



Özgün Araştırma / Original Article

## Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi

Mert Ulaş Barut<sup>1</sup>, Sibel Sak<sup>2</sup>, Muhammet Erdal Sak<sup>3</sup>

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye, ORID: 0000-0002-7008-8218

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye, ORID: 0000-0001-7401-3945

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye, ORID: 0000-0002-6570-1057

Geliş: 22.05.2018, Revizyon: 11.07.2018, Kabul Tarihi: 16.07.2018

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda kliniğimizde parsiyel ve komplet mol hidatiform tanısı alan olguların retrospektif olarak analizini amaçladık.

**Yöntemler:** Bu çalışmada, Ocak 2015 - Ocak 2018 tarihleri arasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alan 89 hastanın dosya bilgisine ulaşıldı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 89 hastanın kayıtları incelendi. Hastalardan 76 komplet molar ve 13 parsiyel molar gebelik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mevcut kayıtlardan hastaların yaş, gravida, parite, abortus, kan grupları,  $\beta$  HCG, vakum küretaj öncesi  $\beta$ -HCG değerleri, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (T4) ve serbest tri-iyodotironin (T3) ve histopatoloji ile ilgili sonuçları kayıt edildi.

**Bulgular:** Ocak 2015 - Ocak 2018 tarihleri arasında toplam doğum sayısı 3927 olarak tespit edildi. Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı 22.6/1000 doğum olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş dağılımı incelendiğinde; yaş ortalaması  $29.55 \pm 9.79$  olarak bulundu. Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların beta HCG ortalama değeri  $229082 \pm 354929.69$  mIU/ml, komplet mol tanısı alan olguların ise  $258017.47 \pm 379942$  mIU/ml olarak bulundu. Beta HCG değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P=0.784$ ). Olguların tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, %13,4 (12)'ünün hipertiroidi olduğu bulundu. Hastaların vakum-küretaj materyallerinin histopatoloji sonuçları incelendiğinde, olguların %85,4 (76)'ünün komplet mol iken %14,6 (13)'ünün parsiyel mol olduğu izlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda sonuç olarak, molar gebelik vakalarında tetkik ve tedavileri göz önüne alındığında tiroid fonksiyon testi etkilendiği gözlenmektedir. Bu olgularda anestezi öncesi mutlaka tiroid fonksiyon testleri değerlendirmek gerekir. Bu olgulara küretaj sonrasında  $\beta$ -hCG takiplerinin yapılması hususunda hastalar bilgilendirilmeli ve herhangi bir takip yapılmaması halinde hayati tehlike oluşturabileceği açıklanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel trofoblastik hastalık, gebelik, hidatiform mol, insidans.

DOI: 10.5798/dicletip.474185

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Mert Ulaş Barut, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Şanlıurfa, Türkiye, e-mail: drmertulas@gmail.com

## Retrospective Assessment of Molar Pregnancy Cases Admitted to Our Clinic

### Abstract

**Objective:** We aimed to retrospectively analyze the cases of partial and complete hydatidiform mole in our clinic.

**Methods:** In the present study, hospital records of 89 patients with gestational trophoblastic disease between January 2015 and January 2018 was obtained and evaluated, retrospectively. A total of 89 patients' records were examined. Patients were divided into two groups; 76 patients with complete molar and 13 patients with partial molar pregnancies. Age, gravida, parity, abortus, blood groups,  $\beta$ -HCG,  $\beta$ -HCG values before vacuum curettage, serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4) and free triiodothyronine (T3) values, and histopathological findings of the patients were recorded from the existing records.

**Results:** The total number of births was 3,927 between January 2015 and January 2018. The incidence of gestational trophoblastic disease was 22.6/1000 births. When the age distribution of the women included in the study was examined; the mean age was found as  $29.55 \pm 9.79$  years. In the study, the mean values of beta HCG were  $229082 \pm 354929.69$  mIU / ml and  $258017.47 \pm 379942$  mIU/ml in patients diagnosed with partial mole and complete mole, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of beta HCG values ( $p = 0.784$ ). When thyroid function tests of the cases were examined, it was found that 13.4% (12) had hyperthyroidism. In accordance with the histopathological results vacuum-curettage materials of the patients, it was observed that 85.4% (76) of the cases were complete mole and 14.6% (13) were partial mole.

