

Mol Hidatidiform

Ömer DARAGENLİ

Mol Hidatidiform



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ

DR. ÖMER DARAGENLİ

1989

Mol Hidatidiform

Ömer DAREGENLİ*

ÖZET

Trofoblastik hastalıklar spektrumunun bir bölümünü oluşturan mol hidatidiform günümüzde birçok sorunları beraberinde taşımaktadır. Dünyanın her yerinde tanı, tedavi, takip yönünden değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bizde bunu göz-önüne alarak, 5 yıllık süre içerisinde (1983-1988) kliniğimize başvuran ve komplet mol (mol hidatidiform) tanısı konulan 34 olguyu inceledik. Amacımız klinik olarak riskli olanları diğerlerinden ayırabilmek ve daha etkin bir takip ve tedavi türü sap-tayabilmektir.

SUMMARY

Mole Hydatidiform

In now days, mole hydatidiform that forms a part of the spectrum of trophoblastic diseases is associated with a lot of problems and complications. All over the world, different methods are in use from the point of diagnosis, treatment and follow up. Having this in mind we evaluated the 34 cases of mole hydatidiform that diagnosed in our clinic within the years of 1983 - 1988. Our main goal was to differentiate clinically the high-risk cases from the low ones and to establish a more effective method in the management of the disease.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalında, Hippocrates'in tanımlayışından buyana ilk kez Marchand 1895'te mol hidatidiformun (MH) trofoblastlardan kaynaklandığını ileri sürmüş ve tıp dünyasına kabul ettirmiştir¹. Aradan uzun yıllar geçmesine karşın, hastalığın tanı ve tedavisi, tüm karanlık yönleriyle önemini korumaktadır. Sayısız çalışma ve araştırmalar, elde edilen sonuçlar bir ölçüde klinik uygulamalara katkıda bulunmuş, bir bölümü ise akademik değeri olmaktan ileri gidememiştir. Biz klinisyenlerin çoğu laboratuvar verilerini ve araştırma sonuçlarını klinik uygulamaya destek olduğu sürece benimsemiş ve değerlendirme eğilimindedir.

* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Birçok hastalıkların türe özgü olduğunu düşünürsek MH için de "Primum Nil No Cere" kuralı ne derece uygulamadadır, bilmiyoruz. Bilmeden, farketmeden birçok yönleri henüz açıklığa kavuşmamış olan tedavi yöntemimizle, hastaya ne derece yararlı olabileceğimizi veya olduğumuzu ortaya koyabilmek için, bir taraftan çalışmalarımızı sürdürürken, diğer taraftan 5 yıllık (1983-1988) uygulama ve sonuçlarımızı değerlendirmek, MH tanı ve tedavi yöntemlerine katkıda bulunabilmek, hangi mollerin maligniteye dönüşmede daha riskli görüldüğünü saptayabilmek amacıyla bu çalışmayı düzenledik.

Trofoblastik Neoplazilerin (TN), örneğin koriokarsinomanın tanısındaki kuşular, MH'da malignite çizgileri henüz kesinleşmemiştir². MH, spektrumun ortasındadır, maligniteye dönüşüp dönüşmeyeceği henüz kesin çizgilerle belirlenmemiştir; ancak çok yüksek oranlarda koriokarsinomaya dönüştüğü bilinmektedir³. Bu korku, klinisyenleri ister istemez tedavi yönünden katı davranmaya yöneltmektedir. Çok farklı tedaviler uygulamadadır. Patologlar için de tanı yönünden durum pek farklı değildir. Malign dejeneransa gidecek MH, diğerlerinden histopatolojik olarak ayırlanamaktadır⁴.

