001; Bildiri Kitabı, Santa Fe, ABD
53. Newlands ES, Bowers M, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. The management of high risk gestational trophoblastic tumours(GTT). *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;60 Suppl 1:65-70.

54. Özalp S, Yalçın OT, Tanır M. A hospital-based multicentric study results on gestational trophoblastic disease management status in developing country. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;228(3):221-222.
55. Alici S, Eralp Y, Saip P, Argon A, Başaran M, Topuz E. Clinical characteristics of gestational trophoblastic disease at a single institute. *Tohoku J Exp Med.* 2002;197(2):95-100.
56. Yalçın OT, Özalp S, Tanır M. Assessment of gestational trophoblastic disease by doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2002;103:83-87.
57. Ayhan A, Özalp S. Trofoblastik neoplazilerde tedavi sonrası üreme sorunu. *Fertilite ve İnfertilite Derneği Bülteni.* 1983;6(21):1-2.
58. Tuncer ZS. Trofoblastik hastalıklarda kontrasepsiyon ve tedavi sonrası üreme fonksiyonu, *Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar*, Özalp S ed, Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir. 1997;s 183-191.
59. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol.* 2000; 27(6):678-85.
60. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci.* 1981;27:91-102.
61. Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. *Biochim Biophys Acta.* 1989;994:161-165.
62. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A, (ed). *Biology of the Sialic Acids.* New York: Plenum; 1995:2-9.
63. Achyuthan KE, Achyuthan AM. Comparative enzymology, biochemistry and pathophysiology of human exo- α -sialidases. *Comp Biochem Physiol.* 2001;129:29-64.
64. Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconj J.* 2000;17:485-499.

65. Corfield AP, Wember M, Schauer R, Rott R. The specificity of viral sialidases. The use of oligosaccharide substrates to probe enzymic characteristics and strain-specific differences. *Eur J Biochem.* 1982;124:521–525.
66. Haverkamp J, Schauer R, Wember M. Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans. *Hoppe Seyler's Z Physiol Chem.* 1976;357:1699–1705.
67. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Tornberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ.* 1991;303:1306–1307.
68. Crook MA, Treloar A, Haq M, Tutt P. Serum total sialic acid and acute proteins in elderly subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994;32:745–747.
69. Crook M, Collins D, Lumb P, Fogelman I, Treloar A. The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:185–187.
70. Lindberg G, Iso H, Rastam L, Lundblad A, Folsom AR. Serum sialic acid and its correlates in community samples from Akita, Japan and Minneapolis, USA. *Int J Epidemiol.* 1997;26:58–63.
71. Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res.* 1975;35:1520–1523.
72. Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. *Biology of the sialic acids.* New York: Plenum; 1995:10-37.
73. Fabricius T, Scott DM, Kinne RK. Rabbit urinary tammhorskfall glycoprotein. Chemical composition and tentative carbohydrate structure. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1989;370:151–158.
74. Imam A, Laurence DJ, Neville AM. Isolation and characterization of a major glycoprotein from milk-fat-globule membrane of human breast milk. *Biochem J.* 1981;193:47–54.
75. Wang B, Miller JB, Sun Y, Ahmad Z, McVeagh P, Peter P. A longitudinal study of salivary sialic acid in preterm infants: Comparison of human milk-fed versus formula-fed infants. *J Pediatr.* 2001;138(6):914-916.

76. Schwick HG, Haupt H. Properties of acute phase proteins of human plasma. *Behring Inst Mitt.* 1986;80:1–10.
77. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997;78:273–277.
78. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15:74-80.
79. Crook M, Cartwright K, Lumb P, Worsley A. Serum sialic acid in young type-1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:119-122.
80. Yokoyama H, Jensen JS, Jensen T, Deckert T. Serum sialic acid concentration is elevated in IDDM especially in early diabetic nephropathy. *J Intern Med.* 1995;237:519–523.
81. Corfield AP, Higa H, Paulson JC, Schauer R. The specificity of viral and bacterial sialidases for α -(2-3) and α -(2-6) linked sialic acid in glycoproteins. *Biochim Biophys. Acta.* 1983;744:121-126.
82. Dwek RA, Edge CJ, Harvey DJ, Wormald MR, Parekh RB. Analysis of glycoprotein-associated oligosaccharides. *Ann Rev Biochem.* 1993;62:65-100.
83. Prime SJ, Dearnley J, Ventorn AM, Parekh RB, Edge CJ. Oligosaccharide sequencing based on exo and endoglycosidase digestion and liquid chromatographic, analysis of the products. *J Chromatogr A.* 1996;720:263-274.
84. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med.* 1996;335:1740-44.
85. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov;86(5):775-9.
86. Shimizu Y, Hasumi K, Masubuchi K, Okudaira Y. Management of patients with gynecologic cancer by serum sialic acid determination. *Gynecol Oncol.* 1989 May;33(2):231-6.

87. Yue K, Bian M, Zhu D, Liu W, Siu S. Serum lipid-associated sialic acid (LSA) in diagnosing and monitoring ovarian cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1995;17(2):128-32.
88. Patel PS, Rawal GN, Balar DB. Importance of serum sialic acid and lactate dehydrogenase in diagnosis and treatment monitoring of cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1993;50(3):294-9.
89. Vivas I, Spagnuolo L, Palacios P. Total and lipid-bound serum sialic acid as markers for carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1992;46(2):157-62.
90. Paszkowskave A, Cybulski M, Semczuk A, Postawski K, Berbe H. Total sialic acid content in endometrial cancer tissue in relation to normal and hyperplastic human endometrium. *Cancer Detect Prev*. 2000;24(5):459-63.
91. Kelly LS, Birken S, Puett D. Determination of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin produced by malignant gestational trophoblastic neoplasias and male germ cell tumors using a lectin-based immunoassay and surface plasmon resonance. *Mol Cell Endocrinol*. 2007(2);260-262:33-9.
92. Tajiri J, Noguchi S, Morita M, Tamaru M, Murakami T, Murakami N. Serum sialic acid levels in the diagnosis and follow-up of subacute granulomatous thyroiditis. *Endocr J*. 1993;40:83-7.
93. Baba R, Yashiro K, Nagasako K, Obata H. Significance of serum sialic acid in patients with Crohn's disease. *Gastroenterologia Japonica*. 1992;27:604-10.
94. Kosokai O. Clinical relevance of sialic acid determination in serum and synovial fluid in orthopaedic disorders. *Japanese J Clin Pathol*. 1991;39:197-207.

95. Crook MA, Haq M, Tutt P. Serum sialic acid and its relationship to various haematological parameters, including erythrocyte sedimentation rate. *Br J Biomed Sci.* 1997;54:100-3.