**Conclusion:** Thyroid function tests were influenced in view of examinations and treatments in molar pregnancy cases. In these cases, it is required to evaluate thyroid function tests before anesthesia. Patients should be informed about performing  $\beta$ -hCG follow-ups after curettage and it should be explained that if there is no follow-up, life risk may occur.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease, pregnancy, hydatiform mole, incidence.

### GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık; parsiyel veya komplet mol hidatiform dan hayatı tehdit eden gestasyonel trofoblastik neoplaziye (GTN) kadar uzanan birbiriyle ilişkili hastalıkların bir spektrumudur ve bunların arasında komplet mol hidatiform (CMH) en sık görülen formdur<sup>1</sup>. Başka bir ifadeyle, gestasyonel trofoblastik hastalıklar; plasentada trofoblastların anormal proliferasyonu sonucu gelişen ve histolojik olarak; parsiyel mol hidatiform, komplet mol hidatiform, invaziv mol, plasental site trofoblastik tümör ve koryokarsinom olarak sınıflandırılmaktadır<sup>2</sup>.

Bracken ve arkadaşlarının çalışmasında sosyoekonomik seviye, kan grubu, menarş yaşı, maternal yaş, parite, geçirilmiş mol gebelik öyküsünün varlığı, genetik faktörler, malnütrisyon, parazitler, enfeksiyonlar gibi predispozan risk faktörleri arasında olduğunu rapor edilmiştir<sup>3</sup>.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar Kuzey Amerika ve Avrupa'da sıklığı 60 ila 120 / 100,000 gebelikte tanımlanmıştır. GTH'nin ultrason bulguları arasında, genellikle "kar fırtınası görünümü" olarak tanımlanan maternal kanla kapatılan çeşitli boyut ve şekillerde çok sayıda sonolusent kistlerle doldurulmuş bir uterin boşluk görünümü tipiktir.

Yüksek çözünürlüklü görüntülemenin gelişmesiyle, erken gebelikte transvajinal ultrason (TVS) kullanımının artmasıyla birlikte, GTH'nin tanısı ikinci trimesterden birinci trimestere geçmiştir<sup>4-6</sup>.

GTH'li kadınların trofoblastik hiperplaziye sekonder serum insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri anormal derecede yüksektir. Gebeliğin ilerlemesi ile preeklampsi, hipertiroidizm, hiperemesis, anemi ve geniş yumurtalık theca-lutein kistleri gibi çeşitli obstetrik komplikasyonlar rapor edilmiştir<sup>7,8</sup>.

Mol hidatiform 6 ay süreyle oral kontraseptif kullanımı ile kontrasepsiyon önerilmelidir. GTN'de sonra, düşük riskli hastalarda 12 ay boyunca, yüksek riskli hastalarda ise 18 ay boyunca gebelikten kaçınılması önerilir. Brown ve arkadaşlarının çalışmasında uterin delme potansiyeli nedeniyle intrauterin cihazların kullanımı önerilmediğini rapor edilmiştir<sup>9</sup>.