O halde sorun, hangi tür MH ya (Klinik olarak) hangi tedavi şemasının uygulanacağındadır. Mol gebeliğinin sonlandırılmasında birçok noktalar dikkate alınırken, molün koriokarsinomaya dönüşmesine engel olmak ön planda gelmektedir. Bunun için de farklı gebelik sonlandırma yöntemleri, farklı tedavi şemaları, farklı izleme şekilleri kliniklerde görülmektedir. Profilaktik kemoterapi her MH ya uygulanmalı mıdır? Hangi hastaya, gebeliğinin sonlandırılmasında hangi yöntem kullanılmalıdır? Hasta nasıl izlenmelidir? Bunlar, açıklığa kavuşması gereken noktalardır. Patologlar da bu açıdan bize yeteri kadar yardımcı olamamaktadır. MH tanısı onlar arasında da çelişkilidir; örneğin birisi tek kriteri yeterli görürken, diğerleri dört kriteri bir arada görmek gerektiğini duyarlar⁵. Yani mikropatolojik tanı bizi belli bir tedaviye yönlentmemektedir. Öyleyse klinikte riskli MH ları diğerlerinden ayırabilmek ve ona göre tedaviye yönelmek çok önemlidir. Literatürde korkunç maligniteye kayma insidansı verilmektedir; örneğin % 20 gibi yüksek insidansın yanında % 2.5 gibi düşük oranlar da bildirilmektedir⁶.

Molar dokuyu organizmadan temizlemek amaçtır, ancak bunu sağlarken uygulanan tedavi yönteminin optimal derecede, hastanın yararına olması gerekir; hiç kemoterapi uygulanmadan şifaya giden çok olgular vardır⁷.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 34 MH hastası alınmıştır. Bu hastalar çoğunlukla gebelik kontrolü sırasında veya hafif eksutero vaginal kanama nedeniyle kliniğe alınmış ve MH tanısı klinik, ultrasonografik olarak konulmuş ve daha sonra histopatolojik olarak kesinleşmiş hastalardır. Rutin laboratuvar istemleri dışında idrarda dilüsyonlu immünojenik gebelik testi (Pregnoticon - Planotest) tüm olgularda istenmiştir. Bir kısım olguda akciğer grafisi ve tiroid fonksiyon testleri yapılmıştır. Parsiyel mol, koriokarsinoma, invazif mol çalışmanın dışında tutulmuştur. Öykülerinde, meslekleri, yaşı, doğum, düşük, kürtaj, gebelikten korunma, sistemik hastalık, ilaç kullanma, geçirilmiş mol ögelerinin bulunup bulunmadığı özenle araştırılmıştır. MH'nin sonlandırılması tüm olgularda vacum küretajı, üç olguda buna ilave abdominal total

Sıra No.	Adı Soyadı	Yaşı	Kaçıncı gebeliği olduğu	Adet rotarı (Hafta)	Uterus büyüklüğü (Hafta)	Ovaryal kitle	Küretaj öncesi idrar HCG titrasyonu	Serum beta-HCG düzeyi (mIU/ml)	Kemoterapi	Gebelik testinin negatifleşme süresi	Beta-HCG'nin bazal düzeye inme süresi
1	S.A.	25	2	11	16	BL	1/1000	400	MTX+ Ac 2 kür	15 gün	26 gün
2	M.B.	46	9	12	22	UL	1/1000	21	MTX+ Ac 3 "	20 "	60 "
3	A.Ö.	23	1	16	20	BL	1/1500	800	MTX+ Ac 4 "	20 "	75 "
4	H.Ü.	19	2	14	14	—	1/50	10	MTX 1 "	5 "	5 "
5	R.Ç.	21	1	16	16	—	1/200	500	MTX+ Ac 3 "	15 "	60 "
6	R.Ş.	21	1	22	22	UL	1/1000	—	MTX+ Ac 4 "	—	—
7	M.E.	46	9	6	10	—	1/200	14	MTX 1 "	5 "	20 "
8	A.Y.	20	3	12	16	—	1/400	182	MTX+ Ac 3 "	15 "	28 "
9	H.B.	21	3	15	18	—	1/10000	200	MTX 2 "	5 "	15 "
10	A.Y.	24	3	12	12	—	1/50	20	MTX 1 "	10 "	45 "
11	G.S.	22	2	14	22	—	1/500	40	MTX 1 "	7 "	22 "
12	S.B.	19	1	20	20	—	1/100	1000	MTX+ Ac 3 "	15 "	52 "
13	A.K.	21	1	10	10	—	1/100	20	Uygulanmadı	3 "	17 "
14	N.Ö.	23	1	20	24	BL	1/400	400	MTX+ Ac 3 "	20 "	50 "
15	F.A.	30	4	16	20	—	1/4000	(SSK hastanesine gönderildi.)			
16	M.Ö.	24	2	14	16	—	1/200	40	MTX 1 kür	5 gün	15 gün
17	A.A.	35	5	15	16	—	1/100	50	MTX 1 "	5 "	14 "
18	M.M.	28	2	8	12	—	1/400	—	MTX 2 "	10 "	
19	L.Ş.	24	3	8	14	UL	1/1500	—	MTX+ Ac 2 "	20 "	
20	A.Ö.	25	3	10	15	UL	1/1000	—	MTX+ Ac 2 "	15 "	
21	F.Ö.	19	1	16	28	BL	1/1000	—	MTX+ Ac 6 "	60 "	
22	A.K.	21	1	14	18	BL	1/1500	—	MTX+ Ac 2 "	20 "	
23	E.E.	29	4	12	18	UL	1/1000	—	MTX+ Ac 3 "	25 "	
24	M.Ö.	24	2	14	18	—	1/500	—	MTX+ Ac 2 "	18 "	
25	N.P.	25	3	8	12	—	1/500	—	MTX 2 "	7 "	
26	A.D.	35	8	8	8	—	1/200	—	MTX 1 "	5 "	
27	G.Z.	44	9	10	17	UL	1/1500	—	MTX+ Ac 3 "	40 "	
28	F.Y.	23	2	12	20	—	1/1000	—	MTX+ Ac 3 "	30 "	
29	F.G.	20	1	8	8	—	1/200	—	MTX 1 "	10 "	
30	F.A.	36	7	16	24	BL	1/800	—	MTX+ Ac 5 "	—	
31	S.Y.	28	4	14	16	—	1/400	—	MTX 2 "	6 "	
32	G.S.	18	1	12	12	—	1/500	—	MTX 2 "	13 "	
33	M.E.	21	3	14	14	—	1/400	—	MTX 3 "	22 "	
34	F.D.	20	1	16	16	—	1/50	—	Uygulanmadı	7 "	

(UL: Unilateral; BL: Bilateral)

histerektomi ile yapılmıştır. Elde edilen materyeller % 95'lik alkol içerisinde histopatolojik inceleme için Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalına gönderilmiştir. MH'nin sonlandırılmasından önce ve sonra, uterus büyüklüğü, bunun amenore süresi ile uyumluluğu ve ovaryal kistlerin varlığı kaydedilmiştir. MH'nin sonlandırılmasını takiben kabul etmeyen 3 hasta dışında tüm olgular kemoterapiye alınmıştır. Hastaların bir bölümünde, gebelik testinin negatifleşmesinden sonra, serum beta-HCG düzeyleri, radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle saptanmıştır. Uterus involusyonu yeterli görülmeyen olgularda revizyone küretaj uygulanmıştır. Olguların izlenmesi en az 1 yıl, en çok 2 yıl sürmüş, koriokarsinoma dönüşen olgular ayrıca tedavi edilmiştir. Kemoterapide Methotrexate ve Actinomycin D kullanılmıştır. Methotrexate'in bir kürlük total dozu 75-125 mg olarak 5 günde fraksiyone verilmiştir. 15 gün içinde, serum beta-HCG düzeylerinin bazal seviyeye inmemesi ya da idrarda HCG titrasyonunun negatifleşmemesi halinde tedaviye Actinomycin D eklenmiştir. Bir kür Actinomycin D, total 2.5 mg olmak üzere 5 günde fraksiyone verilmiştir. Serum beta-HCG bazal düzeyi 10 mIU/ml olarak kabul edilmiştir⁸. Serum beta-HCG düzeyi ile izlenemiyen olgular, gebelik testinin negatifleşmesinden sonra ilk ay on günde bir, sonra ayda bir idrar HCG titrasyonu ve üç ayda bir jinekolojik muayene ve akciğer grafisi ile iki yıl takipte tutulmuştur.

BULGULAR

Olguların öykülerinden önemli noktalar, laboratuvar verileri, uygulanan kemoterapi ve diğer özellikleri aşağıdaki çizelgede görülmektedir.

Çizelgedeki 2,27 ve 30 sıra no'lu hastalara, MH gebeliğinin vakum küretajla sonlandırılmasını takiben histerektomi uygulanmıştır; bunlardan 30 nolu hasta daha sonra koriokarsinoma dönüşmüş ve farklı tedavi uygulanmıştır. 6 ve 21 sıra nolu hastalar da koriokarsinom gelişen olgulardır. Ayrıca 5 sıra nolu hastada eklampsi görülmüştür. 10 sıra nolu hastanın öyküsünde, iki yıl önce geçirilmiş MH gebeliği vardır.