## YÖNTEMLER

Tersiyer bir merkezde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı patoloji sonucu ile doğrulanmış alan 89 hastanın dosya bilgisine ulaşıldı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 89 komplet ve parsiyel mol olgusu kayıtları incelendi. Çalışmada histopatolojik tanı esas alınmıştır. Mol hidatiform ön tanısıyla takip edilen fakat küretaj materyalinin histopatolojik sonucu bunu desteklemeyen vakalar çalışma dışı bırakılmıştır, abortus insipiens ve abortus inkompletus ön tanıları ile tedavi yapıp histopatoloji sonucu mol hidatiform olan vakalar çalışmaya dahil edildi. Bunların 76'sının komplet molar gebelik iken, 13'ü parsiyel molar gebelik grubunda olduğu izlendi. Mevcut kayıtlardan hastaların yaş, gravida, parite, abortus, kan grupları,  $\beta$  HCG, vakum küretaj öncesi  $\beta$ -HCG değerleri, serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tri-iyodotironin (T3) ve serbest tiroksin (T4) ve histopatoloji ile ilgili sonuçları kayıt edildi. Gestasyonel trofoblastik hastalığın histolojik tipi, molar gebelik hikayesi, term gebelik öyküsü, gebelik haftası, hiperemesis ve hipertiroidi varlığı, preeklampsi ve eklampsi varlığı, uygulanan tedavi ve komplikasyonlar kaydedildi. Hastaların Maternal kan transfüzyonu, maternal yoğun bakım ihtiyacı ve maternal ölüm olup olmadığı da araştırıldı. Veriler hastane arşiv taraması yapılarak kayıt edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurulu onayı alınmıştır.

## İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Toplanan verilerin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Normal dağılıma işaret eden parametrik değerler için Student T testi kullanıldı. kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi ( $\chi^2$ ) kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmada, Ocak 2015 - Ocak 2018 tarihleri arasında toplam doğum sayısı 3927 olarak tespit edildi. Gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı 22.6/1000 doğum olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş dağılımı incelendiğinde; yaş ortalaması  $29.55 \pm 9.79$  olup, 15 - 20 yaş aralığında %20,2(18), 21-25 yaş aralığında %19,1(17), 26-30 yaş aralığında %24,7(22), 31-35 yaş aralığında %10,1(9), 36-40 yaş aralığında %9,0(8) ve 41-50 yaş aralığında %16,9 (15) olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışmada primipar gebelik sayılarının oranı %20,2 (18) iken %51,7 (46)'sinin gravida sayısı 4 ve üzeri olarak tespit edildi. Çalışmada paritesi 4 ve üzeri %37,1(33) olarak bulundu.

Hastaların kan gruplarını incelendiğinde; hastaların 36 (%40,5)'sında 0 grubu, 35 (%39,3)'inde A grubu, 12 (%13,5)'sinde B grubu ve 6 (%6,7)' sının AB kan grubuna sahip olduğu tespit edildi.

Olguların tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, %13,4 (12)'ünün hipertiroidi olduğu bulundu.

Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların yaş ortalaması değeri  $29.15 \pm 10.54$ , komplet mol tanısı alan olguların ise  $29.74 \pm 9.72$  olarak bulundu ( $P=0.875$ ).

Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların beta HCG ortalama değeri  $229082 \pm 354929.69$  mIU/ml , komplet mol tanısı alan olguların ise  $258017.47 \pm 379942$  mIU/ml olarak bulundu ( $P=0.784$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1:** Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik verileri

		n	%
Yaş (yıl)	15-20	18	20,2
	21-25	17	19,1
	26-30	22	24,7
	31-35	9	10,1
	36-40	8	9,0
	41-50	15	16,9
Gravida	1	18	20,2
	2	14	15,7
	3	11	12,4
	4 ve Üzeri	46	51,7
Parite	0	19	21,3
	1	19	21,3
	2	10	11,2
	3	8	9,0
	4 ve Üzeri	33	37,1
Abortus	0	67	75,3
	1	11	12,4
	2	7	7,9
	3	4	4,5
	4 ve Üzeri	0	0
O RH	+	33	37,1
	-	3	3,4
A RH	+	33	37,1
	-	2	2,2
B RH	+	11	12,4
	-	1	1,1
AB RH	+	4	4,5
	-	2	2,2
Patoloji sonucu	Komlet mol	76	85,4
	Parsiyel mol	13	14,6