TARTIŞMA

Komplet mol tanısı, ancak incelenen materyalde en azından amniotik doku bulunmamasıyla konulabilir. Bizim olgularımızın hiçbirinde fetal dokudan söz edilmemiştir. Molle birlikte viable fetus görüldüğüne ilişkin yayınlar vardır⁹. Bu gibi olgularda gebeliğin sonlandırılması gereklidir. Dünya literatüründe, 85 gebelikte 1'den 2200 gebelikte 1'e kadar çok geniş MH insidansı bildirilmektedir¹⁰. Bizim kliniğimizin verilerine göre insidans 245 gebelikte bir olarak saptanmıştır. Hastaların yaşları gözönüne alındığında, erken ve geç yaşlarda oluşma oranı daha fazla gibi görünmektedir, bu literatürle uyumludur¹⁰. Ancak mol oluşma riski, maligniteye kayma riski olarak düşünülemez; maligniteye dönüşen olgularımızdan biri 19 yaşındadır.

MH'nin sonlandırılmasında değişik yöntemler kullanılmıştır; ancak yöntemin seçiminde hastanın reproduktif fonksiyonunun gözönünde tutulması ve hastayı travmatize etmeden molar dokunun optimal ölçüde temizlenmesi amaçtır. Vakum (Aspirasyon) küretajı, bunun için en uygun yöntemdir. Uygulamamızda her-

hangi bir komplikasyon görülmemiştir. Bulgularımızda yer alan histerektomilerden ikisi yaşlı, biri genç fakat koriokarsinom gelişmesi nedeniyle sonradan uygulanmıştır. Bu hasta (21 sıra no) iki yıl içinde serebral metataz nedeniyle vefat etmiştir. Bu olgu, dönemdeki olanaksızlıklar nedeniyle sadece idrarda HCG titrasyonu ile takip edilmiş, gebelik testlerinin negatifleşmesinden sonra, kontrol muayenelerinde koriokarsinom geliştiği saptanmıştır.

Görüldüğü gibi olgularda koriokarsinoma dönüşme oranı oldukça düşüktür (% 8.8). Bu olguların üçü de idrarda HCG titrasyonu ile takip edilmiştir. İdrarla itrah edilen biyolojik aktif HCG, dolaşımda mevcut HCG'nin % 10'undan daha azdır, % 90'ı vücutta metabolize edilir¹¹. İdrardaki miktarı, immünolojik gebelik testleriyle tesbit edilebilecek düzeyin altına düştüğünde bile, dolaşımdaki HCG seviyesi düşünülen daha yüksektir; kaldı ki immünolojik gebelik testlerinin hassasiyeti de bu konuda dikkate alınması gereken bir faktördür. Olguların serum beta-HCG düzeyi ile izlenmesi halinde, yukarıda bildirilen maligniteye kayma oranının daha da düşeceği açıktır; ancak yöntemin pahalı olması ve her yerde yapılamaması gözönünde tutularak önce idrar HCG titrasyonu ve bunun negatifleşmesini takiben serum beta-HCG düzeylerinin tesbiti ve elde edilen sonuçlara göre tedavinin yeterli olup olmadığına karar verilmesi gereklidir. Nitekim, kliniğimizde, çizelgede görüldüğü gibi, bu şekilde izlediğimiz olgularda daha iyi sonuçlara vardığımız kanısındayız. Serum beta-HCG düzeyinin bazal seviyeye inmesi, vücuttaki trofoblastların temizlenmiş olduğunun göstergesidir. Hernekadar, serum beta-HCG düzeyi ile izlenen hastalarda tedavide kalma süresi daha uzun gibi görünmekte ise de, hastanın takipte kalma süresinin ve normal reproduktif fonksiyonuna dönmesi için gereken sürenin kısalacağı ve maligniteye dönüşme riskinin azalacağı açıktır. Bu yönde takip edilen hastalara, 6 ayın sonunda yeniden gebe kalabilme şansı tanınabileceği bildirilmektedir¹². Serum beta-HCG düzeyi, vücuttaki trofoblastik doku kitlesinin göstergesi olduğuna göre, başlangıçta HCG titrasyonu yüksek olan, uterusu beklenenden 4-6 hafta daha büyük olan ve ovarial theca-lutein kistleri mevcut olan olgularda serum beta-HCG düzeyinin bazal seviyeye inmesi daha uzun süre alacaktır. Kliniğimizde de bu tür olguların daha uzun süre takip ve tedavide kaldığı dikkati çekmektedir. Ovarial theca-lutein kistleri oluşumu, yüksek HCG düzeylerine cevaptır, ancak bu kistlerin neo-plazik olup olmadığına karar verilebilmesi için, hastanın, serum beta-HCG düzeyi bazal seviyeye indikten sonra da en az, kistlerin normal kaybolma süresi olan iki ay süresince takibi gerekir¹². Olgularımızdan birinde, rahim içi araç ile birlikte (Lippes-Loop) MH saptanmıştır; ancak rahim içi aracın, mol gelişiminde rol oynamayıp oynamadığına ilişkin yeterli literatür bilgisine rastlanmamıştır. Kliniğimizde, MH tahliyesini takiben kemoterapiyi kabul etmeyen iki olgudan birincisinde gebelik testi 3 günde negatifleşmiş ve serum beta-HCG düzeyi 17 günde bazal seviyeye düşmüş; ikinci olguda ise gebelik testi 7 günde negatifleşmiştir. Bunun anlamı, MH'nin spontan olarak da regresyona gidebileceğidir.

Olgularımızın birinde (sıra no: 10) rekürrent mol vardır. Hernekadar bu tür kişilerde koriokarsinom gelişme olasılığı fazlaysa da bizim olgumuzda, gebelik testi 10 günde negatifleşmiş, serum beta-HCG düzeyi 45 günde bazal seviyeye inmiştir. Greenhill dört rekürrent molen üçünün koriokarsinoma dönüştüğünü bildirmektedir¹³. Bu tür olgularda, serum beta-HCG düzeyinin uzun sürede bazal

seviyeye inmesi ilginçtir. Kanımızca burada gebelik immünolojisi rol oynamaktadır. Trofoblastların bu tür kişilerde lysise uğraması daha uzun zaman alabilir. Scott bunu embrionik dokuya anne antikorlarının yetersizliği gibi görmektedir¹⁴. Normalde, akciğerlerde trofoblastların spontan kaybolması da bu immünolojik mekanizmaya bağlanmaktadır.

HCG'in alfa subunitinin, TSH (Tiroid stimüle edici hormon) ile homolog olması nedeniyle, MH da yüksek HCG, TSH gibi aktivite göstereceğinden, palpabl goitre olmaksızın, tirotoksikoz görülebilir; bu, koriokarsinomlarda daha sıkır¹⁵. Biz olgularımızda, buna rastlamadık.

Kliniğimizde Rh D negatif olan MH olgularına, Rh immün globülin yapılmamaktadır. Anlayışımız, komplet molde fetüs ve yolk kesesi olmadığından eritrosit yapımının konu olamayacağı şeklindedir. Hernekadar molar doku üzerinde Rh D antijeni gösterilmişse de, fetüs ile birlikte olanlarda bunun geçerli olduğu inancındayız¹⁶.

MH olgularının, izlenme süresi içinde gebelikten korunması gereklidir; bunun nasıl yapılacağı, hastanın durumuna göre klinisyenin kararına bırakılmalıdır. Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili çelişkili yayınlar vardır¹⁷.

SONUÇ

MH gebeliği geçiren olgularda, hastayı bir an önce normal reproduktif fonksiyonuna döndürebilme arzusunun yanında, koriokarsinoma dönüşme olasılığının bulunması, hekimi ve hastayı çözümü güç bir soruna karşı karşıya bırakmaktadır.

Yaşlı MH olgularında, serum beta-HCG düzeyinin bazal seviyeye inme süresi, kemoterapiye rağmen uzamaktadır; o halde yukarıda konu edilen sorunun oluşmasında bir risk faktörü gibi görünmektedir. Ayrıca hernekadar çelişkili olsa da literatürde bu tür yayınlar vardır^{18,19,20}.