**Tablo 2:** Parsiyel ve komplet molar gebeliklerin demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Parsiyel molar gebelik (n=13) mean±SD	komplet molar gebelik (n=76) mean±SD	P
Anne yaşı (yıl)	[29.15±10.54]	[29.74±9.72]	0.875
Serum Beta HCG (mIU/ml)	[229082±354929.69]	[258017.47±379942]	0.784
TSH (mIU/ml)	[0.99±0.90]	[1.02±1.00]	0.891
Serbest T3 (ng/dl)	[3.80±1.25]	[3.94±2.46]	0.855
Serbest T4 (ng/dl)	[2.02±1.34]	[1.66±0.93]	0.235

Tabloda mean±SD verilerinin karşılaştırılmasında student T test kullanılmıştır. kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi ( $\chi^2$ ) kullanılmıştır. p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların TSH ortalama değeri 0.99±0.90 mIU/mL iken, komplet mol tanısı alan olguların TSH ortalama değeri 1.02±1.00 mIU/mL olarak bulundu (P=0.891).

Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların serbest T3 ortalama değeri 3.80±1.25 ng/dl iken, komplet mol tanısı alan olguların serbest T3 ortalama değeri 3.94±2.46 ng/dl olarak bulundu (P=0.855).

Çalışmada parsiyel mol tanısı alan olguların serbest T4 ortalama değeri 2.02±1.34 ng/dl iken, komplet mol tanısı alan olguların serbest T4 ortalama değeri 1.66±0.93 ng/dl olarak bulundu (P=0.235).

Hastaların tedavisi genel anestezi altında vakum küretaj ve oksitosin infüzyonu uygulanarak yapılmıştır. Hastalarda hipertiroidi tespit edilenler gerekli cerrahi tedavi öncesi dahiliye görüşü alınıp gerektiğinde  $\beta$  blokör verildikten sonra cerrahi prosedür uygulanmıştır.

Olguların vakum-küretaj öncesi ve sonrası  $\beta$ -HCG takipleri yapılmış. Hastaların vakum-küretaj materyallerinin histopatoloji sonuçları incelendiğinde, olguların %85,4 (76)'ünde komplet mol olup, geriye kalan %14,6 (13)'ünde parsiyel mol olarak bulundu.

Tüm olgularda rekürrens riski düşünülerek serum  $\beta$ -HCG değerleri normale ininceye kadar haftalık, normale indikten sonra üç kez haftalık takipleri yapılmış olup, daha sonra bir yıl süreyle aylık kontrollere çağrılarak serum  $\beta$ -HCG düzeyleri takip edilmiştir. Hastalara yaklaşık bir yıl kontrasepsiyon önerilmiştir.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, hidatiform mol (HM) etyolojisi hala tam netlik kazanmamış olmakla birlikte, anormal gametogenezis ve/veya fertilizasyon ve trofoblastik dokunun malign transformasyonu ile karakterize patolojik bir değişikliktir.

Palmer ve arkadaşlarının çalışmasında 21-35 yaş arasındaki kadınlara kıyasla, 35 yaşından büyük ve 21 yaşından küçük kadınlar için HM riski daha yüksektir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkların patogenezi tam olarak aydınlatılamamış fakat lezyon karakterizasyonu (benign ve malign lezyon ayırım) içermektedir<sup>10</sup>.

Dünya çapında epidemiyolojik çalışmalar sonucunda farklı insidanslar rapor edilmiştir. Hayashi ve arkadaşlarının toplum bazlı çalışmasında Güney Doğu Asya ülkelerindeki molar gebelik insidansının Avrupa ve Amerika'ya göre 2.5-3 kat fazla olduğu rapor edilmiştir<sup>11</sup>. Bracken arkadaşlarının çalışmasında Endonezya'da mol hidatiform insidansı 11.5/1000 doğum iken Amerika'da 1/1000'den daha azdır<sup>3</sup>.

Matsui ve arkadaşlarının çalışmasında Japonya'daki mol gebelik insidansına baktığımızda; 1974 yılında 2.5/1000 canlı doğum olarak tespit edilmişken 1991 yılından itibaren azalmaya başlayarak 2000 yılında 1.65/1000 canlı doğum olarak saptanmıştır<sup>12</sup>.