İmmünolojik gebelik testleriyle idrarda HCG titrasyon saptanması MH olgularının takibinde yetersizdir. Olsa olsa başlangıçta, negatifleşinceye kadar bir değer taşıyabilir. Literatürde, MH gebeliğinden 9 yıl sonra görülen koriokarsinom olguları bildirilmektedir²¹. Bu bakımdan, serum beta-HCG düzeylerinin bazal seviyeye inişi mutlaka izlenmelidir.

Kliniğimizde, gerek serum, gerekse idrar HCG düzeyleri yüksek olan, uterusu, beklenenden 4-6 hafta büyük olan ve overlerinde theca-lutein kisti bulunan olguların daha uzun süre tedavide kaldığı gözlenmektedir. Rekürrent molde de aynı durum sözkonusudur.

Yukarıdan beri sözü edilen risk faktörleri dikkate alınarak, hastalar uygun kemoterapi planına alınmalı, serum beta-HCG düzeyleri bazal seviyeye indikten sonra en az iki ay izlenmelidir. Altı ayın sonunda hastanın normal yaşamına dönmesine izin verilebilir.

KAYNAKLAR

1. ELSTON, C.W.: Trophoblastic tumors of the placenta. In Fox H. ed. Pathology of the placenta. Philadelphia W.B. Saunders, p. 369, 1978.

2. SZULMAN, A.E., SURTI, U.: The syndromes of partial and complete molar gestation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27: 172, 1984.
3. PRITCHARD, J.A., MACDONALD, P.C., GANT, N.F.: *Williams Obstetrics* 17th ed. Appleton-Century-Crofts, Norvolk, Connecticut, U.S.A., p. 451, 1985.
4. JEFFCOATE, S.N.: *Principles of Gynecology*, 4th ed. Butterworths, London and Boston, p. 220, 1975.
5. DRISCOLL, S.G.: Gestational Trophoblastic Neoplasia: Surgical pathologic considerations with clinical emphasis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27: 160, 1984.
6. GREENHILL, J.P.: *Obstetrics*, 13th ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, p. 802, 1966.
7. LURAIN, J.R., BREWER, J.I., TOROK, E.E., HALPERN, B.: Natural History of Hydatidiform Mole After Primary Evacuation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145: 591, 1983.
8. SCHLAERTH, J.B., MORROW, C.P., KLETZKY, O.A., NALICK, R.H., D'ABLAING, G.A.: Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 58: 478, 1981.
9. JONES, W.B., LAVERSEN, N.H.: Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122: 267, 1975.
10. BUCKLEY, J.D.: The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27: 153, 1984.
11. LIGGINS, G.C.: Endocrinology of the foeto-maternal unit. In *Human Reproductive Physiology*, Blackwell sc. pub. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, p. 138, 1972.
12. MORROW, C.P.: Postmolar trophoblastic disease: Daignosis, management and prognosis. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 27: 211, 1984.
13. GREENHILL, J.P.: *Obstetrics*, 13th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, London, p. 799, 1966.
14. SCOTT, J.S.: Choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 83: 185, 1962.
15. SOUTTER, W.P., NORMAN, R., GREEN-THOMPSON, R.W.: The management of choriocarcinoma causing severe thyrotoxicosis. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 88: 938, 1981.
16. GOTO, S., NISHI, H., TOMODA, Y.: Blood group Rh (D) factor in human trophoblast determined by immunofluorescent method. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 707, 1980.
17. BERKOWITZ, R.S., GOLDSTEIN, D.P., MAREAN, A.R., BERNSTEIN, M.: Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.*, 58: 474, 1981.
18. TEOH, E.S., DAWOOD, M.Y., RATNAM, S.S.: Observations on choriocarcinoma in Singapore. *Obstet. Gynecol.* 40: 519, 1972.
19. JLIYA, F.A., WILLIAMSON, S., AZAR, H.A.: Choriocarcinoma in the near East: Consanguinity as a possible etiologic factor. *Cancer* 20: 144, 1967.
20. KOLSTAD, P., HOGNESTAD, J.: Trophoblastic tumors in Norway. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 44: 80, 1965.

21. NATSUME, M., TAKADA, J.: Choriocarcinoma: An unusual case recurring nine years after subtotal hysterectomy and followed by spontaneous regression of pulmonary metastasis. Am. J. Obstet. Gynecol., 82: 654, 1961.

Doç. Dr. Ömer DARAGENLİ
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Başkanı
BURSA