Gül ve arkadaşlarının çalışmasında Türkiye'deki mol gebelik insidansına baktığımızda; 1997 yılında 12.9/1000 doğum olarak rapor edilmiştir<sup>13</sup>. Çetin ve arkadaşlarının çalışmasında 2004 yılında

6.60/1000 doğum olarak rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Gül ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı 24.50 / 1000 doğum olarak rapor edilmiştir<sup>15</sup>.

Bizim çalışmamızda ise gestasyonel trofoblastik hastalık insidansı 22.6/1000 doğum olarak bulundu.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaş aralığı incelendiğinde; en yüksek oranın %62.9(56)'u ile 21-40 yaş aralığında olup %16,9(15)'u 40 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında, üreme çağındaki yaş grubunda gestasyonel trofoblastik hastalıklar daha fazla görülmüştür. Lurain ve arkadaşlarının çalışmasında gestasyonel trofoblastik hastalıklar 20 yaş altında görülme riskinin 1.5 kat, 40 yaş üstünde 5.2 kat arttığı rapor edilmiştir<sup>16</sup>. Çalışmada parsiyel mol tanısı konulan olguların yaş ortalama değeri 29.15±10.54, komplet mol tanısı konulan olguların ise 29.74±9.72 olarak bulundu (P=0.875).

Bagshwe ve arkadaşlarının çalışmasında molar gebeliklerde maternal A kan grubu daha sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda olguların kan gruplarını incelendiğinde; 36 hastanın (%40,5) 0 grubuna, 35 hastanın (%39,3) A grubuna, 12'sinin (%13,5) B grubuna, 6' sının (%6,7) AB kan grubuna sahip olduğu görülmüştür.

Martin ve arkadaşlarının çalışmasında GTH için risk faktörleri, karotenden ve hayvansal besinlerden fakir diyet, düşük sosyoekonomik düzey olduğu rapor edilmiştir<sup>18</sup>. Sebire ve arkadaşlarının çalışmasında erken yaş gebeliklerin ve geç yaş gebeliklerin GTH insidansını arttırdığını rapor edilmiştir<sup>19</sup>. Yapılan çalışmalarda, annenin yaşı 35'i geçtiğinde GTH sıklığının 5 kat arttığı saptanmıştır. Benzer bir şekilde daha erken yaşlardaki molar gebelikler GTH insidansını ciddi şekilde arttırdığı rapor edilmiştir<sup>20,21</sup>.

Vakum küretaj, GTH hastaların tedavisinde dikkate alınan tedavi şekli olup tüm vakalarda uygulanmalıdır. Çalışmamızda tüm vakalara vakum küretaj uygulanmış. İşlem sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanmadı.

Braga ve arkadaşlarının çalışmasında GTH için göz önünde bulundurulacak önemli komplikasyonlardan; vaginal kanama, preeklampsi ve hipertiroidizm olduğu rapor edilmiştir<sup>22</sup>. Çalışmamızda hastaların tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde %13,4 (12)'ünde hipertiroidi tespit edildi. Fakat çalışmada parsiyel mol tanısı konulan olguların TSH ortalama değeri  $0.99 \pm 0.90$  mIU/mL iken, komplet mol tanısı konulan olguların TSH ortalama değeri  $1.02 \pm 1.00$  mIU/mL olarak bulundu (P=0.891). Çalışmada parsiyel mol tanısı konulan olguların serbest T3 ortalama değeri  $3.80 \pm 1.25$  ng/dl iken, komplet mol tanısı konulan olguların serbest T3 ortalama değeri  $3.94 \pm 2.46$  ng/dl olarak bulundu (P=0.855). Çalışmada benzer şekilde parsiyel mol tanısı konulan olguların serbest T4 ortalama değeri  $2.02 \pm 1.34$  ng/dl iken, komplet mol tanısı konulan olguların serbest T4 ortalama değeri  $1.66 \pm 0.93$  ng/dl olarak bulundu (P=0.235).

Parsiyel mol hidatiform vakalarında canlı olmayan bir fetus mevcuttur ve böylece gebelik sonlandırılmalıdır. Öte yandan, Braga ve arkadaşlarının çalışmasında plasental mezenkimal displazi, ikiz molar gebelikte, canlı ve normal fetus varlığı ile birlikte bulunabileceğini ve bu gibi durumlarda gebelik devamına izin verilebileceğini rapor edilmiştir<sup>23</sup>.

Bruce ve arkadaşlarının çalışmasında spontan düşük, kürtaj öyküsü olan kadınların, spontan düşüğü olmayan kadınlarla kıyaslandığında, molar gebeliğin 2-3 kat artış olduğu rapor edilmiştir<sup>24</sup>.

## SONUÇ

Çalışmamızda sonuç olarak, molar gebelik vakalarında tetkik ve tedavileri göz önüne alındığında tiroid fonksiyon testi etkilendiği gözlenmektedir. Fakat parsiyel ve komplet molar gebelik olguları arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yapılan araştırmalarda, molar gebelik olgularında ciddi hipertiroidi komplikasyonları ile karşılaşmaktadır. Bu olgularda anestezi öncesi mutlaka tiroid fonksiyon testleri değerlendirmek gerekir. Bu olgulara küretaj sonrasında  $\beta$ -hCG takiplerinin yapılması hususunda hastalar bilgilendirilmeli ve herhangi bir takip yapılmaması halinde hayati tehlike oluşturabileceği açıklanmalıdır. Bunun dışında, hastalara en az 1 yıl gebe kalmamaları gerektiğini bilgilendirilmelidirler.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. Zhao P, Chen Q, Lu W: Comparison of different therapeutic strategies for complete hydatidiform mole in women at least 40 years old. A retrospective cohort study. BMC cancer. 2017; 17: 733.
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Gestational Trophoblastic Neoplasia. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical Gynecologic Oncology. St Louis: Mosby-Yer Book Inc.1997: 180-201.
3. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev. 1984; 6: 52-75.
4. E. Jauniaux. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease Ultrasound Obstet. Gynecol. 1998; 11: 367-77.
5. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006; 27: 56-60.

6. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 29: 70-5.
7. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease *Lancet.* 2010; 376: 717-29.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease *Gynecol. Oncol.* 2013; 128: 3-5.
9. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017; 144: 200-7.
10. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 635- 40.
11. Hayashi K, Bracken MB, Freeman DH Jr, Hellenbrand K. Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis. *Am J Epidemiol.* 1982; 115: 67- 77.
12. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S. Changes in the incidence of molar pregnancies. A population based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 172- 5.
13. Gül T, Yilmaztürk A, Erden AC. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle university. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 74: 37- 40.
14. Çetin M, Balta Ö, Duran B, Güvenal T, Yanar O. Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif incelenmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 26: 18- 22.
15. Gül A, Çelebi H. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğindeki Trofoblastik Hastalıkların Değerlendirilmesi. *T Klin J Gynecol Obst.* 2000; 10: 192- 5.
16. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 2005- 17.
17. Bagshwe KD, Dent J, Webb J: Hydatiform mole in United Kingdom 1973-1983. *Lancet.* 1986; 2: 673- 7.
18. Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience. *The Journal of reproductive medicine.* 1998; 43: 60-8.
19. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2002; 109: 99-102.
20. Sand PK, Lurain JR, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstetrics and gynecology.* 1984; 63: 140-4.
21. Tierney JP, Welsh J, Owen P. Management of early pregnancy loss--a complete audit cycle. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2006; 26: 229-32.
22. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho Jd, Elias K, et al.: Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26: 984-90.
23. Braga A, Obeica B, Werner H, Sun SY, Júnior JA, Rezende Filho J, Júnior EA: A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of ultrasonography.* 2017; 17: 299.
24. Bruce S, Sorosky J: Gestational Trophoblastic Disease. StatPearls Publishing. 2017.